

Universität
Basel

Fakultät für
Psychologie



Neuropsychologische, neuropsychiatrische und elektroencephalografische Aspekte der Apathie bei Patienten mit der Parkinsonerkrankung

Inauguraldissertation zur Erlangung der Würde einer Doktorin der Philosophie vorgelegt der Fakultät für Psychologie der Universität Basel von

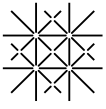
Antonia Meyer

aus Reisiswil

Basel, 2018

Originaldokument gespeichert auf dem Dokumentenserver der Universität Basel

edoc.unibas.ch



**Universität
Basel**

Fakultät für
Psychologie



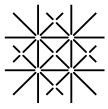
Genehmigt von der Fakultät für Psychologie auf Antrag von

Prof. em. Dr. rer. nat. Rolf Dieter Stieglitz

Prof. Dr. med. Dipl. Psych. Ute Gschwandtner

Datum des Doktoratsexamen:

DekanIn der Fakultät für Psychologie



Erklärung zur wissenschaftlichen Lauterkeit

Ich erkläre hiermit, dass die vorliegende Arbeit ohne die Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel selbstständig verfasst habe. Zu Hilfe genommene Quellen sind als solche gekennzeichnet. Die veröffentlichten oder zur Veröffentlichung in Zeitschriften eingereichten Manuskripte wurden in Zusammenarbeit mit den Koautoren erstellt und von keinem der Beteiligten an anderer Stelle publiziert, zur Publikation eingereicht, oder einer anderen Prüfungsbehörde als Qualifikationsarbeit vorgelegt. Es handelt sich dabei um folgende Manuskripte:

- Artikel 1 (*Studie 1*)
Meyer, A., Hadinia, A., Hatz, F., Martínez-Martín, P., Fuhr, P., Stieglitz, R. D., Gschwandtner U. (2016). Deutsche Übersetzung und Validierung der Checkliste zur Erfassung neuropsychiatrischer Störungen bei Parkinsonerkrankung (CENS-PE). *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, 84(07)
- Artikel 2 (*Studie 2*)
Meyer, A., Zimmermann, R., Gschwandtner, U., Hatz, F., Bousleiman, H., Schwarz, N., Fuhr, P. (2015). Apathy in Parkinson's disease is related to executive function, gender and age but not to depression. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6.
- Artikel 3 (*Studie 3*)
Hatz, F., **Meyer, A.**, Zimmermann, R., Gschwandtner, U., Fuhr, P. (2017). Apathy in Patients with Parkinson's disease correlates with alteration of left fronto-polar electroencephalographic connectivity. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9.
- Artikel 4 (*Studie 4*)
Meyer, A., Handabaka, I., Ehrensperger, M. M., Gschwandtner, U., Hatz, F., Monsch, A. U., Stieglitz, R. D., Fuhr, P. (Under review). Impaired memory consolidation similarly affects verbal episodic memory performance in patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychology*.

Basel, im September 2018

Antonia Meyer

Gutachter

Prof. em. Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Rolf Dieter Stieglitz

Emeritierter Professor für Klinische Psychologie und Psychiatrie an der Fakultät für Psychologie der Universität Basel

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Ute Gschwandtner

Titularprofessorin an der Fakultät für Medizin der Universität Basel und Konsiliarärztin auf der Neurologie, Universitätsspital Basel

Vorsitzende der Kommission

Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Roselind Lieb

Ordinaria für Klinische Psychologie und Epidemiologie an der Fakultät für Psychologie der Universität Basel

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Menschen herzlich bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen und mich auf dem Weg dahin unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. em. Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Rolf Dieter Stieglitz, für die Betreuung und Begutachtung dieser Arbeit, die Anmerkungen und die konstruktive Kritik.

Ein ausserordentlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Ute Gschwandtner für die konstruktive Zusammenarbeit, die Betreuung und Begutachtung dieser Arbeit, die kritischen Kommentare und Anmerkungen, ihre Unterstützung und ihre Ratschläge. Ihre Begeisterungsfähige und motivierende Art haben wesentlich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen.

Ein weiterer herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Peter Fuhr für das Teilen seiner umfassenden und reichen Kenntnisse im wissenschaftlichen Arbeiten und der Neurophysiologie. Seine wertvollen Ratschläge und seine kompetente Betreuung waren für mich beim Erstellen der wissenschaftlichen Arbeiten eine sehr grosse Unterstützung.

Ein herzliches Dankeschön gilt allen Mitarbeitenden, einschliesslich der Psychologie-Praktikanten, der Forschungsprojekte der Abteilung für klinische Neurophysiologie, die mich bei der Datenerhebung und Datenkontrolle sowie in fachlichen, statistischen, computerbezogenen und methodologischen Fragen unterstützt haben. Auch bedanken möchte ich mich für die anregenden Diskussionen, die sehr lehrreich waren. Ein grosses Dankeschön geht auch an alle Studienteilnehmenden, die sich uns anvertraut haben und sehr offen über ihre Probleme im alltäglichen Leben berichtet haben. Dies ermöglichte mir, ihr Leiden besser zu verstehen.

Mein herzlichster und grösster Dank gilt meinem Freund, meinen beiden Töchtern, meinen Eltern, meinen Schwestern und meinen Freunden für die Unterstützung, die Motivation, den Rückhalt und ihre unermüdliche Geduld während meiner Zeit als Doktorandin. Euer Glaube an mich hat mich während der Höhen und Tiefen unterstützt, motiviert und die Arbeit dadurch erheblich erleichtert.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	8
English Abstract	9
1. Einleitung	10
1.1. Epidemiologie, gesellschaftliche und ökonomische Aspekte der Parkinsonerkrankung	10
1.2. Motorische und nicht-motorische Symptome bei der Parkinsonerkrankung – Pathologie und Behandlung	11
1.3. Apathie bei der Parkinsonerkrankung	14
1.4. Die kognitiven Defizite bei der Parkinsonerkrankung	18
1.5. Fragestellungen und Ziele	19
2. Methode	23
2.1. Studienteilnehmende und Durchführung	23
2.2. Messinstrumente	24
2.3. Statistische Analysen	29
3. Resultate	31
3.1. Die psychometrischen Eigenschaften der Checkliste zur Erfassung der neuropsychiatrischen Störungen bei der Parkinsonerkrankung	31
3.2. Die Prädiktoren der Apathie bei der Parkinsonerkrankung	33
3.3. Die Veränderung von neuronalen Netzwerken im Zusammenhang mit der Apathie bei der Parkinsonerkrankung	34
3.4. Die Rolle der Konsolidierung bei den Gedächtnisstörungen im Zusammenhang mit der Parkinsonerkrankung	35
4. Diskussion	37
4.1. Ist die CENS-PE ein reliables und valides Instrument zur Erfassung von Apathie und anderen neuropsychiatrischen Störungen bei der Parkinsonerkrankung?	37
4.2. Welchen Einfluss haben dysfunktionale exekutive Prozesse, Depression und motorische Beeinträchtigungen auf die Apathie bei der Parkinsonerkrankung?	38
4.3. Wie verändern sich die neuronalen Verbindungen bei der Apathie im Zusammenhang mit der Parkinsonerkrankung?	39
4.4. Ist ein Defizit der Konsolidierung bei der Parkinsonerkrankung vorhanden?	40
5. Implikationen	42
5.1. Methodische Kritik und zukünftige Forschung	42
5.2. Bedeutung für die klinische Praxis	44
5.3. Fazit	45

Literatur

47

Anhang

A: Artikel 1

B: Artikel 2

C: Artikel 3

D: Artikel 4

E: Lebenslauf

Zusammenfassung

Einleitung. Zu den nicht-motorischen Symptomen (NMS) bei der Parkinsonerkrankung (PK) zählen Apathie und kognitive Störungen. Apathie ist ein Prädiktor für die Entwicklung der Demenz bei der PK und geht mit einer erheblich verminderten Lebensqualität einher. Eine einheitliche Terminologie und ein standardisiertes diagnostisches Procedere sowie auch eine evidenzbasierte Therapie fehlen. Die Dissertation hat zum Ziel zu untersuchen, ob Apathie mit der *Checkliste zur Erfassung neuropsychiatrischer Symptome bei der PK* (CENS-PE) valide erfasst werden kann und ob Apathie mit spezifischen exekutiven Prozesse (i. e. *Initiieren, Hemmen, Wechseln*) und/oder Depression assoziiert ist. Verbal-episodische Gedächtnisdefizite treten bei nicht-dementen Patienten mit der PK häufig auf. Ein weiteres Ziel war zu untersuchen ob diese, wie bei der Alzheimerkrankheit (AK), durch defizitäre Konsolidierung bedingt sind.

Methode. Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom wurden in die verschiedenen Studien eingeschlossen. Sie wurden zwischen 2011 und 2015 im Rahmen der Basler Trainingsstudien, beziehungsweise in der Sprechstunde für Bewegungsstörungen auf der Neurologie des Universitätsspitals Basel untersucht. Für *Studie 4* wurden zusätzlich gesunde Kontrollen und Patienten mit einer milden AK von der Memory Clinic, Universitäre Altersmedizin und Rehabilitation, Basel, rekrutiert und untersucht. Alle Studienteilnehmer durchliefen eine umfangreiche Abklärung mit neuropsychologischen, neuropsychiatrischen und neurologischen Untersuchungen. Zusätzlich wurde ein Elektroencephalogramm (EEG) mit 256 Elektroden abgeleitet. Die Analysen beinhalteten Korrelationsanalysen, Regressionsmodelle mit schrittweiser Selektion der relevanten Variablen und Varianzanalysen.

Resultate. Die Items der CENS-PE (*Studie 1*) erwiesen sich als homogen und trennscharf, die interne Konsistenz als akzeptabel und die Konstruktvalidität der Stimmung/Apathie Domäne konnte nachgewiesen werden. In *Studie 2* zeigte sich, dass der exekutive Prozess Initiieren ein signifikanter Prädiktor für Apathie ist, hingegen war kein Zusammenhang zwischen Depression und Apathie nachweisbar. Es konnte eine Abnahme des Phase Lag Index (i. e. Mass für Konnektivität) in links-frontalen Hirnregionen im Zusammenhang mit der Apathie und dem exekutiven Prozess Initiieren nachgewiesen werden (*Studie 3*). In *Studie 4* war ein signifikant verminderter Primacy Effekt (i. e. Mass für Konsolidierung) bei Patienten mit kognitiver Störung bei der PK und Patienten mit der AK im Vergleich zu Patienten ohne kognitive Störung bei der PK und gesunden Kontrollen nachweisbar.

Diskussion. Die Studienergebnisse legitimieren den Einsatz der CENS-PE zur Erfassung der Apathie im klinischen Alltag. Das klinische Bild der Apathie bei der PK manifestiert sich mit einer Verhaltensänderung im Sinne einer Initiierungsstörung, welches von der Depression abgrenzbar ist, und mit einer Dysfunktion des frontal-subkortikalen Schaltkreises einhergeht. Für die verbal-episodischen Gedächtnisstörungen scheint ein Defizit der Konsolidierung verantwortlich zu sein, entsprechend dem Muster, welches bei den Patienten mit der AK beobachtbar ist. Die Ergebnisse weisen darüber hinaus auf die Wichtigkeit hin, spezifische kognitive Prozesse im Zusammenhang mit den NMS bei der PK zu analysieren, dadurch können wichtige Informationen zu den pathophysiologischen Grundlagen und folglich auch zu möglichen Behandlungsstrategien gewonnen werden.

Schlüsselwörter. Apathie, Parkinsonerkrankung, Checkliste zur Erfassung neuropsychiatrischer Symptome bei der Parkinsonerkrankung, exekutive Funktionen, Depression, Kognition, verbal-episodische Gedächtnisdefizite, Konsolidierung

English Abstract

Introduction. Apathy and cognitive dysfunctions are frequent and debilitating non-motor symptoms (NMS) in patients with Parkinson's disease (PD). Apathy has a significant impact on quality of life and is a predictive factor for cognitive deterioration in PD. A consistent terminology, diagnostic procedures as well as evidence based treatment strategies are still largely lacking. The aim of this thesis was to analyse the validity of the Mood/Apathy domain and the psychometric characteristics of the *Scale for Evaluation of Neuropsychiatric Disorders in Parkinson's disease* (SEND-PD) and to investigate whether apathy in PD is a subdomain of either depression and/or of specific executive processes (i. e. *initiation, shifting, inhibition*). Non-demented PD patients frequently exhibit deficits in verbal episodic memory. We aimed to investigate whether these deficits are due to deficient memory consolidation in patients with PD, similar to the pattern observed in patients with Alzheimer's disease (AD).

Methods. Patients with idiopathic PD were recruited between 2011 and 2013. The patients were either participants of a training study or outpatients from the movement disorders clinic, Department of Neurology, Hospital of the University, Basel. For *study 4*, we additionally included outpatients with very mild AD and healthy controls. They were recruited from the Memory Clinic, University Center for Medicine of Aging, Basel. All participants had extensive neuropsychological, neuropsychiatric and neurological testing. A resting state electroencephalography (EEG) was recorded with 256 electrodes. Statistical analyses included correlation analyses and linear regression model with stepwise elimination procedure and analyses of variance.

Results. In *study 1* the psychometric characteristics of the SEND-PD as well as aspects of validity of the Mood/Apathy domain were evaluated. The items of the scale were homogenous, selective and the domains showed acceptable internal consistency. The constructive validity of the Mood/Apathy domain showed good values. *Study 2* revealed influences of the executive process initiation but not of depression or motor impairment on apathy in PD. *Study 3* further investigated the relationship between apathy and executive process initiation with changes in brain networks. Lower connectivities (measured by Phase Lag Index) involving the left frontal region were related to higher apathy scores as well as to a severer deficit of initiation. In *study 4*, a significant attenuation of the primacy effect (i. e. measure for memory consolidation) was detectable in patients with PD and in patients with very mild AD.

Discussion. The German version of the SEND-PD is sufficiently reliable and valid to be adopted in German speaking countries. The findings indicate, that initiation dysfunction in patients with PD heralds beginning apathy, probably due to a dysfunction of the cortico-basal loop. The present thesis corroborate the assumption, that depression and apathy can be dissociated. Verbal episodic memory deficits may reflect deficient memory consolidation, similar to the mechanism observed in AD patients. To conclude, the results confirm relationships between specific cognitive processes and NMS in PD, which may gain information of pathological underpinnings and may guide treatment.

Key words. Apathy, Parkinson's disease, Scale for Evaluation of Neuropsychiatric Disorder in Parkinson's disease, executive function, depression, cognition, verbal episodic memory deficits, consolidation

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie, gesellschaftliche und ökonomische Aspekte der Parkinsonerkrankung

Infolge verbesserter medizinischer Versorgung und einer höheren Lebensqualität ist weltweit ein Rücklauf der Sterblichkeit und somit ein Anstieg der Lebenserwartung feststellbar (Bundesamt für Statistik, 2008). Diese demographische Entwicklung birgt enorme gesundheitliche und sozioökonomische Herausforderungen, da sie mit einer Zunahme von altersassoziierten Krankheiten, wie beispielsweise den neurodegenerativen Erkrankungen, einhergeht. Die Parkinsonerkrankung (PK) ist nach der Alzheimer Krankheit (AK) die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und zählt zu den häufigsten extrapyramidalen Erkrankungen im höheren Lebensalter (Bassetti et al., 2007). Einer kürzlich veröffentlichten Studie zufolge ist von einem exponentiellen Zuwachs der Prävalenzrate bei der PK auszugehen; die Krankheit, so die Prognose, soll pandemieartig ausbrechen (Dorsey & Bloem, 2018). Gemäss dieser Schätzung wird sich die Gesamtzahl der von der PK Betroffenen von aktuell weltweit 6.5 Millionen bis zum Jahre 2040 auf etwa 14.2 Millionen verdoppeln (Dorsey & Bloem, 2018). In der Schweiz beläuft sich die Prävalenzrate der PK in der Gesamtbevölkerung auf 0.1 %. Während von den über 60-Jährigen etwa 1 % betroffen sind, steigt die Anzahl der Betroffenen bei den über 80-Jährigen auf rund 3 % ('Schweizerische Parkinsonvereinigung: Home', 2018). Diese Zahlen bringen die Assoziation zwischen der PK und dem Alter deutlich zum Ausdruck. Hinsichtlich des Geschlechts ist ein Unterschied feststellbar, wonach die Prävalenzrate in Abhängigkeit der Altersgruppe bis zu 3.3-mal höher ist für Männer im Vergleich zu Frauen (Pringsheim, Jette, Frolkis, & Steeves, 2014).

Neben den motorischen Symptomen manifestieren sich bei der PK auch *nicht-motorische Symptome* (NMS). Insbesondere diese gehen mit einer verminderten Lebensqualität einher und sind mit einem negativen Krankheitsverlauf assoziiert (Martinez-Martin, Rodriguez-Blazquez, Kurtis, & Chaudhuri, 2011). NMS treten bei über 90 % der Patienten mit der PK auf; eine Demenz beispielsweise ist im Verlauf der PK etwa 4- bis 6-mal häufiger als bei gesunden Kontrollpersonen (Kim, Cheon, Park, Kim, & Jo, 2009; Riedel et al., 2010). Nicht nur die progredienten motorischen Symptome sondern auch das Auftreten der NMS mit dem Fortschreiten der Krankheit erfordert eine intensive Versorgung, Betreuung und Pflege und betrifft neben den Patienten auch deren Angehörige; insbesondere ihnen kommt im Krankheitsprozess eine bedeutende Rolle zu, da sie einen grossen Teil der zeit- und kostenintensiven Betreuung und Pflege übernehmen (Bundesamt für Statistik, 2014). Dadurch sind sie emotionalem, psychischem und physischem Stress ausgesetzt, was mit einer Abnahme der Lebensqualität auch auf Seiten der Angehörigen einhergeht (Martinez-Martin, Rodriguez-Blazquez, & Forjaz, 2012). Neben dieser gesellschaftlichen Problematik sind die ökonomischen Folgen beachtlich. In Deutschland betragen die gesundheitsökonomischen Gesamtkosten für einen Patienten mit der PK durchschnittlich 12'090 € pro Jahr, diese Kosten setzen sich zu 56 % aus direkten (e. g. Medikamente, Diagnostik, Heimkosten) und zu 40 % aus indirekten Kosten (e. g. Erwerbsausfall, Kosten für Wohnungsumbau) zusammen (Dengler, Leukel, Meuser, & Jost, 2006). Für die Schweiz liegen keine entsprechenden Daten vor. Im Hinblick auf das deutlich erhöhte Risiko für eine Demenz sind die Kosten, die jährlich für Demenzerkrankungen ausgegeben werden,

relevant, welche sich im Jahre 2009 auf 6.9 Milliarden CHF beliefen und Hochrechnungen zufolge bis ins Jahr 2050 auf 20 Milliarden CHF ansteigen werden (Kraft, Marti, Werner, & Sommer, 2010).

Die mit dem Anstieg durch die PK, insbesondere durch die NMS bedingten, ökonomischen und gesellschaftlichen Konsequenzen weisen auf die Notwendigkeit hin, die NMS detailliert zu beschreiben und sie rechtzeitig zu erkennen, um in naher Zukunft geeignete Massnahmen und Therapien zu entwickeln und dabei diesem Verlauf entgegenzuwirken.

1.2. Motorische und nicht-motorische Symptome bei der Parkinsonerkrankung – Pathologie und Behandlung

Das klinisch-motorische Bild der PK ist gekennzeichnet durch Tremor, eine Verlangsamung der Initiierung willentlicher Bewegungen (Bradykinesie) und einen erhöhten muskulären Tonus (Rigidität). Die motorischen Defizite manifestieren sich meist unilateral oder zumindest asymmetrisch und nehmen mit dem Fortschreiten der Krankheit progredient zu (Berardelli et al., 2013).

Obwohl in der Erstbeschreibung der PK von Parkinson die NMS bereits aufgeführt waren (Parkinson, 1817), wurde die Krankheit lange Zeit als reine Bewegungsstörung wahrgenommen. Erst seit dem letzten Jahrzehnt wird der Fokus, sowohl in der Forschung als auch in der medizinischen Versorgung, auf weitere Begleitsymptome gelegt. Zu den NMS zählt ein weites Spektrum von Beschwerden, welche den Bereichen Sensibilitätsstörungen, Störungen des autonomen Systems, Schlafstörungen, neuropsychiatrische Störungen (e. g. Apathie, Depression, Fatigue, Angst) und kognitive Beeinträchtigungen zugeordnet werden. Bei über 90 % der Patienten mit der PK treten im Krankheitsverlauf NMS auf (Chaudhuri, Odin, Antonini, & Martinez-Martin, 2011). Manche, wie beispielsweise Hyposmie, Schlafstörungen, Konstipation und Depression, können bereits im prodromalen Stadium der PK bestehen, d. h. sie gehen den motorischen Leitsymptomen einige Jahre voraus, andere wiederum treten erst später im Krankheitsverlauf auf (Schapira et al., 2017: Abbildung 1). Insbesondere die NMS stellen eine grosse Belastung im Alltag der Patienten und ihrer Angehörigen dar, da sie die Lebensqualität deutlich vermindern (Martinez-Martin, Rodriguez-Blazquez, et al., 2012). Die zahlreichen Studienergebnisse, die die Wichtigkeit der NMS in der prämotorischen Phase aber auch im weiteren Krankheitsverlauf belegen, führten dazu, dass eine Task Force der internationalen Vereinigung *International Parkinson and Movement Disorder Society (IPMDS)* neue diagnostische Leitlinien für die PK prüft, worin die NMS als Bestandteil der Diagnostik aufgenommen werden sollen (Berg et al., 2014).

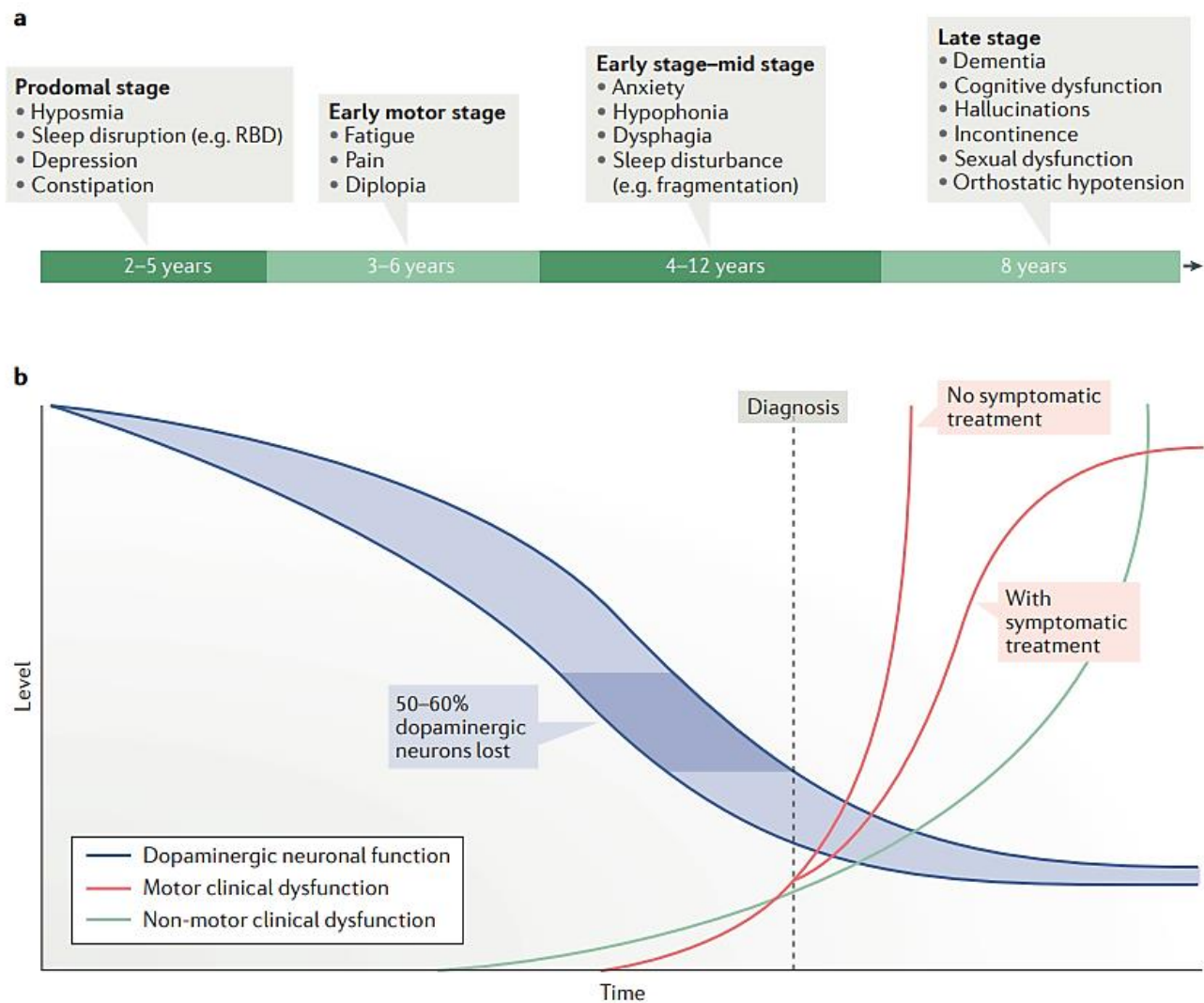


Abbildung 1. Zeitverlauf des Auftretens von motorischen und nicht-motorischen Symptomen bei der Parkinsonerkrankung. **a)** Schematische Darstellung in Abhängigkeit der Zeit, in der die nicht-motorischen Symptome bei der Parkinsonerkrankung manifest werden, wonach die nicht-motorischen Symptome in der prodromalen Phase deutlich vor den motorischen Symptomen, auftreten können. **b)** Darstellung der Häufigkeit und der Progression der nicht-motorischen Symptome und der Degeneration der dopaminergen Zellen. Die Schattierung indiziert, dass diese Rate variiert (Quelle: Schapira et al., 2017).

Neuropathologisch ist die PK hauptsächlich durch eine Fehlkonfiguration des präsynaptischen Proteins α -Synuclein (in Kombination mit anderen Proteinen) gekennzeichnet, welches charakterisiert als Lewy-Körperchen in einem pathologischen Ausmass im Gehirn akkumuliert (Ferrer et al., 2012). Die Ablagerung der Lewy-Körperchen ist vornehmlich in den Basalganglien (Substantia nigra) und mit Fortschreiten der Krankheit auch im limbischen System und in der Grosshirnrinde nachweisbar (Ferrer et al., 2012). Die Ausbreitung der neurofibrillären Veränderung erfolgt nicht zufällig, sondern zeigt ein typisches Muster auf, welches von Braak et al. (2003) beschrieben wurde und mit dem progressiven Krankheitsverlauf korreliert ist. Der ursprünglichen Braak-Hypothese zufolge treten die Lewy-Körperchen zunächst in der Medulla oblongata auf, breiten sich dann über den Hirnstamm, den Bulbus olfactorius und das Mittelhirn in den mesocorticalen Regionen aus und gehen letztendlich auf die neocorticalen Areale über (Braak et al., 2003). Neuere Studienergebnisse haben gezeigt, dass das initial beschriebene Ausbreitungsmodell der neurofibrillären Veränderungen zur Erklärung der NMS nicht ausreicht, sodass das ursprüngliche Modell erweitert wurde. Es wird postuliert, dass die α -Synuclein Ausbreitung im Gastrointestinaltrakt beginnt und sich dann über das parasympathische und sympathische Nervensystem zum Hirnstamm bis zum Cortex ausweitet (Klingelhoefer and Reichmann, 2015).

Auf zellulärer Ebene liegt der PK eine Fehlfunktion multipler Neurotransmitter (Dopamin, Acetylcholin, Serotonin, Noradrenalin, Substanz P und Hypocretin) in unterschiedlichen Gehirnregionen und im autonomen Nervensystem zugrunde, welche mit den abnormen motorischen Symptomen und Verhaltensweisen einhergeht (Schapira et al., 2017). Am weitaus häufigsten erforscht ist dabei die Neurodegeneration der dopaminergen Zellen in der Substantia nigra, welche primär mit den motorischen Symptomen assoziiert sind (Rodriguez-Oroz et al., 2009). Während die primär dopaminerge Zelldegeneration in den Basalganglien die motorischen Kardinalsymptome weitestgehend erklären, spielt dieses Neurotransmittersystem bei den NMS nur eine sekundäre Rolle. Es konnte nachgewiesen werden, dass neben den Neurotransmittern Substanz P und Hypocretin insbesondere das cholinerge, das noradrenerge und das serotonerge System mit den NMS assoziiert sind (Schapira et al., 2017). Die neueren Erkenntnisse in der Pathophysiologie hinsichtlich der NMS basieren ebenfalls auf einer erweiterten Braak-Hypothese: In Abhängigkeit der unterschiedlichen Phänotypen werden variierende neurodegenerative Prozesse in verschiedenen nicht-dopaminergen Nuclei im limbischen System und im Hirnstamm angenommen (Beach et al., 2009; Jellinger, 2012).

Die wissenschaftlich erwiesene und oftmals replizierte *Dopamin-Defizit-Hypothese* im Zusammenhang mit der Entstehung der motorischen Störungen hat sowohl für die Diagnostik als auch für die Behandlung der PK weitreichende Konsequenzen. Die symptomatische Behandlung der motorischen Beschwerden erfolgt als Dopamin-Ersatz-Therapie, welche die Patienten in Form von Levodopa erhalten. Durch die Behandlung in Form von Tabletten oder mittels einer jeunalen L-Dopa-Therapie (Duodopa®) aber auch durch stereotaktische Eingriffe (i. e. Tiefe Hirnstimulation, THS) sind die motorischen Symptome über lange Zeit erfolgreich behandelbar (Fox et al., 2011). Im Gegensatz zu der Therapie der motorischen Beschwerden erweist sich das Management der NMS als deutlich schwieriger, da effektive Behandlungsoptionen für viele Symptombereiche fehlen; einzig für Depression (mit Pramipexol), Psychose (mit Clozapin), Demenz (mit Rivastigmin) und

Sialorrhoe (mit Botulinum toxin) ist eine wirksame Behandlung nachgewiesen (Seppi et al., 2011). Im Zusammenhang mit der Apathie bei der PK liegt eine Studie vor, die die Wirksamkeit von Piribedil auf die Apathie nachweisen konnte (Thobois et al., 2013). Da ausschliesslich Patienten nach einer Behandlung mit THS eingeschlossen wurden, sind die Ergebnisse jedoch nicht generalisierbar.

1.3. Apathie bei der Parkinsonerkrankung

Apathie ist hergeleitet vom altgriechischen «Apatheia», (griechisch: ἀπάθεια bzw. apátheia, Unempfindlichkeit, Leidenschaftslosigkeit) und beschreibt einen «amotivationalen» Verhaltenszustand. Der Begriff war in der altgriechischen Sprache positiv konnotiert, da Apatheia den Zustand einer Person umschreibt die nicht durch Äusseres beeinflusst werden kann (Reiner & Engelmeier, 1971) und wurde als Grundlage der «Eudaimonie» (Glückseligkeit) betrachtet. Dagegen wird Apathie heutzutage in der Psychologie und in der Medizin als ein Krankheitssyndrom verstanden. Es werden im Klassifikationssystem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV bzw. 5) der American Psychiatric Association (American Psychiatric Association, 1994, 2013) verschiedene Synonyme verwendet, um die Apathie zu beschreiben; dazu zählen unter anderem: *abgeflachter Affekt, Avolition, Indifferenz, deutlich vermindertes Interesse*. Eine einheitliche Terminologie fehlt jedoch, die Apathie ist in den Klassifikationssystemen nicht als eigenständige Störung aufgeführt.

Nach der Definition von Marin (1991) steht eine verminderte Motivation im Vordergrund, die nicht auf emotionalen Stress, eine intellektuelle Beeinträchtigung oder einen verminderten Bewusstseinszustand zurückgeführt werden kann und zu einer Reduktion von spontanem, zielgerichtetem Verhalten führt. Apathie umfasst gleichzeitig kognitive, behaviorale und affektive Komponenten und kann isoliert oder als Begleitsymptom einer anderen neurologischen oder psychiatrischen Grunderkrankung auftreten. Es werden unter dem Begriff vier Unter-Domänen summiert: 1) verminderte affektive Resonanz, 2) vermindertes kognitives Interesse, 3) Depression und 4) fehlende spontane Aktivierung mentaler Prozesse (Marin, 1996). Diese können beim einzelnen Patienten in variierender Konstellation auftreten, sind mit unterschiedlichen pathophysiologischen Prozessen assoziiert und bestimmen dadurch möglicherweise auch die Art der Therapie (Pagonabarraga et al., 2015).

Gemäss Metaanalysen liegt die Prävalenzrate der Apathie bei Patienten mit der PK bei 40 % (den Brok et al., 2015). Bei 20 bis 36 % der Patienten mit der PK tritt Apathie als isolierte Verhaltensstörung bereits im prodromalen Stadium auf. Im Zusammenhang mit der Behandlung mit dopaminergem Medikation kommt es zu einer Abnahme dieser Rate, welche jedoch im späteren Krankheitsverlauf erneut ansteigt, und auch mit einer Zunahme der kognitiven Defizite assoziiert ist (Pont-Sunyer et al., 2015). Die Prävalenzrate von Apathie bei Patienten mit einer Demenz im Rahmen der PK liegt bei etwa 60 % (Aarsland et al., 2007). Es wurde auch ein Zusammenhang mit der THS nachgewiesen: Apathie tritt postoperativ, im Vergleich zu einer Behandlung gemäss *Best Medical Treatment*, häufiger auf (Thobois et al., 2010). Der genaue Mechanismus, warum es postoperativ zu einer Häufung kommt, ist bisher ungeklärt; ein möglicher Einflussfaktor könnte dabei der Levodopa Entzug sein (Castrìoto, Volkmann, & Krack, 2013).

Neuropsychologische Aspekte.

Im Bereich der Kognition lässt sich eine Assoziation zwischen Apathie und tieferen Werten im *Mini Mental Status* (MMS) nachweisen (den Brok et al., 2015); Apathie kann zudem in Verbindung gebracht werden mit einer rascheren Progredienz des kognitiven Abbaus (Dujardin, Sockeel, Delliaux, Destée, & Defebvre, 2009). Im Bereich der kognitiven Domänen zeigt sich ein mehrfach replizierter Zusammenhang zwischen Apathie und exekutiven Dysfunktionen (Dujardin et al., 2009; Pluck & Brown, 2002; Varanese, Perfetti, Ghilardi, & Di Rocco, 2011; Zgaljardic et al., 2007).

Unter exekutiven Funktionen wird die Fähigkeit verstanden, kognitive Funktionen auf tieferen Ebenen zu kontrollieren und zu regulieren und dadurch zielgerichtetes Verhalten zu ermöglichen (Alvarez & Emory, 2006). Unter den Kognitionstheoretikern herrscht heute weitestgehend Einigkeit darüber, dass exekutive Funktionen verschiedene Prozesse umfassen, welche selektiv beeinträchtigt sein können und im direkten Zusammenhang mit frontalen Hirnstrukturen stehen (Alvarez & Emory, 2006). In einem Übersichtsartikel von Drechsler (2007) wird auf Basis der Literatur ein Modell für die klinische Diagnostik vorgeschlagen, wonach die exekutiven Funktionen aus den drei Prozessen *Initiieren*, *Hemmen*, und *Wechseln* bestehen, denen distinkte neuronale Netzwerke zugrunde liegen. *Initiieren* ist definiert als die Fähigkeit, eine intentionale Handlung aus eigener Motivation und aus eigenem Antrieb heraus zu beginnen. Patienten mit einer Initiierungsstörung weisen Defizite in Tests auf, die Anforderungen an die eigene Ideenproduktion und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit stellen. *Hemmen* ist charakterisiert als die Fähigkeit, eine Handlung zu unterdrücken; Patienten mit Störungen in diesem Prozess zeigen impulsives Verhalten und sind stark ablenkbar. *Wechseln* wird beschrieben als die Fähigkeit, den Aufmerksamkeitsfokus gezielt zwischen mehreren Inhalten zu verlagern; Patienten mit Defiziten in diesem Prozess zeigen kognitive Inflexibilität, mentale Rigidität und eine erhöhte Tendenz zu Perseverationen auf (Drechsler, 2007).

Neuropsychiatrische und klinische Aspekte.

Wie bereits beschrieben, fehlt sowohl eine standardisierte Terminologie der Apathie sowie auch Diagnose-Kriterien. Weder im ICD-10 (World Health Organization, 2016) noch im DSM-IV bzw. DSM-5 (American Psychiatric Association, 1994, 2013) ist Apathie als eigenständige Störung aufgeführt, obwohl Kriterien vorgeschlagen und validiert wurden (Drijgers, Dujardin, Reijnders, Defebvre, & Leentjens, 2010; Starkstein et al., 2009). Zur Erfassung von Apathie werden deshalb sowohl in der Klinik als auch in der Forschung vorwiegend Fragebögen verwendet. Die *Movement Disorder Society* hat die psychometrischen Eigenschaften verschiedener Apathie-Skalen bei der PK evaluiert (Leentjens et al., 2008); dabei wurden die *Starkstein Apathie Skala* (SAS; Starkstein et al., 1992) sowie das Apathie-Item der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS; Fahn, Marsden, Calne, & Goldstein, 1987) als «empfohlene» Skalen eingestuft, während die *Apathie Evaluations Skala* (AES; Marin, 1991), die *Lille Apathie Rating Skala* (LARS; Sockeel et al., 2006) und Item 7 des Neuropsychiatric Inventory (Cummings et al., 1994) die Kriterien für eine «klassifizierte» Skala erfüllen, jedoch nicht als «empfohlene» Skalen gelten. Kurze, validierte Checklisten oder Screening-Verfahren, die Apathie und andere neuropsychiatrische Beeinträchtigungen spezifisch bei der PK erfassen, fehlen bisher.

Die neuropsychiatrischen Begleitsymptome bestimmen den Behandlungserfolg anderer Therapien, wie beispielsweise der THS, und liefern wichtige Informationen zur Prognose des Krankheitsverlaufs, deshalb ist deren Erfassung notwendig. In der medizinischen Versorgung der PK erfordert dies reliable und valide Verfahren, die in kurzer Zeit durchgeführt werden können. Ein solches Verfahren ist die *Scale for Evaluation of Neuropsychiatric Disorders in Parkinson's disease (SEND-PD)*, welche im spanischen Sprachraum entwickelt und validiert wurde (Martinez-Martin, Frades-Payo, Agüera-Ortiz, & Ayuga-Martinez, 2012). Dieses Verfahren zeichnet sich aus durch eine übersichtliche Darstellung und zeitökonomische Erfassung der neuropsychiatrischen Symptome (psychotische Symptome, Stimmung/Apathie, Störung der Impulskontrolle), die im Verlauf der PK auftreten können. Gemäss den Autoren wurde die *Konstruktvalidität* der Subskala Stimmung/Apathie in der Originalarbeit nicht hinreichend überprüft. Konstruktvalidität umfasst die Aspekte konvergente und diskriminante Validität. Der Parameter konvergente Validität überprüft, ob verwandte Konstrukte tatsächlich auch verwandt sind, dabei wird die Übereinstimmung zwischen einer neu entwickelten Skala mit etablierten Messinstrumenten zur Erfassung ähnlicher Konstrukte bestimmt. Im Unterschied dazu wird bei der konvergenten Validität untersucht, ob sich andere psychopathologische Merkmale vom Zielkonstrukt unterscheiden, weshalb eine tiefe Übereinstimmung mit unähnlichen Konstrukten erwartet wird.

Neuere klinische und neurobiologische Forschungsergebnisse liefern Evidenz, dass insbesondere in frühen Phasen der Krankheit und bei unbehandelten Patienten mit der PK sich unterschiedliche NMS-Phänotypen manifestieren, welche mit distinkten pathologischen Veränderungen einhergehen (Erro et al., 2013; Pont-Sunyer et al., 2015; Zis, Erro, Walton, Sauerbier, & Chaudhuri, 2015). Datengeleiteten Analysen zufolge lassen sich sechs klinische NMS-Subtypen unterscheiden, die den Bereichen Kognition, Apathie, Depression/Angst, Schlaf/Fatigue, Schmerz oder autonome Dysfunktionen zuzuordnen sind (Sauerbier, Jenner, Todorova, & Chaudhuri, 2016). Clusteranalysen haben ergeben, dass ein sogenannter Apathie NMS-Subtyp identifizierbar ist, der sich durch eine isolierte Apathie-Symptomatik auszeichnet und mit spezifischen klinischen, demographischen und neuropsychologischen Korrelaten einhergeht (Kulisevsky, Pagonabarraga, Pascual-Sedano, García-Sánchez, & Gironell, 2008). Demnach tritt Apathie häufiger bei männlichen PK Patienten auf und Patienten mit einer Apathie-Symptomatik sind durchschnittlich 3.3 Jahre älter als Patienten ohne Apathie (den Brok et al., 2015). Ein Zusammenhang zwischen Apathie und längerer Krankheitsdauer sowie schwereren motorischen Beeinträchtigung ist nachgewiesen (Leroi et al., 2012). Patienten mit Apathie bei der PK erreichen im Mittel in einer Skala zur Erfassung der motorischen Beeinträchtigungen (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Subskala III*) durchschnittlich etwa 8 Punkte mehr als Patienten ohne Apathie (Skorvanek et al., 2013). Die Studienergebnisse hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen Levodopa Dosis und Apathie hingegen sind inkonsistent: Während manche Resultate eine negative Korrelation zwischen Levodopa Dosis und Apathie belegen (den Brok et al., 2015; Skorvanek et al., 2013), konnte in anderen Studien gezeigt werden, dass Patienten mit Apathie bei der PK signifikant mehr Levodopa einnehmen als Patienten ohne Apathie (Benito-León, Cubo, & Coronell, 2012).

Neuropsychiatrische Störungen treten selten einzeln auf. Bei der PK sind sowohl Komorbiditäten als auch Assoziationen mit verschiedenen anderen Symptombereichen nachgewiesen. Eine Überlappung der

Apathie- und der Fatigue-Symptomatik konnte gezeigt werden (Sáez-Francàs, Hernández-Vara, Corominas Roso, Alegre Martín, & Casas Brugué, 2013). Die Apathie tritt zudem häufig komorbid mit einer Depression auf (den Brok et al., 2015), etwa ein Drittel der Patienten mit der PK leiden im Verlauf der Krankheit unter einer Depression (Reijnders et al., 2010). Obwohl Überlappungen der Symptomatik zwischen der Depression und Apathie bestehen, konnte eine Dissoziation der beiden Störungen belegt werden (Kirsch-Darrow, Fernandez, Marsiske, Okun, & Bowers, 2006). Eine Abgrenzung zu Anhedonie bei der PK ist ebenfalls nachgewiesen (Isella et al., 2003).

Elektroencephalografische Aspekte.

Auf neuropathologischer Ebene wird angenommen, dass Apathie bei der PK multidimensional bedingt ist und verursacht wird durch eine Dysfunktion unterschiedlicher neuraler Systeme. Apathie tritt typischerweise nach fokalen Läsionen des präfrontalen Cortex (Eslinger & Damasio, 1985), des Nucleus caudatus, des Globus pallidus sowie des Thalamus (Nucleus mediodorsalis) auf (Engelborghs, Marien, Pickut, Verstraeten, & De Deyn, 2000). Wie bereits weiter oben beschrieben, geht die PK einher mit Dysfunktionen in frontalen Schaltkreisen; in bildgebenden, neurophysiologischen (ereigniskorrelierte Potentiale) und in klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass das mesolimbische System sowie eine Depletion des Dopamins in den mesolimbischen Strukturen assoziiert sind mit der Apathie bei der PK (Bechara, Damasio, & Damasio, 2000; Martínez-Horta et al., 2014; Robert et al., 2014). Bei schweren Formen der Apathie hingegen wird vorgeschlagen, dass es durch die PK zu einer kombinierten Läsion in den Basalganglien, dem Thalamus und dem dorso-medialen präfrontalen Cortex kommt, die die Störung verursachen (Levy & Dubois, 2006).

Das Elektroencephalogramm (EEG) ist eine Methode, die Funktion des Gehirns zu untersuchen, indem Summenpotentiale der Pyramidenzellen abgebildet werden und so auf die Funktion von schädelnahen Nervenzellen hinweisen (Zschoke & Hansen, 2012). Ein wichtiger Teil der Information im EEG kann aus dessen Frequenzen abgeleitet werden; diese entsprechen dem Anteil bestimmter Potentialschwankungen pro Sekunde, gemessen in Hertz (Hz). Mittels Frequenzanalyse durch die Fast Fourier Transformation, ist es möglich, das EEG in die einzelnen Frequenzbänder (i. e. entsprechend der Schwingungsanteile) zu zerlegen und den Anteil des Frequenzbandes in einem definierten Abschnitt des EEGs zu bestimmen; dieser wird in der sogenannten Power angegeben. Es werden insgesamt fünf verschiedene Frequenzbänder unterschieden: Delta: 1 – 4 Hz, Theta: 4 – 8 Hz, Alpha1: 8 – 10 Hz, Alpha2: 10 – 13 Hz, Beta: 14 – 30 Hz (e. g. Ebner & Deuschl, 2006). Kommt es zu einer Erkrankung des Gehirns, treten charakteristische Veränderungen im EEG auf. Die kognitiven Defizite bei der PK beispielsweise geht einher mit einer Zunahme der Power in Frequenzen unter 8 Hz und einer Abnahme der Frequenzen über 8 Hz (Babiloni et al., 2011; Caviness et al., 2007). Eine Abnahme der kortikalen Oszillation erweist sich darüber hinaus als prognostischer Marker im Hinblick auf die Entwicklung einer späteren Demenz (Klassen et al., 2011). Studienergebnisse belegen zudem, dass die Veränderung der Power von der zugrundeliegenden Pathologie abhängt und sich in unterschiedlichen Frequenzbändern und in distinkten topographischen Regionen niederschlägt (Babiloni et al., 2011). In der Wissenschaft gewinnt der Stellenwert der vielen parallelen Verbindungen zwischen Gehirnregionen

(Konnektivität; engl. *brain network connectivities*) zunehmend an Bedeutung, da dadurch enormes Wissen über das menschliche Gehirn, im gesunden wie im kranken Zustand, abgeleitet werden kann. Dies konnte sowohl bei ereigniskorrelierten Potentialen als auch in Abwesenheit einer externen Stimulation bei spontaner Hirnaktivität, im so genannten *Resting-State* gezeigt werden (Fox & Greicius, 2010). Zur Bestimmung der Konnektivität werden viele unterschiedliche Masse diskutiert, die mit unterschiedlichen Vor- und Nachteilen einhergehen. Konnektivitäten und Netzwerkanalysen zeigen Zusammenhänge mit der Krankheitsdauer der PK auf und prognostizieren kognitive Verschlechterung (Boon, Hillebrand, Dubbelink, Stam, & Berendse, 2017; Olde Dubbelink et al., 2014).

1.4. Die kognitiven Defizite bei der Parkinsonerkrankung

Durch die Mitarbeit am Forschungsprojekt *Computer aided Methods for Diagnosis and Early Risk Assessment for Parkinson's disease Dementia* (SNF Nr CR32I2_159682) mit dem Ziel, einen kombinierten Risikomarker für die Prognose der Demenz bei der PK zu entwickeln, entstand eine weitere wissenschaftliche Publikation, bei der der Fokus auf den kognitiven Defizite bei der PK liegt und die Bestandteil dieser Inauguraldissertation ist.

Bei 25 bis 40 % der Patienten mit der PK manifestiert sich eine leichte kognitive Störung (engl. *Mild Cognitive Impairment, MCI*) (Weintraub, Tröster, Marras, & Stebbins, 2018). MCI ist definiert als eine über das Alter und die Ausbildung hinausgehende Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit, die vom Betroffenen subjektiv wahrgenommen wird. Im Unterschied zu der Demenz besteht dadurch jedoch keine relevante Beeinträchtigung des Alltags (American Psychiatric Association, 2013). MCI ist ein Risikofaktor für die Entwicklung der Demenz im Rahmen der PK (Aarsland et al., 2010), welche bei bis zu 80 % der Patienten im Langzeitverlauf auftreten kann (Hely, Reid, Adena, Halliday, & Morris, 2008). Lange wurde angenommen, dass das kognitive Ausfallmuster sowohl beim MCI als auch bei der Demenz im Rahmen der PK typischerweise mit exekutiven Dysfunktionen einhergeht, tatsächlich hat sich aber gezeigt, dass die kognitiven Einschränkungen sehr heterogen sind (Kehagia, Barker, & Robbins, 2010). Eine mögliche Erklärung dafür ist die Beteiligung unterschiedlicher Neurotransmittersysteme (i. e. dopaminerge, noradrenerge, cholinerge Systeme), welche mit distinkten kognitiven Störungen assoziiert und im Verlauf der PK unterschiedlich stark involviert sein könnten (Gratwicke, Jahanshahi, & Foltynie, 2015; Kehagia et al., 2010). Eine Reihe von Studien aus Cambridge liefern zudem Evidenz, dass eine genetische Ursache den unterschiedlichen kognitiven Profilen zugrunde liegt. Im Sinne einer *Dual-Syndrome-Hypothesis* wird davon ausgegangen, dass es einerseits einen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus Val¹⁵⁸Met im Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Gen und frühen, über die Zeit stabilen, frontal-exekutiven Störungen gibt, und andererseits eine davon distinkte Korrelation zwischen dem H1/H1 Genotyp im Mikrotubuli-assoziierten-Tau-Protein (MAPT)-Gen und einer progredienten, posterior-kortikalen Störung (Kehagia et al., 2010; Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins, & Barker, 2007; Williams-Gray et al., 2009). Im Zusammenhang mit Gedächtnisstörungen konnte in einer neueren Studie aus der gleichen Forschungsgruppe gezeigt werden, dass diese mit dem Apolipoprotein E (APOE), mit der Allelvariante 4, assoziiert sind (Nombela et al., 2014).

Gedächtnisprozesse.

Das Gedächtnis umfasst die Prozesse *Enkodieren, Speichern, Abrufen* (Mayes & Roberts, 2001); folglich können Störungen in unterschiedlichen Aspekten auftreten. Gedächtnisdefizite treten bei nicht-dementen Patienten mit der PK häufig auf, bei Patienten mit MCI kommt es am häufigsten zu Ausfällen in dieser Domäne (Aarsland et al., 2010). Bei der PK wurde lange Zeit darüber debattiert, welche Gedächtnisprozesse defizitär sind. Initial wurde angenommen, dass ausschliesslich der freie Abruf gestört ist, hingegen die Enkodierung und das Wiedererkennen erhalten bleiben (Mahurin, Feher, Nance, Levy, & Pirozzolo, 1993; Whittington, Podd, & Kan, 2000). In einer Metaanalyse wurde diese Annahme in Frage gestellt, da belegt werden konnte, dass Patienten mit der PK auch Enkodierungs- und Wiedererkennungstörungen aufweisen (Higginson, Wheelock, Carroll, & Sigvardt, 2005). Die Resultate neuerer Studien liefern nun Evidenz für die Annahme, dass die verbal-episodischen Gedächtnisstörungen bei der PK durch eine Enkodierungsstörung bedingt sind, es wurde eine ineffiziente Transition der Information ins Langzeitgedächtnis (i. e. *Konsolidierung*) als Ursache für die Störung postuliert (Bronnick, Alves, Aarsland, Tysnes, & Larsen, 2011; Chiaravalloti et al., 2014). Ein Mass, die Übermittlung ins Langzeitgedächtnis zu quantifizieren, ermöglicht der Primacy Effekt. Der Primacy Effekt zählt zu den seriellen Positionseffekten, welche beim Lernen von Wortlisten auftreten. Dabei kann das Phänomen beobachtet werden, dass Wörter welche zu Beginn (Primacy Effekt) der Wortliste beziehungsweise am Schluss (Recency Effekt) der Liste vorkommen, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit erinnert werden als Wörter aus der mittleren Region (Murdock, 1962). Dafür verantwortlich scheinen zwei konkurrierende Gedächtnissysteme zu sein, das Kurzzeit- und das Langzeitgedächtnis; Wörter die früh in der Liste präsentiert werden, werden mehrfach wiederholt (i. e. Rehearsal) und dadurch tiefer elaboriert, so dass sie vom Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis übermittelt werden. Im Gegensatz dazu sind Wörter, welche an letzter Stelle präsentiert werden, noch im Kurzzeitspeicher verfügbar und können von da abgerufen werden (Craik & Lockhart, 1972; Tulving, 2002). In verschiedenen klinischen Populationen wurden Veränderungen der seriellen Positionseffekte nachgewiesen. Beispielsweise zeigen Patienten mit der AK eine Abnahme des Primacy Effekts mit erhaltenem Recency Effekt auf (Cunha, Guerreiro, Mendonça, Oliveira, & Santana, 2012), weshalb die Gedächtnisstörung bei den Patienten mit der AK als Konsolidierungsstörung gewertet wird.

1.5. Fragestellungen und Ziele

Wie oben dargestellt, treten NMS bei nahezu allen Patienten im Verlauf der PK auf. Dazu zählen neuropsychiatrische Symptome und kognitive Defizite, die auch bei nicht-dementen PK Patienten nachweisbar sind. Beide Störungsbereiche weisen hohe Prävalenzraten auf, insbesondere die Apathie führt zu einer Abnahme der Lebensqualität und prognostiziert einen negativen Krankheitsverlauf mit kognitivem Abbau. Apathie ist assoziiert mit kognitiven, neuropsychiatrischen und motorischen Störungen. Neben dem Fehlen von kurzen Checklisten zur Erfassung der Apathie und anderen neuropsychiatrischen Störungen bei der PK im deutschen Sprachraum lassen die Befunde empirischer Studien bei der Apathie Fragen offen, welche durch die Analyse ausgewählter kognitiver Prozesse und elektroencephalografischer Messwerte möglicherweise beantwortet

werden können. Eine grosse Anzahl von Studien hat untersucht, welche Relevanz verschiedene Gedächtnisprozesse hinsichtlich der verbal-episodischen Gedächtnisdefizite bei der PK haben. Es wird von verschiedenen Forschungsgruppen postuliert, dass möglicherweise der Konsolidierung eine wichtige Rolle zusteht, der genaue Zusammenhang wurde jedoch bisher noch nicht evaluiert.

Hauptziel.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, die Zusammenhänge zwischen der Depression und der Apathie zu evaluieren und die Bedeutung von spezifischen kognitiven Prozessen auf die Apathie und die verbal-episodischen Gedächtnisstörungen bei Patienten mit der PK zu untersuchen. Es soll überprüft werden, ob Apathie mit einer kurzen Checkliste valide erfasst werden kann und ob ein Zusammenhang mit spezifischen exekutiven Prozessen und der Apathie besteht. Ob Apathie und Defizite des Initiierens auch mit Veränderungen der neuronalen Netzwerke, vornehmlich in frontalen Bereichen des Gehirns, abgebildet werden kann, wird anhand des EEGs untersucht. Die Dissertation soll Aufschluss darüber geben, ob Apathie bei der PK Patienten einem bestimmten Symptomkomplex, also einer depressiven Veränderung oder einer Verhaltensänderung im Sinne einer exekutiven Dysfunktion, zugeordnet werden kann.

Ziel der Studie 1.

Die *Scale for Evaluation of Neuropsychiatric Disorders in Parkinson's disease* (SEND-PD), wurde im spanischen Sprachraum entwickelt und validiert (Martinez-Martin, Frades-Payo, et al., 2012). Diese Checkliste zeichnet sich aus durch eine übersichtliche Darstellung und schnelle Erfassung der neuropsychiatrischen Symptome (psychotische Symptome, Stimmung/Apathie, Störung der Impulskontrolle), die im Verlauf der PK auftreten können. In *Studie 1* wurden die psychometrischen Eigenschaften der deutschsprachig adaptierten *Version Checkliste zur Erfassung von neuropsychiatrischen Symptome bei Parkinsonerkrankung (CENS-PE)* ermittelt, und die Konstruktvalidität der Stimmung/Apathie-Domäne überprüft, die nach Angaben der Autoren der Originalarbeit nicht ausreichend validiert worden war. Daher war das Ziel der Studie:

- 1) Die Stichprobe und die Ausprägung der neuropsychiatrischen Symptome deskriptiv zu beschreiben.
- 2) Die faktorielle Struktur der Checkliste zu replizieren.
- 3) Die Kennwerte (Trennschärfe und Homogenität) und die Reliabilität (Cronbachs α) der Items zu bestimmen.
- 4) Die konvergente und diskriminante Validität der Items der Stimmung/Apathie Domäne anhand etablierter Testverfahren zu untersuchen.
- 5) Die Kriteriumsvalidität zu ermitteln, indem die «Technik bekannter Gruppen» angewandt wurde. Dabei wurde untersucht, ob die Summenwerte der CENS-PE zwischen Gruppen mit unterschiedlich schweren kognitiven Einschränkungen zu differenzieren vermag.

Ziel der Studie 2.

Exekutive Funktionen umfassen verschiedene Prozesse, daraus können Informationen zu den betroffenen neuronalen Netzwerken abgeleitet werden. In der vorliegenden *Studie 2* wurde das Modell von Drechsler (2007) angewandt und untersucht, welche selektiven Einflüsse die exekutiven Prozesse Initiieren, Hemmen und Wechseln auf die Apathie bei der PK haben. Ergebnisse verschiedener Studien haben aufgezeigt, dass Apathie nach Läsionen in frontalen Hirnbereichen zu einer verminderten Leistung in kognitiven Tests führt, welche dem Prozess Initiieren zugeordnet werden. Neben den exekutiven Prozessen wurde gleichzeitig auch der Einfluss anderer stichprobenbezogener und klinischer Variablen auf die Vorhersage der Apathie untersucht. Das Ziel der Studie war zu untersuchen, ob:

- 1) Apathie bei der PK spezifisch mit dem exekutiven Prozess Initiieren assoziiert ist.
- 2) kein Zusammenhang zwischen Apathie und den exekutiven Prozessen Wechseln oder Hemmen besteht.
- 3) ein Einfluss der Depression und der motorischen Symptome auf die Apathie besteht.

Ziel der Studie 3.

Neurophysiologische Studien mit quantitativen EEG (QEEG) Analysen, einschliesslich Frequenzen, Konnektivitäten und Netzwerkanalysen zeigen Zusammenhänge mit der Krankheitsdauer der PK und prognostizieren kognitive Verschlechterung über den Zusammenhang mit Apathie ist jedoch wenig bekannt. Ziel der *Studie 3* war daher, Alterationen in den Frequenzbändern sowie in der neuronalen Konnektivität im Zusammenhang mit der Apathie und dem exekutiven Prozess Initiieren zu untersuchen. Basierend auf der Literatur, wo mit funktionellem MRI eine Abnahme der Konnektivität in linksseitigen limbischen, striatalen und frontalen Hirnregionen im Zusammenhang mit der Apathie bei der PK aufgezeigt werden konnte (Baggio et al., 2015), wurde eine Abnahme der Konnektivität links frontal vorhergesagt. Als Mass der Konnektivität wurde der Phase Lag Index verwendet, der von der Volumenleitung unabhängig ist (Stam, Nolte, & Daffertshofer, 2007) und sich als reliables Mass erwiesen hat (Hardmeier et al., 2014). Im Detail wurde untersucht, ob:

- 1) Apathie bei der PK mit Veränderungen in den fünf Frequenzbändern korreliert ist.
- 2) eine verminderte Konnektivität, gemessen mit dem PLI, in linksseitigen frontalen Hirnregionen mit höheren Werten in der Apathie Evaluations Skala (AES) assoziiert ist.
- 3) schwerere Defizite im exekutiven Prozess Initiieren ebenfalls mit einer verminderten Konnektivität in frontalen Hirnregionen (i. e. linksseitig frontal) einhergeht.

Ziel der Studie 4.

Verbal-episodische Gedächtnisdefizite bei nicht-dementen Patienten mit der PK umfassen Störungen in den Gedächtnisprozessen Enkodierung und Abruf. Obwohl von verschiedenen Autoren vermutet wird, dass die Konsolidierung bei den Gedächtnisdefiziten dabei eine wichtige Rolle spielt, ist der Einfluss dieses Gedächtnisprozesses bisher nicht geklärt. Der Primacy Effekt beschreibt das Phänomen, dass Wörter die am Anfang einer Wortliste präsentiert werden mit einer höheren Wahrscheinlichkeit erinnert werden als folgende

Wörter und basiert auf effektiver Konsolidierung. In *Studie 4* wurde überprüft, ob die Gedächtnisstörungen bei der PK durch einen reduzierten Primacy Effekt bedingt sind und damit durch ein Defizit der Konsolidierung erklärt werden könnte. Dafür wurden die seriellen Positionseffekte von Patienten mit MCI bei der PK mit denen von Patienten ohne kognitive Störungen bei der PK verglichen. Das Ziel der Studie war zu untersuchen, ob:

- 1) verbal-episodische Gedächtnisdefizite bei Patienten mit MCI bei der PK stärker ausgeprägt sind im Vergleich zu Patienten ohne kognitive Störungen bei der PK und gesunden Kontrollen.
- 2) Patienten mit MCI bei der PK eine Abnahme des Primacy Effekts mit erhaltenem Recency Effekt aufweisen, entsprechend der Primacy-Recency Diskrepanz bei den untersuchten Patienten mit der AK. Dafür wurden serielle Positionskurven zwischen Patienten mit MCI bei der PK sowie Patienten mit der AK verglichen mit Patienten ohne kognitive Störungen bei der PK und gesunde Kontrollen.
- 3) Primacy Effekte mit Aufmerksamkeitsstörungen, Exekutiven Dysfunktionen oder Störungen im Bereich des Arbeitsgedächtnisses korreliert sind.

2. Methode

2.1. Studienteilnehmende und Durchführung

Es wurden Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom in die verschiedenen Studien eingeschlossen, die zwischen Oktober 2011 und März 2015 im Rahmen zweier Trainingsstudien (Hadinia et al., 2017; Zimmermann et al., 2014) auf der Abteilung für klinische Neurophysiologie des Universitätsspitals Basel ausführlich untersucht wurden. Die Patienten wurden zum einen aus dem klinischen Routinebetrieb und zum anderen über Anzeigen in Zeitschriften rekrutiert. Die Gesamtstichprobe umfasst N = 81 Patienten. In *Studie 1* flossen die Daten von zusätzlich N = 51 Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom ein, die im klinischen Routinebetrieb untersucht wurden.

Als Einschlusskriterium für alle Studien galt das Vorliegen eines idiopathischen Parkinsonsyndroms nach den *UK Parkinson's Disease Brain Bank Criteria* (Gibb & Lees, 1988). Patienten mit einem sekundären oder atypischen Parkinsonsyndrom und/oder mit anderen Erkrankungen des Gehirns oder mit ungenügenden Deutschkenntnissen wurden ausgeschlossen. In *Studie 2 – 4* wurden darüber hinaus Patienten mit einer mittelgradigen oder schweren Demenz (*Mini Mental Status*, MMS: < 24/30) ausgeschlossen. In *Studien 1* und *4* erfolgte eine Diagnose hinsichtlich des kognitiven Status. Die angewandten Diagnosekriterien für das MCI bei den Studienpatienten folgten den Leitlinien der *Movement Disorder Society* (Litvan et al., 2012). Die Diagnose sowohl des MCI als auch der Demenz bei der PK bei den klinisch untersuchten Patienten (*Studie 1*) wurde aktenanamnestisch gestellt.

Als Kontrollgruppe wurden gesunde Personen untersucht. Das Einschlusskriterium für diese Gruppe war ein Alter von 50 Jahren, ausgeschlossen wurden Personen mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen.

In *Studie 4* wurden zusätzlich Patienten eingeschlossen, die die Memory Clinic, Universitäre Altersmedizin, Felix Platter-Spital Basel aufsuchten und im Rahmen eines SPUM-Projekts (SNF: SPUM 33CM30-124115) rekrutiert und untersucht wurden. Einschlusskriterium für *Studie 4* war das Vorliegen einer sehr milden AK (McKhann et al., 2011; Winblad et al., 2004). Ausschlusskriterien beinhalteten einen MMS < 24/30, andere signifikante Diagnosen, antiepileptische oder antipsychotische medikamentöse Behandlung.

Alle untersuchten Personen bestätigten schriftlich ihre Einwilligung zur Studienteilnahme, die Studien wurden von der lokalen Ethikkommission genehmigt (Prüfnummern: 135/11, 294/13 und 260/09). Die lokale Ethikkommission genehmigte zudem die Weiterverwendung von gesundheitsbezogenen Personendaten der N = 51 Patienten, die ausschliesslich im Rahmen des klinischen Routinebetriebes untersucht wurden (Prüfnummer: 2016-00 199).

2.2. Messinstrumente

In den *Studien 2, 3 und 4* erfolgte neben einer neurologischen Untersuchung, welche die Diagnose des idiopathischen Parkinsonsyndroms sicherte, eine ausführliche neuropsychologische und psychiatrische Untersuchung. Bei allen Studienpatienten wurde zusätzlich ein EEG abgeleitet. Die neuropsychologischen Untersuchungen wurden von Psychologen und Psychologie-Studenten unter Supervision durchgeführt. Es folgt eine Vorstellung der Tests, die explizit für die Studien analysiert wurden. Die Darstellung der Messinstrumente bzw. die verwendeten Messwerte, ist unterteilt in die Bereiche Neuropsychiatrie, Neuropsychologie, Neurologie und Elektroencephalografie.

Neuropsychiatrische Messinstrumente.

Apathie wurde in den *Studien 1, 2 und 3* mit der *Apathie Evaluation Skala* (AES; Marin, Biedrzycki, & Firinciogullari, 1991; deutsche Version: Lueken et al., 2006) erhoben, die in drei verschiedenen Versionen vorliegt, die sich lediglich in ihrer Syntax unterscheiden (Experteninterview AES-C, Selbsteinschätzung AES-S, Informanteneinschätzung AES-I). In *Studie 1* wurde die Version AES-S eingesetzt, in *Studien 2 und 3* die AES-I. Die Skala umfasst insgesamt 18 Fragen, die entweder von einem Angehörigen, von einer Pflegeperson, vom behandelnden Arzt oder Psychologen beziehungsweise in der Version AES-S vom Patienten selbst beantwortet werden. Es werden behaviorale, kognitive und emotionale Aspekte der Apathie erfasst. Aus den vierstufigen Items erfolgt die Berechnung eines Summenwertes, ein Wert > 38 weist bei Patienten mit der PK auf das Vorliegen einer klinisch relevanten Apathie-Symptomatik hin (Leentjens et al., 2008).

Die *Scale for Evaluation of Neuropsychiatric Disorders in Parkinson's disease* (SEND-PD; Martinez-Martin, Frades-Payo, et al., 2012) wurde in einem ersten Schritt von der englischen Sprache ins Deutsche übersetzt und von einer unabhängigen Person ins Englische zurückübersetzt. Die Übersetzungen wurden hinsichtlich ihrer Äquivalenz überprüft. Die Skala wird im Folgenden als *Checkliste zur Erfassung neuropsychiatrischer Störungen bei der Parkinsonerkrankung* (CENS-PE) bezeichnet. Es handelt sich um ein Fremdbeurteilungsinstrument, welches aus den drei Domänen Psychotische Symptome (4 Items), Stimmung/Apathie (5 Items), Störung der Impulskontrolle (3 Items) besteht. Anhand der insgesamt 12 Items kann das Vorliegen neuropsychiatrischer Störungen bei der PK beurteilt werden. Der Schweregrad der Störung wird auf einer fünfstufigen Likertskala bewertet; resultiert ein Summenwert von ≥ 3 weist dies auf das Vorliegen einer neuropsychiatrischen Problematik hin, ein Summenwert ≥ 10 indiziert eine ausführliche neuropsychiatrische Abklärung. Die Durchführungszeit einschliesslich der Auswertung beträgt ca. 10 Minuten.

Die *Unified Parkinson's Disease Rating Scale Subskala I* (UPDRS Subskala I; Fahn, Marsden, Calne, & Goldstein, 1987) evaluiert Verhaltens- und Stimmungssymptome bei der PK. Zur Erfassung von Apathie, Depression und psychotischer Symptomen wurden Item 4 (Motivation/Initiative), Item 3 (Depression) und Item 2 (Denkstörung) aus dieser Skala in *Studie 1* analysiert und zur Überprüfung der *Konstruktvalidität* der Domänen Psychotische Symptome und Stimmung/Apathie des CENS-PE eingesetzt.

Das *Beck Depression Inventar-II* (BDI-II; Hautzinger, Bailer, Worall, & Keller, 1995) ist ein 21 Items umfassender Selbstbeurteilungsfragebogen. Aus den Items wird ein Summenwert gebildet. Ein Summenwert

von > 13 ist hinweisend auf das Vorliegen einer klinisch relevanten Depression bei der PK (Schrag et al., 2007). Die interne Konsistenz erwies sich mit einem Cronbachs α in klinischen Populationen von $\alpha = .90$ als hoch (Storch, Roberti, & Roth, 2004). Diese Skala wurde in *Studien 1, 2* und *3* zur Erfassung der Depressivität verwendet.

Das *Beck Angst Inventar* (BAI; Ehlers & Margraf, 2007) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen und misst anhand 21 Items die Schwere von somatischen, affektiven und kognitiven Symptomen im Zusammenhang mit Panikattacken und generalisierter Angststörung. Die Items werden auf einer vierstufigen Likertskala beantwortet, über alle Items wird ein Summenwert gebildet. Dieses Instrument wurde für *Studie 1* zur Erfassung der Angst-Symptomatik verwendet.

Die *Parkinson Fatigue Scale* (PFS; Brown, Dittner, Findley, & Wessely, 2005) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen, der physische Aspekte der Fatigue sowie deren Einfluss auf die Alltagsfunktionalität und Aktivität erfasst. Da der Fragebogen nur in englischer Sprache verfügbar war, erfolgte zunächst eine Übersetzung ins Deutsche. Hinweis auf das Vorliegen einer klinisch relevanten Fatigue liefert der Mittelwert, der über die 16 Items gebildet wird. Ein Mittelwert von > 2.95 weist auf das Vorliegen einer Fatigue Symptomatik hin (Brown et al., 2005). In *Studie 1* wurde diese Skala zur Erfassung der Fatigue eingesetzt.

Neuropsychologische Messinstrumente.

Der *Mini Mental Status* (MMS; Folstein et al., 1975) ist ein weit verbreitetes Verfahren, welches als Screening von kognitiven Defiziten eingesetzt wird. Der Test umfasst 22 Aufgaben, die als Interview mit dem Patienten durchgeführt werden. Über die 22 Aufgaben wird ein Summenwert gebildet, je höher die Summe, desto besser wird die kognitive Funktion eingeschätzt. Ab einem Summenwert von $< 24/30$ Punkten besteht der Verdacht auf eine signifikant kognitive Störung. Der Test wurde in allen vorgestellten Studien verwendet.

Das *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA; Nasreddine et al., 2005) kann alternativ zum MMS als kognitives Screening-Verfahren eingesetzt werden. Dieses Messinstrument wurde entwickelt, da die exekutiven Funktionen im MMS nur ungenügend abgebildet sind. Der MoCA erweist sich deshalb gegenüber dem MMS als sensitiver bei kognitiven Störungen, die mit frontalen Störungen einhergehen (Lessig, Nie, Xu, & Corey-Bloom, 2012). Der Test basiert auf 12 Aufgaben, über die ein Summenwert gebildet wird. Bei einem Summenwert von $< 26/30$ besteht der Verdacht auf das Vorliegen von klinisch relevanten kognitiven Defiziten. Der Test diente in *Studie 1* zur Beschreibung des kognitiven Status der untersuchten Patienten.

Sowohl die *semantische* (Morris et al., 1989) als auch die *phonematische* (Thurstone, 1948) Flüssigkeit wurden untersucht. Bei beiden Aufgaben soll die Testperson während einer Minute möglichst viele Wörter aufzählen, die einem bestimmten Kriterium (phonematisch: möglichst viele S-Wörter, semantisch: möglichst viele Tiere) entsprechen. Als Mass für die verbale Flüssigkeit wurde bei beiden Tests die Variable Anzahl korrekte Antworten verwendet.

Die *figurale Flüssigkeit* wurde mit dem Fünf-Punkte-Test untersucht (Regard, Strauss, & Knapp, 1982). Die Testperson wird angeleitet, während drei Minuten möglichst viele verschiedene Figuren zu produzieren. Dafür wird ein Blatt abgegeben, das aus 35 Quadraten mit jeweils fünf eingezeichneten Punkten besteht. Die

Aufgabe besteht darin, mindestens zwei Punkte mit einer geraden Linie zu verbinden. Die Variable korrekt gezeichnete Figuren floss als Kennwert zur Beurteilung der figuralen Flüssigkeit in *Studie 2* und *3* ein.

Der *Trail Making Test* (TMT; Reitan, 1958) ist ein Papier-Bleistift-Test und umfasst zwei Teilaufgaben. Teil A misst die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Teil B wird zur Erfassung der kognitiven Umstellungsfähigkeit verwendet. Bei Teilaufgabe A müssen Zahlen in aufsteigender Reihenfolge möglichst schnell miteinander verbunden werden, während in Teilaufgabe B abwechslungsweise Zahl mit Buchstabe möglichst schnell miteinander verbunden werden müssen (Zahlen in aufsteigender Reihenfolge, Buchstaben entlang dem Alphabet: 1 – A – 2 – B – C usw.). Daraus können verschiedene Kennwerte berechnet werden, darunter die Bearbeitungszeit, Anzahl Fehler und die kognitive Umstellungsfähigkeit unabhängig von der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Ratio Bearbeitungszeit Teil B dividiert durch Bearbeitungszeit Teil A).

Der *Stroop Test* (Stroop, 1935) umfasst drei Durchgänge, die ebenfalls unterschiedliche kognitive Funktionen messen. Beim ersten Durchgang wird der Testperson eine Farbtafel präsentiert; die Aufgabe besteht darin, die Farbpunkte möglichst schnell zu benennen. Die Bearbeitungszeit ist ebenfalls ein Mass für die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Beim zweiten Durchgang wird eine Tafel präsentiert, auf der Wörter in bestimmten Farben (e. g. wenn) aufgeschrieben sind. In Durchgang drei soll die Testperson die Farbe der dargebotenen Wörter benennen, die mit der Druckfarbe interferieren (e. g. grün). Neben dem Kennwert der Bearbeitungszeit pro Durchgang kann auch die Fehleranfälligkeit und die Interferenzanfälligkeit unabhängig von der Bearbeitungszeit (Bearbeitungszeit Durchgang 3 dividiert durch Bearbeitungszeit Durchgang 1) bestimmt werden.

Der *modified Wisconsin Card Sorting Test* (mWCST; Nelson, 1976) erfasst die kognitive Flexibilität und die Tendenz zur Perseveration. Die Testperson wird aufgefordert Karten, welche sich in Bezug auf die drei Kriterien Farbe, Form und Anzahl unterscheiden, vier vorgelegten Zielkarten nach einer selbstgewählten Sortierungsregel zuzuordnen. Nach sechs korrekt sortierten Karten wird die Testperson angeleitet, die Regel zu ändern. Dieser Vorgang wird wiederholt, bis nach allen drei Kriterien sortiert wurde. Für die Analysen in *Studien 2* und *3* wurden die Variable Anzahl Perseverationen verwendet, welche das Zurückfallen auf eine bereits angewandte Sortierungsregel ausdrückt.

Die *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung* (TAP; Zimmermann & Fimm, 2007) prüft anhand mehrerer computergestützten Tests unterschiedliche Aspekte der Aufmerksamkeit. In die vorgelegten Studien flossen die Variablen der Tests Alertness, Flexibilität, geteilte Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis in die Analysen ein. Zur Erfassung der Alertness wird der Testperson ein schwarzer Bildschirm mit einem weissen Punkt dargeboten. Bei Bedingung 1 besteht die Aufgabe darin, möglichst schnell auf eine Taste zu drücken, sobald ein Kreuz in der Mitte des Bildschirms erscheint. Bei Bedingung 2 ertönt ein Warnton. Die Testperson soll wiederum möglichst schnell auf die Taste drücken, sobald das Kreuz erscheint. Für *Studie 4* wurde in den Analysen die Variable Reaktionszeit mit Warnton verwendet.

Bei der Flexibilität wird der Testperson links und rechts auf dem Bildschirm gleichzeitig ein Buchstabe und eine Zahl präsentiert. Die Testperson hat die Möglichkeit, entweder auf der rechten oder linken Seite per

Tastendruck zu reagieren. Die Aufgabe besteht darin, die Taste möglichst schnell jeweils auf der Seite zu drücken, auf der der Zielreiz (i. e. Buchstabe oder Zahl) erscheint, dabei wird der Zielreiz von Trial zu Trial gewechselt (i. e. Buchstabe – Zahl – Buchstabe – Zahl – Buchstabe usw.). Für *Studie 2* und *3* wurde der Kennwert Reaktionszeit ausgewertet.

Die Aufgabe zur Erfassung der geteilten Aufmerksamkeit ist eine *dual-task* Aufgabe, bei der die Testperson gleichzeitig auf einen visuellen und einen akustischen Reiz reagiert. Auf dem Bildschirm leuchten einerseits sich bewegende Kreuze und Punkte auf, andererseits ertönen abwechslungsweise ein hoher und ein tiefer Ton. Die Aufgabe der Testperson besteht darin, möglichst schnell per Tastendruck zu reagieren, sobald vier Kreuze in einem Quadrat angeordnet sind oder zwei gleiche Töne in der Folge ertönen. In *Studien 2, 3* und *4* wurden die Anzahl Fehlreaktionen ausgewertet (i. e. Tastendruck ohne erfolgte Präsentation des visuellen oder akustischen Zielreizes).

Beim Test zur Erfassung des Arbeitsgedächtnisses wird eine Sequenz von Nummern auf dem Bildschirm dargeboten; wenn die gegenwärtige Nummer identisch ist mit der Nummer, die an vorletzter Stelle präsentiert wurde, soll die Testperson möglichst schnell per Tastendruck reagieren. Der für die *Studien 2* und *4* analysierte Kennwert war die Anzahl Fehlreaktionen (Tastendruck in Abwesenheit des Zielkriteriums).

Der *California Verbal Learning Test* (CVLT; Delis, Kramer, Ober, & Kaplan, 1987) ist ein Verfahren, das die Gedächtnisfunktionen, einschliesslich der Prozesse Enkodierung, Abrufen und Wiedererkennen, prüft. Die Aufgabe besteht darin, in fünf Durchgängen eine Einkaufsliste zu lernen, die 16 Wörter umfasst, welche vier semantischen Kategorien (i. e. Getränke, Früchte, Kleidungsstücke, Werkzeuge) zugeordnet werden. Nach jedem Durchgang sollen so viel Wörter wie möglich aufgezählt werden. Die Summe der in den Lerndurchgängen 1 – 5 erinnerten Wörter wird als Kennwert der Enkodierung verwendet. Nach einer Interferenzliste erfolgt der freie kurzfristige Abruf. Nach dem freien Abruf wird der Testperson eine so genannte Abrufhilfe angeboten, beispielsweise wird nach den Wörtern der Kategorie *Getränke* gefragt. Nach etwa 15 Minuten wiederholt die Testperson erneut die Wortliste, zuerst frei und anschliessend mit Abrufhilfe und es erfolgt abschliessend eine Prüfung unter Rekognitionsbedingungen (Wiedererkennen). Neben den Kennwerten Enkodierung, Fehler (Intrusionen, Perseverationen), kurz- und langfristiger freier und gestützter Abruf, Wiedererkennungsleistung können zusätzlich auch die seriellen Positionseffekte bestimmt werden. Hierfür werden die Anzahl richtig reproduzierten Wörtern von den Positionen 1 – 4 (Primacy Region), 5 – 8 (Middle 1 Region), 9 – 12 (Middle 2 Region) und 13 – 16 (Recency Region) bestimmt. Der Anteil dieser vier Summenwerte bezogen auf die Gesamtzahl der Wörter der jeweiligen Positionen wird als Prozentsatz berechnet und über die Lerndurchgänge 1 – 5 gemittelt. In *Studie 4* erfolgte eine Auswertung der seriellen Positionseffekten, Enkodierungsleistung über die fünf Lerndurchgänge, die Anzahl der korrekt erinnerten Wörtern (frei und gestützt) nach 15 Minuten, die Anzahl gespeicherten Wörter (engl. *Savings*; i. e. Prozent der korrekt abgerufenen Wörter in der freien Wiedergabe relative zu der Anzahl korrekt erinnelter Wörter im Lerndurchgang 5). Für die Analysen in *Studie 2* und *3* wurde die Anzahl *perseverative Fehler* über die Lerndurchgänge 1 – 5 ausgewertet (i. e. mehrfache Wiederholung von Wörtern beim Erinnern).

Der *Digit Span* und der *Corsi Block Test* (Härtig et al., 2000) dienen zur Evaluation des verbalen und visuellen Arbeitsgedächtnisses. Beim *Digit Span* wird mündlich eine Sequenz von Zahlen präsentiert, welche von der Testperson zuerst vorwärts und später rückwärts repetiert wird. Die dargebotenen Sequenzen werden dabei zunehmend länger. Beim *Corsi Block* wird der Testperson ein Brett mit unregelmässig angeordneten Würfeln dargeboten. Die Aufgabe besteht darin, sich eine Sequenz von angetippten Würfeln zu merken und dann die Würfel in der gleichen Sequenz anzutippen bzw. später den vorgezeigten Weg in umgekehrter Reihenfolge nachzumachen. Auch bei diesem Test nimmt die Schwierigkeit zu, indem die dargebotenen Sequenzen zunehmend länger werden.

In *Studie 2* und *3* wurde in Anlehnung an das Konzept von Drechsler (2007), mehrere exekutive Tests den Prozessen Initiieren, Wechseln und Hemmen zugeteilt, basierend auf dem Konsensus zweier Psychologen. Die einzelnen Variablen wurden zunächst z-transformiert und anschliessend zu je einer Index Variable zusammengefasst. Der Prozess Initiieren setzte sich aus den folgenden Tests zusammen: 1) Semantische und 2) phonematische Flüssigkeit, jeweils Anzahl korrekte Wörter; 3) figurale Flüssigkeit, Anzahl korrekte Figuren; 4) TMT, Bearbeitungszeit Teil A; 5) Stroop Test, Bearbeitungszeit Durchgang 1. Der Prozess Wechseln wurde anhand folgender Tests gemessen: 1) mWCST, Anzahl Perseverationen; 2) CVLT, Anzahl Perseverationen; 3) TMT, Ratio; 4) TAP Flexibilität, Reaktionszeit. Zur Messung der *Inhibition* wurden folgende Tests zusammengefasst: 1) Stroop Test, Interferenz; 2) TMT, Teil B, Anzahl Fehler; 3) TAP geteilte Aufmerksamkeit, Anzahl Fehlreaktionen; 4) TAP Arbeitsgedächtnis, Anzahl Fehlreaktionen.

Neurologische Messinstrumente.

Die *Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Subskala III* (UPDRS Subskala III; Fahn et al., 1987) erfasst den Schweregrad der motorischen Störung (e. g. Sprache, Mimik, Ruhetremor, Bradykinesie) im Zusammenhang mit der PK. Die Skala basiert auf 13 Items, die durch einen Neurologen, sowohl mit Fragen als auch durch eine klinische Untersuchung, beurteilt werden. Der Summenwert dieser Skala wurde in allen 4 Studien verwendet.

In allen Studien wurde ebenfalls die *Levodopa Äquivalenzdosis* (LED) pro Patient nach der Formel von Tomlinson et al. (2010) bestimmt. Die Patienten mit der PK nehmen unterschiedliche Mengen von Levodopa ein, die teilweise zusätzlich mit anderen Präparaten kombiniert werden, um die Wirksamkeit der Medikamente zu verlängern. Die reine Levodopa Dosis in mg/Tag diente zur Charakterisierung der Stichproben und wurde in den *Studie 2* und *3* zusätzlich in den statistischen Modellen als mögliche konfundierende Variable berücksichtigt.

Elektroencephalografische Messwerte.

Ein kontinuierliches *Resting-State* EEG wurde mittels eines 256-Kanal-EEG-Systems der Firma Geodesic aufgezeichnet. Für die Ableitung wurden HydroCel[®]-Netze benutzt. Diese Netze bestehen aus 256 Elektroden, an deren Ende ein kleiner Sockel mit einem Schwamm montiert ist und die durch ein feines elastisches Netz zusammengehalten werden. Die Ableitung erfolgte über 45 Minuten, die Testpersonen wurden

instruiert, sich zu entspannen, nicht einzuschlafen und Augen- sowie Körperbewegungen zu minimieren. Eine technische Assistentin überwachte das Aufzeichnen des EEGs online und achtete auf Vigilanz der Testperson und auf Artefakte.

Die post-Prozessierungen der EEG Daten erfolgt mittels der Matlab-basierten Software TAPEEG (Hatz et al., 2015). Für *Studie 3* wurde neben der Analyse der fünf Frequenzbänder (i. e. Delta: 1 – 4 Hz, Theta: 4 – 8 Hz, Alpha1: 8 – 10 Hz, Alpha2: 10 – 13 Hz, Beta: 14 – 30 Hz) der *Phase Lag Index* (PLI) als Konnektivitätsmass bestimmt. Der PLI ist ein Mass für die Phasendifferenz zwischen zwei Signalen, dieser wurde nach Stam et al. (2007) unter der Verwendung eines Butterworth filters in den fünf definierter Frequenzbändern berechnet. Die Berechnung des PLIs wurde kombiniert mit einer Microstates Segmentierung (msPLI), welche sich als reliabler erwies als der klassische PLI (Hatz et al., 2016). Die Rohdaten des EEGs wurden zur Berechnung des msPLI in vier Microstates segmentiert; die Hilbert Transformation wurde auf die gesamte Länge des EEGs mit einem *sliding windows* von vier Sekunden mit 50 % *Hanning Window* angewandt. Für jede Microstate Klasse wurden vier zusammengesetzte Perioden von jeweils vier Sekunden Phasen Differenz extrahiert. Insgesamt vier Epochen pro Microstate, Testperson und Frequenzband wurden danach ausgewählt. Die 256 Elektroden wurden zu 22 *regions of interests* (ROI) gruppiert.

2.3. Statistische Analysen

Es folgt eine Vorstellung der statistischen Analysen in den vier Studien. Für ausführlichere Angaben sei auf die Artikel im Anhang verwiesen (Anhänge A – D). Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Statistikprogramm R (R Core Team, 2012, 2017) beziehungsweise in *Studie 3* mit der Matlab-basierten Software TAPEEG (Hatz et al., 2015).

Analysen der Studie 1.

Nach der deskriptiven Beschreibung der Stichprobe untersuchte eine Hauptkomponentenanalyse die Dimensionalität der CENS-PE. Die *Reliabilität* wurde mittels Trennschärfen, Homogenität und Cronbachs α bestimmt. Die Summenwerte in den Domänen des CENS-PE wurden mit den entsprechenden Werten im AES-S, der PFS, dem BDI, dem BAI und der Items der UPDRS Subskala 1 korreliert. Anhand dieser Korrelationen wurde die *konvergente* und *diskriminante* Validität bestimmt. Zur Bestimmung der *Kriteriumsvalidität* wurde der Gesamtscore des CENS-PE zwischen Patienten mit unterschiedlichem kognitivem Status (i. e. kognitiver Normalbefund, MCI, Demenz) mittels einer univariaten Varianzanalyse und bei signifikanten Gruppeneffekten mit einem Mann-Whitney-U Test verglichen.

Analysen der Studie 2.

Die demographischen und krankheitsbezogenen Eigenschaften sowie die Verteilung der Daten wurde über die deskriptive Statistik bestimmt, danach erfolgte die Berechnung der internen Konsistenz (Cronbachs α) für jeden exekutiven Prozess. Anschliessend wurde ein lineares Regressionsmodell mit Akaike

Informationskriterium basierten, schrittweisen Selektion angewandt, um die relevanten Prädiktoren der Apathie zu identifizieren. Die Analyse wurde durchgeführt mit den Variablen Initiieren, Hemmen, Wechseln, Alter, Geschlecht, Ausbildung und UPDRS Subskala III als potentielle Prädiktoren der Apathie. Die Güte der Vorhersage in den Regressionsmodellen wurde mit globalen Gütemassen zur Prüfung der Regressionsfunktion, dem adjustierten Bestimmtheitsmass R^2 und der F-Statistik, überprüft.

Analysen der Studie 3.

Auf die deskriptive Analyse folgte die Berechnung der Rangkorrelationen nach Spearman, um die Korrelationen zwischen dem Konnektivitätsmass PLI und der Apathie sowie dem exekutiven Prozess Initiieren zu untersuchen. Alter, Geschlecht, Ausbildung, MMS und LED wurden als mögliche konfundierende Variablen definiert. Um deren Einfluss zu kontrollieren, wurde eine lineare Regression berechnet mit dem PLI als abhängige Variable. Um einer Inflation des α -Fehlers entgegenzuwirken, wurde eine Resampling-Methode (Permutationstest) angewandt.

Analysen der Studie 4.

Zunächst erfolgte eine deskriptive Analyse zur Bestimmung der Datenverteilung und zur Beschreibung der Stichprobe. Um die Gruppenunterschiede in den neuropsychologischen Tests und der seriellen Positionseffekte zwischen den Patienten mit MCI bei der PK, Patienten mit der AK, Patienten ohne kognitive Einschränkungen bei der PK und gesunden Kontrollen zu ermitteln, wurde eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) beziehungsweise ein Kruskal-Wallis-Test berechnet. Bei signifikanten Gruppeneffekten erfolgte eine post-hoc Analyse mit Tukey's honest Test oder Mann Whitney-U Test. Um eine Alphafehler Kumulierung zu neutralisieren, da multiple Vergleiche durchgeführt wurden, erfolgte eine Bonferroni Korrektur. Mögliche Zusammenhänge zwischen dem Primacy Effekt und anderen kognitiven Funktionen wurden, in Abhängigkeit der Datenverteilung, mit Rangkorrelationen nach Spearman beziehungsweise mit dem Pearson's Korrelationskoeffizienten ermittelt. Der Primacy Effekt wurde dafür mit den Kennwerten der folgenden Tests korreliert: Alertness, geteilte Aufmerksamkeit, TMT Teilaufgabe A, semantische und phonematische Flüssigkeit, Corsi Block und Digit Span.

3. Resultate

Im folgenden Abschnitt werden Auszüge aus den Resultaten der *Studien 1-4* dargestellt. Für ausführlichere Ergebnisse, Tabellen und Abbildungen sei auf die Artikel im Anhang (Anhang A – D) verwiesen.

3.1. Die psychometrischen Eigenschaften der Checkliste zur Erfassung der neuropsychiatrischen Störungen bei der Parkinsonerkrankung

Tabelle 1 zeigt die demographischen und krankheitsbezogenen Daten der untersuchten Stichprobe der *Studie 1*. Der Schweregrad der neuropsychiatrischen Störungen erwies sich als geringfügig, weshalb auch hohe Boden- und Deckeneffekte in den Subskalen sowie im Gesamtwert des CENS-PE resultierten. Die drei Domänen konnten mittels einer explorativen Hauptkomponentenanalyse repliziert werden. Der Scree Plot wies auf eine dreifaktorielle Lösung hin. Die kumulativ erklärte Varianz der rotierten Lösung betrug 50 %. Mit wenigen Ausnahmen luden die Items eindeutig auf einem der drei Faktoren. Faktor 1 (Eigenwert: 2.37) bildet die Items der Domäne Stimmung/Apathie ab, Faktor 2 (Eigenwert: 2.19) die Items der Domäne Psychotische Symptome und Faktor 3 (Eigenwert: 1.46) die Items der Domäne Störung Impulskontrolle.

Die interne Konsistenz (Cronbachs α) als Mass der Homogenität (*Reliabilität*) der CENS-PE lagen für die Subskala psychotische Symptome bei $\alpha = .35$, für die Subskala Stimmung/Apathie bei $\alpha = .70$ und für die Subskala Störung der Impulskontrolle bei $\alpha = .63$. Für die mittleren Interkorrelationen der Items mit den jeweiligen Domänen zur Erfassung der Homogenität resultierten Werte zwischen $r = .15$ und $r = .30$. Die korrigierten Trennschärfen lagen im Bereich zwischen $r = .24$ und $r = .78$. Mit Ausnahme eines Items lagen alle über dem kritischen Wert von $r > .30$ (Linden et al., 2005).

Die *konvergente* und *diskriminante Validität* der CENS-PE wurde über Korrelationen zwischen den Items der Stimmung/Apathie Domäne und neuropsychiatrischen Fragebögen bestimmt. Diese Aspekte der Validität wurden ausschliesslich für die Items der Stimmung/Apathie Domäne ermittelt, da diese bisher nicht überprüft worden waren. Der Subskalenwert sowie die einzelnen Items der Domäne korrelierten signifikant mit den Messinstrumenten (alle $r > .30$), welche zur Erfassung ähnlicher oder gleicher Störungsbilder wie Depression, Fatigue und Apathie eingesetzt werden. Die Übereinstimmung zwischen der Stimmung/Apathie Domäne mit inhaltlich fernerer Skala wies keine bedeutsamen Korrelationen auf, wodurch die *diskriminante Validität* bestätigt werden kann.

Zur Bestimmung der *Kriteriumsvalidität* wurden Mittelwertsunterschiede zwischen Diagnosegruppen verglichen. Die varianzanalytische Prüfung der drei Stichproben ohne kognitive Einschränkungen, mit MCI und mit Demenz ergab, dass der Summenwert der CENS-PE sich signifikant zwischen den drei Gruppen unterscheidet ($\chi^2 = 5.87$; $df = 2$; $p = .05$). Die post-hoc Analyse zeigte, dass Patienten mit einer Demenz einen signifikant höheren Summenwert in der CENS-PE aufwiesen als Patienten ohne kognitive Defizite (Demenz: $Mdn = 2$; ohne kognitiven Defizite: $Mdn = 0.7$; $(U (7.46) = 76)$; $p < .01$).

Tabelle 1

Demographische Basisdaten der Stichprobe sowie Mittelwerte und Range der verwendeten Tests

	Mittelwert (SD)	Range
<i>N = 96 Patienten mit idiopathischem Parkinsonerkrankung; N = 29 Frauen</i>		
Alter (Jahre)	65.3 (9.6)	33 - 87
Ausbildung (Jahre)	14 (3.1)	5 - 20
UPDRS ¹ , Subskala III	18 (10.6)	1 - 48
LED ² (mg / Tag)	656 (513)	0 - 2900
Krankheitsdauer (Jahre)	8.7 (6.2)	0 - 23
CENS-PE ³	3.49 (3.3)	0 - 15
Montreal Cognitive Assessment ⁴	25 (3.4)	17 - 30
Apathie Evaluation Skala ⁵	31 (7.3)	18 - 48
Motivation/Initiative ⁶	0.6 (0.8)	0 - 4
Beck Depression Inventar ⁷	9 (4.9)	0 - 27
Depression ⁶	0.4 (0.6)	0 - 2
Beck Angst Inventar ⁸	10.6 (7.4)	0 - 30
Parkinson Fatigue Skala ⁹	2.8 (0.8)	1 - 4.6
Denkstörung ⁶	0.36 (0.6)	0 - 2

Anmerkung: ¹Unified Parkinson's Disease Rating Scale; ²Levodopa Äquivalenzdosis; ³Checkliste zur Erfassung neuropsychiatrischer Störungen bei der Parkinsonerkrankung; ⁴z. T. fehlende Angaben für N = 12; ⁵ z. T. fehlende Angaben für N = 11, ⁶Item aus UPDRS Subskala I; ⁷z.T. fehlende Angaben für N = 30; ⁸z.T. fehlende Angaben für N = 40; ⁹z.T. fehlende Angaben für N = 46.

3.2. Die Prädiktoren der Apathie bei der Parkinsonerkrankung

Die deskriptive Analyse ergab, dass die Patienten nur eine leichte Apathie- und Depressions-Symptomatik aufwiesen. Bei insgesamt 8 % der untersuchten Patienten war eine klinisch relevante Apathie-Symptomatik nachweisbar (AES-I Summenwert > 38), eine klinisch relevante Depression (BDI > 14) war ebenfalls bei nur bei 8 % der Patienten objektivierbar. Weitere stichprobenbezogene Informationen sind auf Tabelle 2 dargestellt. Die Interkorrelationen zwischen den einzelnen exekutiven Variablen und Apathie zeigten auf, dass mit Ausnahme von phonematischer Flüssigkeit alle exekutiven Variablen, welche dem Prozess Initiieren zugeordnet wurden, signifikant mit dem Summenwert des AES-I korrelierten. Für den exekutiven Prozess Initiieren resultierte eine akzeptable interne Konsistenz (Cronbachs $\alpha = .78$); Im Unterschied dazu lag der Wert für die beiden anderen Prozesse im inakzeptablen Bereich (Hemmen: Cronbachs $\alpha = .48$; Wechseln: Cronbachs $\alpha = .41$).

Nach der Durchführung der schrittweisen Selektion zeigten sich folgende Variablen als signifikante Prädiktoren im Hinblick auf die Apathie: Initiieren ($b = -.79$; $p < .01$); Geschlecht ($b = -7.75$; $p < .01$), Alter ($b = -.07$; $p < .05$) und eine Interaktion zwischen Alter und Geschlecht ($b = .12$; $p < .01$). Die Variablen Depression, UPDRS Subskala III, Ausbildung, Hemmen und Wechseln erwiesen sich nicht als vorhersagende Prädiktoren der Apathie und wurden eliminiert. Das gesamte Modell erwies sich als signifikant ($p < .001$), die erklärte Gesamtvarianz betrug $R^2 = 41$ %.

Table 2

Stichprobenbezogene Daten

	<i>Mdn (Quantil)¹</i>
<i>Patienten (n = 51, 19 Frauen)</i>	
Alter (Jahre)	67 (32, 73)
Ausbildung (Jahre)	15 (13, 16)
AES	6 (2, 13)
BDI-II	8 (4, 11.5)
MMS	29 (28, 30)
UPDRS, Subskala III	14.5 (7.6, 21)
Hoehn & Yahr Stadium	2 (0, 2)
LED (mg/Tag)	600 (300, 947)
Krankheitsdauer (Jahre)	4 (2, 6.5)

Anmerkung: ¹Alle Werte repräsentieren Median (Quantile). Quantile beziehen sich auf das 25. und das 75. Perzentil. AES = Apathy Evaluation Skala; BDI-II = Beck Depression Inventar; MMS = Mini Mental Status; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; LED = Levodopa Äquivalenzdosis.

3.3. Die Veränderung von neuronalen Netzwerken im Zusammenhang mit der Apathie bei der Parkinsonerkrankung

Eine Zusammenfassung der stichprobenbezogenen Eigenschaften ist auf Tabelle 3 dargestellt. Die Stichprobe ist weitestgehend identisch mit der von *Studie 2*, der Einschluss in die Datenanalyse von *Studie 3* erforderte jedoch zusätzlich das Vorliegen eines auswertbaren EEGs.

Im Bereich der Frequenzen zeigte sich einzig eine signifikante Korrelation zwischen dem AES-I und der relativen Delta Power, rechts frontal ($r = .47$). Hinsichtlich der Konnektivitäten war eine signifikante Korrelation in Alpha2 Frequenzband nachweisbar. Nach der Korrektur für multiples Testen resultierte eine signifikante Korrelation zwischen dem AES-I und dem PLI in links fronto-polaren Regionen ($p \leq .05$); es zeigte sich eine verminderte Konnektivität mit höheren AES-I Werten. Im Zusammenhang mit dem exekutiven Prozess Initiieren war ebenfalls eine Abnahme der Konnektivität im Alpha2 Band fronto-parietal nachweisbar ($r = .45$).

Table 3

Stichprobenbezogene Daten von 40 Patienten mit Parkinsonerkrankung

	<i>Mittelwert (SD)</i>	<i>Median (Quantile)</i>
Alter	68.0 (7.7)	68.5 (62 – 73)
Geschlecht	35% Frauen	
Ausbildung (Jahre)	14.6 (3.0)	14.5 (12 – 16)
Levodopa Äquivalenzdosis	623.1 (422.7)	569.3 (255 - 777)
UPDRS III	15.4 (11.2)	13.0 (5 – 21)
AES	26.2 (6.2)	24.5 (20 – 30)
BDI	7.4 (4.3)	7.0 (3 – 11)
MMS	28.8 (1.0)	29.0 (28 – 30)

Anmerkung: UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Subskala III; AES = Apathie Evaluation Skala; BDI = Beck Depression Inventar; MMS = Mini Mental Status.

3.4. Die Rolle der Konsolidierung bei den Gedächtnisstörungen im Zusammenhang mit der Parkinsonerkrankung

Tabelle 4 zeigt die stichprobenbezogenen Kennwerte der untersuchten Patientengruppen. Neben einem signifikanten Unterschied in Bezug auf das Alter zeigte sich ein Gruppeneffekt für den MMS. Der Summenwert des MMS war bei den gesunden Kontrollen und der Patienten mit der PK ohne kognitive Störungen vergleichbar und signifikant höher, als der der Patienten mit MCI bei der PK bzw. bei den Patienten mit der AK ($p < .01$). Es resultierten signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich aller CVLT Kennwerte. Die post-hoc Analyse zeigte, dass Patienten mit MCI bei der PK und Patienten mit der AK signifikant schlechtere Leistungen in den Variablen Enkodierung, Abruf und Wiedererkennen aufwiesen ($p < .001$), mit Ausnahme von Savings: Patienten mit der AK zeigten in diesem Kennwert die grössten Defizite, sie speicherten langfristig auch im Vergleich zu den Patienten mit MCI bei der PK signifikant weniger Wörter ein.

Hinsichtlich der Leistungen in den anderen kognitiven Funktionen zeigte sich, dass die Patienten mit der PK, unabhängig von ihrem kognitiven Status, ein grösseres Defizit in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (TMT Teil A) aufwiesen im Vergleich zu Patienten mit AK und gesunden Kontrollen. Der exekutive Aspekt der verbalen Ideenproduktion (semantische Flüssigkeit) war bei den Patienten mit MCI bei der PK ($p < .05$) und den Patienten mit der AK signifikant schlechter ($p < .001$) als bei den gesunden Kontrollen.

Die typische U-förmige serielle Positioneffekt Kurve war nachweisbar, welche anzeigte, dass Wörter vom Anfang und vom Ende der Wortliste häufiger erinnert werden als Wörter, die in der Mitte präsentiert werden. Eine Serie von durchgeführten ANOVAs beziehungsweise Kruskal-Wallis-Tests zeigten signifikante Unterschiede für alle Regionen (Primacy Region: ($X^2=30.30 (3), p < .001$); Middle Region 1: ($F(3,95)=19.03, p < .001$); Middle Region 2: ($F(3,95)=10.25 p < .001$); Recency Region: ($X^2=9.65 (3), p = .03$)). Die post-hoc Analyse zeigte, dass sowohl die Patienten mit MCI bei der PK als auch die Patienten mit der AK im Vergleich zu den zwei anderen Gruppen einen reduzierten Primacy Effekt aufwiesen (alle p -Werte $< .001$) und dass Wörter aus den mittleren Regionen signifikant weniger häufig erinnert wurden (alle p -Werte $< .001$). Im Unterschied dazu war der Recency Effekt in allen vier Gruppen vergleichbar. Die gesunden Kontrollen unterschieden sich in Bezug auf die Positioneffekte nicht von den Patienten ohne kognitive Störungen bei der PK.

Die Korrelationsanalyse zur Überprüfung von möglichen Interkorrelationen zwischen dem Primacy Effekt und anderen kognitiven Funktionen ergab für die Patientengruppen mit kognitiven Störungen keine signifikanten Ergebnisse.

Tabelle 4

Demographische Daten der untersuchten Stichprobe nach Gruppe

	<i>gesunde Kontrollen</i> <i>n = 26</i>	<i>PK-CN</i> <i>n = 26</i>	<i>PK-MCI</i> <i>n = 26</i>	<i>AK</i> <i>n = 21</i>	<i>p</i>	<i>Gruppen Vergleich^b</i>
Alter (Jahre)	69.5 (67, 73)	67 (63.5, 71.5)	67 (64, 71.5)	80 (73, 84)	<.01 ^a	AD>NC**, >PD-CN**, >PD-MCI**
Geschlecht (F/M)	12/14	11/15	7/19	9/12	<i>n.s.</i>	
Ausbildung (Jahre)	12 (12, 16.5)	14 (12, 16)	15.5 (13, 17)	15 (12, 18)	<i>n.s.</i>	
MMS	30 (28, 30)	29 (29, 30)	28.5 (27, 29)	28 (27, 29)	<.01 ^b	NC>PD-MCI*, >AD**, PD-CN>PD-MCI*, >AD*
UPDRS III	-	16 (5.5, 22)	15 (8, 20.5)	-	<i>n.s.</i>	
Krankheitsdauer (Jahre)	-	3 (1, 5)	5 (2, 9)	-	<.05 ^b	
LED (mg/Tag)	-	560 (320, 911)	650 (465, 818)	-	<i>n.s.</i>	

Anmerkung: Alle Werte repräsentieren Mediane (Quantile). Quantile beziehen sich auf das 25. und das 75. Perzentil. PK-CN = Patienten mit Parkinsonerkrankung ohne kognitive Störung; PK-MCI = Patienten mit Parkinsonerkrankung und Mild Cognitive Impairment; AK = Patienten mit sehr früher Form der Alzheimerkrankheit; MMS = Mini Mental Status, UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Subskala III; LED = Levodopa Äquivalenzdosis. ^aStatistischer Test = Kruskal-Wallis-Test. ^bStatistischer Test = Mann Whitney-U Test: * $p < .05$, ** $p > .01$ (nur signifikante Unterschiede sind angegeben)

4. Diskussion

Im Folgenden werden die Hauptergebnisse der Publikationen zusammengefasst und hinsichtlich der Relevanz für Forschung und klinische Arbeit diskutiert. Eine ausführliche Diskussion findet sich in den Anhängen A - D, wo die Publikationen 1-4 aufgeführt sind.

4.1. Ist die CENS-PE ein reliables und valides Instrument zur Erfassung von Apathie und anderen neuropsychiatrischen Störungen bei der Parkinsonerkrankung?

Um die neuropsychiatrischen Symptome bei der PK dokumentieren und ggf. behandeln zu können, sind validierte Screening-Verfahren und Checklisten erforderlich. Eine kurze Checkliste wurde von Martinez-Martin et al. (2012) für den spanischen Sprachraum konzipiert und validiert. In der Originalversion konnte die Reliabilität und Aspekte der Validität an einer Stichprobe von 633 Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung gezeigt werden.

Um diese Checkliste auch im deutschen Sprachraum verfügbar zu machen, erfolgte im Zusammenhang mit der *Studie I* eine Validierung dieser Checkliste. Da die *Konstruktvalidität* der Stimmung/Apathie Domäne gemäss den Autoren der Originalarbeit (Martinez-Martin, Frades-Payo, et al., 2012) nicht hinreichend überprüft wurde, war ein weiteres Ziel der *Studie I*, diese zu evaluieren. Die in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten mit der PK wiesen nur leichte neuropsychiatrische Symptome auf; die Ausprägung der Symptome war auch im Vergleich zu der in der Originalarbeit untersuchten Stichprobe geringer. Die drei Domänen psychotische Symptome, Stimmung/Apathie und Störung der Impulskontrolle waren mittels Faktorenanalyse reproduzierbar. Die Items der Stimmung/Apathie Domäne erwiesen sich mehrheitlich als trennscharf, die interne Konsistenz insgesamt als akzeptabel. Für die Domänen psychotische Symptome und Störung der Impulskontrolle waren die psychometrischen Kennwerte jedoch nur teilweise ausreichend. Die *Konstruktvalidität* für die Stimmung/Apathie Domäne konnte nachgewiesen werden: Die Items zeigten eine Übereinstimmung mit etablierten Instrumenten zur Erfassung von ähnlichen Konstrukten, eine tiefere Übereinstimmung mit unähnlichen Konstrukten konnte ebenfalls nachgewiesen werden.

Insgesamt ist die CENS-PE ein kurzes Verfahren zur Erfassung neuropsychiatrischer Symptome bei Patienten mit der PK, welches im stationären, ambulanten oder rehabilitativen Bereich eingesetzt werden kann. Die CENS-PE verhilft dem behandelnden Arzt, sich systematisch einen Überblick über das Vorhandensein von unterschiedlichen, für die PK charakteristischen, neuropsychiatrischen Symptome zu verschaffen und deren Ausprägung mittels eines Summenwertes zu dokumentieren. Das Verfahren ist einfach anzuwenden, die CENS-PE kann als Papierfragebogen gemeinsam mit dem Patienten in etwa fünf Minuten ausgefüllt werden. Die Auswertung der Fragen erfolgt standardisiert und der Summenwert liefert neben der Information über das Vorliegen von neuropsychiatrische Störungen auch Hinweise darüber, ob eine ausführliche psychiatrische Konsultation indiziert ist.

Schlussfolgernd legitimieren die vorliegenden Ergebnisse den Einsatz der deutschen Version im klinischen Alltag; die CENS-PE ist im Elektronischen Testarchiv des Leibniz-Zentrums für Psychologische Information und Dokumentation (ZPID) online verfügbar (Meyer et al., 2016).

4.2. Welchen Einfluss haben dysfunktionale exekutive Prozesse, Depression und motorische Beeinträchtigungen auf die Apathie bei der Parkinsonerkrankung?

Die Resultate der *Studie 2* belegen, dass Apathie im Zusammenhang mit dem exekutiven Prozess Initiieren steht, jedoch konnten keine Zusammenhänge mit Depression oder motorischen Defiziten nachgewiesen werden. Dies ist konsistent mit den Ergebnissen anderer Studien (Dujardin et al., 2009; Pluck & Brown, 2002; Varanese et al., 2011; Zgaljardic et al., 2007), wonach ein Zusammenhang mit exekutiven Funktionen repliziert werden konnte. Gleichzeitig präzisiert *Studie 2* diesen Zusammenhang wie vorhergesagt wurde, konnte gezeigt werden, dass einzig der exekutive Prozess Initiieren mit Apathie bei der PK assoziiert ist.

Sowohl exekutive Defizite als auch Apathie werden möglicherweise verursacht durch Dysfunktionen im präfrontalen cortico-basalganglionären Kreislauf (Alvarez & Emory, 2006; Levy, 2012), folglich indiziert dieses Ergebnis, dass beiden Symptomen eine Dysfunktion im frontalen Bereich zu Grunde liegt. Jedoch tritt Apathie nicht zwingend bei Patienten auf, die sehr schwer von der PK betroffen sind, dies widerspricht dieser Interpretation. Davon kann abgeleitet werden, dass es bei der PK möglicherweise zu Dysfunktionen unterschiedlicher cortico-basaler Kreisläufe kommt (motorischer Kreislauf im Gegensatz zu anderen fronto-basalen Kreisläufen). Eine alternative Erklärung könnte deshalb sein, dass die Apathie-typischen Symptome, charakterisiert durch eine Antriebsstörung und eine verminderte Motivation, zu schlechteren Leistungen in den Tests führen, die Initiieren messen.

In der vorliegenden *Studie 2* war die Anzahl Patienten, die gemäss den Fragebögen eine formal nachweisbare Depression- beziehungsweise Apathie-Symptomatik aufwiesen, mit jeweils nur 8 % deutlich geringer als in anderen Studien (Aarsland, Marsh, & Schrag, 2009; Pedersen et al., 2010; Varanese et al., 2011). Die tiefen Raten können mehrere Gründe haben. Es ist denkbar, dass die PK in der untersuchten Stichprobe sehr früh erfasst wurde und deshalb noch nicht weit fortgeschritten war und dass keine dementen Patienten untersucht wurden.

Ein weiteres Ziel der *Studie 2* war zu evaluieren, wie sich neben dem exekutiven Prozess Initiieren andere klinische Variablen aus den Bereichen Alter, Geschlecht, Depression und Motorik auf die Prädiktion der Apathie auswirken. Entgegen der Hypothese konnte kein Zusammenhang zwischen Depression und Apathie gefunden werden. Obwohl dies konsistent ist mit anderen Studien (Kirsch-Darrow et al., 2006; Varanese et al., 2011), ist dieser Befund wahrscheinlich auch dadurch mitbedingt, dass die untersuchten PK Patienten im Durchschnitt nur eine leichte Apathie- und Depressions-Symptomatik aufwiesen.

Hinsichtlich des Geschlechts zeigte sich in *Studie 2*, dass Männer signifikant höhere Apathie-Werte waren als Frauen. Dieser Befund ist konsistent mit der Literatur (den Brok et al., 2015; Pedersen et al., 2010;

Ready, Friedman, Grace, & Fernandez, 2004). Auch das zunehmende Alter ist nachweislich mit höheren Apathie-Werten assoziiert (den Brok et al., 2015). Überraschenderweise erwies sich in *Studie 2* auch eine Interaktion zwischen Alter x Geschlecht als signifikanter Prädiktor für die Apathie. Ältere Männer wiesen einen negativen Zusammenhang und ältere Frauen einen positiven Zusammenhang mit Apathie auf. Keine Studie hat bisher eine Interaktion von Alter und Geschlecht im Zusammenhang mit der Apathie aufgezeigt, weshalb dieses Resultat weiter validiert werden muss, weil es auch ein methodisches Artefakt, durch die Verwendung von Fremdbeurteilungsfragebögen zur Erfassung der Apathie, darstellen könnte.

Zusammenfassend postulieren die Ergebnisse der *Studie 2*, dass neben dem exekutiven Prozess Initiieren, Alter und Geschlecht wichtige Variablen in der Vorhersage von beginnender Apathie bei der PK sind, während für die Depression kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden konnte.

4.3. Wie verändern sich die neuronalen Verbindungen bei der Apathie im Zusammenhang mit der Parkinsonerkrankung?

Über den Zusammenhang zwischen neurophysiologischen Markern und Apathie bei der PK ist bisher wenig bekannt. Seit dem letzten Jahrzehnt werden neben quantitativen Analysen zunehmend auch komplexere Masse verwendet; dazu zählen Masse der Konnektivitäts- und Netzwerkanalysen. Konsistent mit den Resultaten aus Magnetresonanztomographie-Untersuchungen (Baggio et al., 2015) konnte in der vorliegenden *Studie 3* auch unter der Verwendung von neurophysiologischen Massen eine Veränderung der Konnektivität in links fronto-polaren Hirnregionen im Alpha2 Frequenzbereich im Zusammenhang mit der Apathie nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der *Studie 3* belegen, dass höhere Apathie-Werte mit einer Abnahme der Konnektivität, gemessen mit dem PLI, in diesen Hirnregionen zusammenhängen. Basierend auf den Ergebnissen der *Studie 2* war ein weiteres Ziel, zusätzlich die Änderungen der Hirnfunktion im Zusammenhang mit dem exekutiven Prozess Initiieren zu evaluieren. Es wurde angenommen, dass Apathie und Initiieren mit einer Alteration der Konnektivität in gleichen Hirnregionen assoziiert sind. Die Ergebnisse bestätigen diese Annahme und zeigen auf, dass eine Abnahme der Konnektivität in fronto-parietalen Hirnregionen mit schweren Initiierungsdefiziten korreliert.

Die Abnahme des PLIs im Zusammenhang mit der Apathie zeigte sich ausschliesslich im Alpha2 Frequenzband. Eine Zunahme in diesem Frequenzband ist mit einer zunehmenden Kapazität gekoppelt, Verhalten zu initiieren (Klimesch, 1999). Der präfrontale Cortex spielt eine wichtige Rolle in Bezug auf kognitive Kontrolle (Miller & Cohen, 2001).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der *Studie 3*, dass die Abnahme der Konnektivität im Alpha2 Frequenzband in links frontalen Regionen mit einer abnehmenden Funktion einhergehen, neue Aufgaben zu initiieren und so zum Auftreten einer Apathie führen könnten. Diese Störung scheint durch eine Dysfunktion des cortico-basalen Kreislaufes verursacht zu sein, welcher Motivation moduliert.

4.4. Ist ein Defizit der Konsolidierung bei der Parkinsonerkrankung vorhanden?

Eine lange Debatte herrscht darüber, welche Gedächtnis Prozesse bei der PK vermindert sind. In diesem Zusammenhang konnte *Studie 4*, ähnlich wie verschiedene andere Studien (Bronnick et al., 2011; Chiaravalloti et al., 2014) aufzeigen, dass sowohl Enkodierung als auch der Abruf bei Patienten mit MCI bei der PK signifikant vermindert sind im Vergleich zu Patienten ohne kognitive Einschränkungen bei der PK und gesunden Kontrollen. Entgegen der früher postulierten *Retrieval-Deficit-Hypothese*, bei welcher angenommen wird, dass die Gedächtnisdefizite bei der PK verursacht sind durch die ineffiziente Verwendung von Abrufstrategien und somit ein sekundär fronto-striatales Defizit darstellen (Mahurin et al., 1993), zeigt das vorliegende Ergebnis, dass die Beeinträchtigungen im verbal-episodischen Gedächtnis von fronto-striatalen Defiziten unabhängig sind.

Studie 4 belegt zudem, dass der Primacy Effekt bei Patienten mit MCI bei der PK signifikant vermindert ist, hingegen der Recency Effekt erhalten bleibt, dies im Vergleich zu den gesunden Kontrollen und den Patienten ohne kognitive Einschränkungen. Dies entspricht der Primacy-Recency-Diskrepanz, welche typischerweise bei Patienten mit der AK auftritt und auch in den untersuchten Patienten mit sehr milden AK in *Studie 4* repliziert werden konnte. Gemäss der *Levels-of-Processing* Theorie basiert der Primacy Effekt auf der Fähigkeit, neu gelernte Information vom Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis zu überführen; durch sogenanntes Rehearsal wird die Information tiefer elaboriert und konsolidiert, sodass sie später aus dem Langzeitgedächtnis abgerufen werden kann (Craik & Lockhart, 1972). Der Befund zeigt folglich auf, dass die verbal-episodische Gedächtnisstörung bei der PK durch ein Defizit der Konsolidierung verursacht wird, entsprechend dem Muster der Patienten mit sehr früher AK.

Die Hypothese, dass es sich dennoch um ein sekundäres Defizit handelt, wonach bei den Patienten mit der PK ein Zusammenhang zwischen Konsolidierung und frontal-assoziierten kognitiven Funktionen erwartet wurde, konnte nicht bestätigt werden. Dies obschon sich Defizite in diesen Domänen bei den Patienten mit MCI bei der PK nachweisen liessen. Es zeigt sich weder bei den MCI Patienten mit der PK noch bei Patienten mit einer sehr milden AK einen Zusammenhang zwischen den frontalen Funktionen (i. e. Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Arbeitsgedächtnis) und dem Primacy Effekt.

Die ähnlichen Defizite in der verbal-episodischen Gedächtnisfunktion bei den AK und den Patienten mit MCI bei der PK belegen, dass die beiden Erkrankungen pathologische Veränderungen teilen; dies konnte bereits in anderen Studien mit post-mortem Analysen bereits belegt werden. Diese Analysen zeigen, dass 29 % bis 50 % der kognitiv beeinträchtigten Patienten mit der PK A β Plaques und fibrilläre Ablagerungen aufweisen, welche zu den charakteristischen pathologischen Auffälligkeiten bei der AK zählen (Irwin, Lee, & Trojanowski, 2013). Eine alternative Erklärung für die Ähnlichkeit der verbal-episodisch Gedächtnisstörungen zwischen den beiden Patientengruppen könnte sein, dass die Gedächtnis-relevanten Hirnstrukturen durch die Pathologie der PK in ihrer Funktion beeinträchtigt sind. Mehrere Studien liefern Evidenz für diese Annahme; beispielsweise wurde eine Hypoaktivierung von temporalen Strukturen und Gedächtnis-Aufgaben aufgezeigt (Nombela et al., 2014); ebenfalls konnte nachgewiesen werden, dass die hippokampale Struktur bei PK Patienten atrophiert (Weintraub et al., 2012).

Überraschenderweise wurde neben der Abnahme des Primacy Effekts auch eine signifikante Abnahme der erinnerten Worte aus den mittleren Wortlisten-Positionen beobachtet; sowohl Patienten mit der AK als auch Patienten mit MCI bei der PK erinnerten signifikant weniger Wörter aus den mittleren Regionen im Vergleich zu den Patienten ohne kognitive Einschränkungen bei der PK und gesunden Kontrollen. In Studien mit Patienten, die an einer Amyotropher Lateralsklerose erkrankt sind, zeigte sich, dass insbesondere die mittleren Wortlisten Effekte mit einer exekutiven Dysfunktion assoziiert sind (Consonni et al., 2017). Die gefundenen Resultate in der vorliegenden Studie könnten also darauf hinweisen, dass zusätzliche Störungen frontaler Strukturen zu einer Abnahme der Anzahl erinnelter Wörter aus den mittleren Regionen der Liste geführt haben könnten.

Zusammengefasst weisen die Ergebnisse der *Studie 4* darauf hin, dass verbal-episodische Gedächtnisstörungen bei Patienten mit MCI bei der PK durch eine ineffiziente Konsolidierung verursacht werden, entsprechend dem Muster von Patienten mit sehr milder AK. Diese Befunde stellen möglicherweise wichtige Implikationen für die Behandlung der Gedächtnisstörungen; Für beide Erkrankungen könnte die gleiche Therapie zur Behandlung der Gedächtnisstörungen effizient sein.

5. Implikationen

5.1. Methodische Kritik und zukünftige Forschung

Die dargestellten Resultate unterliegen einigen methodischen Einschränkungen, welche im Folgenden diskutiert werden. Für eine ausführlichere Darstellung der Limitationen der vorgestellten Publikationen wird auf die Artikel 1 – 4 im Anhang A - D verwiesen.

Die Mehrheit der in den *Studien 1 - 4* untersuchten Patienten sind Personen, die aus der Bewegungssprechstunde am Universitätsspital rekrutiert wurden. Auffallend ist, dass die untersuchten Patienten in den vorliegenden Studien über ein sehr hohes Bildungsniveau verfügen. Weiter werden die Patienten mindestens halbjährlich durch einen Neurologen untersucht, die Sprechstunde für Bewegungsstörung wird zudem interdisziplinär durchgeführt, sodass die Patienten bei Auftreten von neuropsychiatrischen oder kognitiven Störungen zusätzlich durch einen Psychiater oder einen Psychologen untersucht werden. Durch diese intensive Betreuung kann bei motorischen, kognitiven und bei neuropsychiatrischen Beschwerden schnell interveniert und damit ein bestmöglicher Behandlungserfolg erzielt werden. Sowohl die Behandlung durch dieses interdisziplinäre Expertenteam als auch die stichprobenbezogenen Faktoren schränken die Generalisierbarkeit der Resultate ein. Der Vergleich mit Patientengruppen, welche durch niedergelassene Neurologen betreut werden, wäre daher notwendig. Die Art der Rekrutierung der Studienpatienten hat möglicherweise dazu geführt, dass die untersuchten Patienten in der Querschnittsuntersuchung nur geringfügige neuropsychiatrische Symptome aufwiesen. Die CENS-PE (*Studie 1*) müsste deshalb noch mit neuropsychiatrisch deutlich auffälligeren Patienten mit der PK, insbesondere im Bereich der psychotischen Symptome und der Störungen der Impulskontrolle, validiert werden.

Eine weitere Limitation von *Studie 1* ist, dass die Diagnostik der psychologischen Störungsbilder nicht nach den geltenden Goldstandards durchgeführt wurde. Sowohl in der Originalarbeit zur Validierung der SEND-PD (Martinez-Martin, Frades-Payo, et al., 2012) als auch in der vorgelegten *Studie 1* fehlt eine systematische Diagnostik hinsichtlich Depression und Angststörung nach DSM-5 oder ICD-10. Ebenfalls limitierend ist, dass eine systematische Analyse der Cut-off Werte, nach denen das Vorliegen neuropsychiatrischer Probleme beurteilt und die Indikation für eine ausführliche neuropsychiatrische Abklärung beurteilt gestellt wird, fehlt; auch dieser Aspekt müsste in einer nachfolgenden Studie nochmals genauer evaluiert werden.

Für verschiedene neuropsychiatrische Symptome bei der PK sind keine diagnostischen Goldstandards verfügbar, dazu zählt auch die Apathie. Neben der fehlenden Verankerung der Apathie in den Klassifikationssystemen DSM-IV/-5 und ICD-10 gibt es auch keine einheitliche Terminologie. Die Identifikation der Apathie wird die Forschung deshalb weiterhin beschäftigen. In den vorliegenden Studien wurden ausschliesslich Fragebögen zur Erfassung der Apathie verwendet. Diese unterliegen verschiedenen Limitationen. Durch die Verwendung von Selbst- und Fremdbeurteilungsfragebögen kann es sowohl zu einer Über- als auch zu einer Unterschätzung der Apathie Symptome kommen (Leentjens et al., 2008). Auf der einen Seite könnte bei den Fremdbeurteilungsfragebögen eine Tendenz der Informanten bestehen, die dominanten

motorischen Symptome der PK fälschlicherweise der Apathie zuzuschreiben, dies könnte zu einer verzerrten Beurteilung der AES Items führen. Auf der anderen Seite unterliegen Selbstbeurteilungsfragebögen der Limitation, dass Patienten mit schweren Formen der Apathie oder zusätzlichen kognitiven Störungen nicht in der Lage sind, die Apathie zur Kenntnis zu nehmen beziehungsweise die Symptome zu berichten. Eine validere Diagnostik könnte deshalb durch das Verwenden von entsprechenden diagnostischen Kriterien erzielt werden.

Dass in manchen Studien eine Überlappung der Symptombereiche Apathie und Depression messbar ist, ist wahrscheinlich dadurch bedingt, dass sich bei beiden Störungen *vermindertes Interesse* manifestieren kann. Nach der Definition des DSM-V stellt entweder *depressive Stimmung* oder *vermindertes Interesse* ein Hauptsymptom der Depression dar (American Psychiatric Association, 2013). Patienten, die die Kriterien einer Depression auf Grund eines primär verminderten Interesses erfüllen, leiden dadurch zwangsläufig auch unter einer Apathie, während Patienten bei denen eine depressive Stimmung im Vordergrund steht, nicht zwingend Symptome der Apathie aufweisen müssen. In einer Studie von Kirsch-Darrow et al. (2011) wurden die Items eines Depressions- und eines Apathie-Fragebogens mittels einer Faktorenanalyse untersucht. Obwohl eine Separierung der beiden Symptombereiche anhand der Faktoren gezeigt werden konnte, unterstützt die genauere Betrachtung der Ergebnisse die oben formulierte Annahme, wonach die Items sowohl des BDI als auch der Apathie-Skala hoch auf dem Faktor Interessensverlust luden. Dies indiziert, dass bei der Validierung künftiger Apathie Skalen und Diagnosekriterien ein Fokus auf der Formulierung von trennschärferen Items wichtig wäre, um eine sicherere Apathie Diagnose gewährleisten zu können.

Obwohl die Ausprägung der Apathie-Symptome in den *Studien 2* und *3* nur leicht war und die Befunde bei deutlich schwerer apathischen Patienten noch repliziert werden müssen, besteht auch ein Vorteil in der Aussagekraft der Befunde. Diese helfen zwischen verschiedenen psychopathologischen Syndromen zu unterscheiden, da Patienten mit tieferen AES-Werten gleichzeitig deutlich weniger häufig unter weiteren neuropsychiatrischen Symptomen leiden; wie zum Beispiel unter schweren kognitiven Störungen, Fatigue oder Depression. Solche komorbiden Störungen könnten die Interpretierbarkeit, insbesondere im Zusammenhang mit dem EEG aber auch im Zusammenhang mit anderen neuropsychologischen Tests, der Resultate erschweren.

Eine weitere Limitation betrifft die Operationalisierung der exekutiven Prozesse nach Drechsler (2007). Es wurde eine Definition der exekutiven Funktion in den *Studien 2* und *3* gewählt, welche auf klinischen Beobachtungen basiert beziehungsweise theoretisch hergeleitet ist. Eine datengeleitete Evidenz für die drei Prozesse konnte in den *Studie 2* und *3* nicht nachgewiesen werden. Die Resultate zeigen auf, dass die Homogenität für Initiieren zwar vorliegt, der Kennwert war aber für die anderen exekutiven Prozesse nicht akzeptabel. Neben dem Konzept von Drechsler (2007) gibt es verschiedene andere Einteilungen, beispielsweise schlagen Stuss und Alexander (2007) ebenfalls drei unterschiedliche Prozesse vor, die von ihnen als *Energization*, (initiiieren und aufrechterhalten einer Handlung), *task setting* (Fähigkeit, wenn-dann Regeln aufzustellen und Anpassung der inhaltlichen Planung) und *Monitoring* (Aufrechterhalten des Prozesses, Vermeidung von Fehlern) definiert werden. Beide Konzepte basieren auf theoretischen Überlegungen. Im Unterschied zum Konzept von Drechsler (2007), welches auf klinischen Beobachtungen verschiedener Störungsbilder gründet, basiert das Konzept von Stuss und Alexander (2007) auf den Resultaten von Studien,

die an Patienten mit frontal Hirnläsionen durchgeführt wurden. Der datengeleitete Nachweis der Dimensionalität dieser Prozesse mittels einer Faktorenanalyse fehlt jedoch bei beiden Konzepten. Die Kategorisierung der exekutiven und anderen kognitiven Tests zu den verschiedenen Prozessen erfolgt deshalb meist arbiträr und sollte künftig weiter erforscht werden.

Die *Studie 4* unterliegt ebenfalls verschiedenen Limitationen. Die Patienten mit AK waren signifikant älter als die anderen untersuchten Gruppen, weshalb die signifikante Abnahme der seriellen Positionseffekte bei den Patienten mit der AK dem Alter zugeschrieben werden könnten. Weiter wurde nur das verbal-episodische Gedächtnis untersucht. Da die Einschränkungen modalitätsspezifisch sein könnten, muss der Einfluss der Konsolidierung auf das visuelle Gedächtnis noch genauer geprüft werden. Eine weitere Limitation betrifft die differentialdiagnostische Abklärung mit biologischen Markern wie beispielsweise CSF-Biomarkern und in-vivo Plaques mit spezifischen bildgebenden Verfahren, welche weder bei den Patienten mit MCI bei der PK noch bei den Patienten mit der AK in der vorliegenden Studie durchgeführt wurden.

5.2. Bedeutung für die klinische Praxis

Die intensiven Forschungsbemühungen der NMS in den letzten beiden Jahrzehnten haben zwar dazu geführt, dass diese zunehmend standardisiert erfasst werden, dennoch fehlt es immer noch an der Verwendung einheitlicher Terminologien und diagnostischen Goldstandards sowie auch an evidenzbasierten Therapien.

Unter dem klinischen Aspekt ist es wichtig, dass sich die behandelnden Ärzte in der medizinischen Versorgung mittels einer kurzen Checkliste einen Überblick über das Vorliegen und den Schweregrad der neuropsychiatrischen Symptome verschaffen können, die spezifisch für die PK konzipiert wurden. Der Vorteil solcher Checklisten ist, dass durch die Angabe von standardisierten Grenzwerten Entscheidungsgrundlagen geschaffen werden, die dem behandelnden Arzt anzeigen, ob weitere diagnostische Schritte erforderlich sind. Solche Instrumente sollen zudem auch auf den weitreichenden Einfluss dieser Störungen hinweisen, und letztendlich dazu führen, das Management der NMS beziehungsweise der neuropsychiatrischen Symptome zu verbessern und auf den hohen Bedarf an Behandlungen aufmerksam zu machen. Die hier vorgestellte CENS-PE (*Studie 1*) erfüllt verschiedene Kriterien: sie ist einfach und schnell anwendbar, sie wurde speziell für die PK entwickelt und ab einem bestimmten Summenwert wird eine ausführliche neuropsychiatrische Untersuchung empfohlen. Da die Validität der deutschen Version nachgewiesen werden konnte, ist deren Einsatz legitimiert und angezeigt.

Der Befund, dass der exekutive Prozess Initiieren und Apathie zusammenhängen zeigt auf, dass beide Störungen mit spezifischen frontalen Dysfunktionen auf der behavioralen Ebene assoziiert sind. Die Ergebnisse der vorliegenden *Studie 3* belegen diesen Zusammenhang auch auf neuronaler Ebene, sowohl die Initiierungsstörung als auch beginnende Apathie sind möglicherweise durch Dysfunktionen von frontal-subkortikalen Schaltkreisen bedingt. Das Ergebnis, dass beginnende Apathie mit verminderter *Initiierung* einhergeht, welche möglicherweise dazu führen könnte, dass die Apathie zunimmt, weist darauf hin, dass neben fraglich wirksamen pharmakologischen Behandlungen auch nicht-pharmakologische, verhaltensbasierte Therapien mit dem Fokus auf eine aktivere Gestaltung des Alltags bei einer vorliegenden Apathie

Symptomatik effektiv sein könnten. Künftige Studien unter Einsatz von kognitiver Verhaltenstherapie zur Behandlung der Apathie könnten diese Frage beantworten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit (*Studie 2*) untermauern zudem die Resultate früherer Studien, nämlich, dass Apathie und Depression dissoziiert sind. Daraus lassen sich sowohl für die Terminologie als auch für die Diagnostik und letztendlich auch für die Behandlung wichtige Konsequenzen ableiten. Es erscheint für die klinische Praxis weiterhin ein wichtiges Forschungsziel, Diagnosekriterien für die Apathie zu etablieren, die eine Abgrenzung zur Depression erlauben, weil darin wichtige Informationen für die Entwicklung und Etablierung von Behandlungsstrategien enthalten sind. Die Definition von Kriterien in den Klassifikationssystemen würde, einerseits eine einheitlichere Terminologie der Apathie sowie andererseits eine einheitlichere Diagnostik, sowohl in der Forschung als auch in der Klinik gewährleisten.

Im Bereich der kognitiven Störungen bei der PK weisen die Ergebnisse in der vorliegenden *Studie 4* darauf hin, dass bei den neurodegenerativen Erkrankungen nicht von distinkten Prozessen, sondern eher von überlappenden pathologischen Mechanismen auszugehen ist. Der Befund belegt auf der testpsychologischen Ebene, was aus Studien mit bildgebenden Verfahren und mit Biomarkern bereits bekannt ist, dass PK Patienten möglicherweise auch eine AK Pathologie aufweisen, und liefert damit wichtige Hinweise für die Behandlung der Gedächtnisdefizite bei der PK.

5.3. Fazit

Apathie ist charakterisiert durch eine signifikante Abnahme der Motivation, die zu einer Reduktion von selbst-initiiertem Verhalten führt und sich auf den Ebenen Verhalten, Emotion und Kognition manifestiert. Apathie im Alltag der Patienten mit der PK und der Angehörigen hat weitreichende Konsequenzen und geht mit einer deutlich verminderten Lebensqualität und rascherer kognitiver Progredienz einher.

Die vorliegende *Studie 1* belegt, dass die CENS-PE ein reliables und valides Instrument ist, um Apathie und andere neuropsychiatrische Symptome bei der PK zu erfassen. Die Korrelationen mit anderen Skalen bestätigen die Konstruktvalidität der Stimmung/Apathie Domäne.

Eine einheitliche Terminologie und Diagnostik in den Klassifikationssystemen ICD-10 und DSM-IV/-5 sowie auch eine evidenzbasierte Therapie der Apathie fehlt. Obwohl eine Abgrenzung zu der Depression mehrfach nachgewiesen werden konnte, wird Apathie der Depression untergeordnet. Dies widerspricht auch den vorliegenden Ergebnissen. *Studie 2* untersuchte neben dem Einfluss der Depression auf die Apathie auch den Einfluss von exekutiven Prozessen und motorischen Beschwerden. Die Ergebnisse der Studie belegen einen selektiven Einfluss des exekutiven Prozesses Initiieren auf beginnende Apathie bei der PK, gleichzeitig konnte eine Dissoziation zwischen Depression und Apathie nachgewiesen werden. Damit wird gezeigt, dass eine Initiierungsstörung ein Vorbote der Apathie sein könnte. Der Zusammenhang zwischen der Initiierungsstörung und beginnender Apathie lässt sich auch mit neurophysiologischen Netzwerk-Veränderungen objektivieren. In unseren Studienergebnissen (*Studie 3*) konnte nachgewiesen werden, dass möglicherweise beide Störungen mit einer Abnahme des Informationsaustausches ausgehend vom frontal-subkortikalen Schaltkreis einhergehen. Dieser Kreislauf spielt eine wichtige Rolle in Bezug auf die kognitive Kontrolle. Die Studie zeigt darüber hinaus

auf, dass die Abnahme der PLIs in einem Frequenzband nachweisbar ist, welche an die Zunahme an die Kapazität gekoppelt ist, Verhalten zu initiieren.

Die Ergebnisse von *Studie 4* liefern Hinweise, dass die verbal-episodischen Gedächtnisstörungen bei nicht-dementen Patienten mit der PK durch ineffiziente Konsolidierung verursacht werden, entsprechend dem Muster, welches bei den untersuchten Patienten mit AK nachweisbar war. Es war eine signifikante Abnahme des Primacy Effekts in einer Gruppe von Patienten mit MCI bei der PK und Patienten mit einer sehr milden AK nachweisbar, im Vergleich zu gesunden Kontrollen und PK Patienten ohne kognitive Einschränkungen. Die Ergebnisse implizieren zudem, dass die verbal-episodischen Gedächtnisdefizite bei der PK nicht durch eine sekundäre, fronto-striatale Dysfunktion verursacht werden, sondern ein eher davon unabhängiges Phänomen zu sein scheinen. Es werden somit Hinweise auf testpsychologischer Ebene geliefert, dass die kognitiven Störungen zwischen der AK und der PK pathophysiologische Grundlagen teilen, dies könnte auch für die Behandlung hinweisend sein.

Die Ergebnisse legen nahe, dass sich das klinische Bild der beginnenden Apathie bei der PK mit einer Verhaltensänderung im Sinne einer Initiierungsstörung manifestiert, welches von der Depression abgrenzbar ist, und mit Veränderungen von neuronalen Netzwerken im frontal-subkortikalen Schaltkreis einhergeht. Die Dissertation weist darüber hinaus auch auf die Wichtigkeit hin, ausgewählte neuropsychologische Kennwerte zu bestimmen, womit der Zusammenhang zwischen spezifischen kognitiven Prozessen und den NMS bei der PK besser beschrieben werden kann; dadurch können wichtige Informationen zu den pathophysiologischen Grundlagen und zu möglichen Behandlungsstrategien gewonnen werden.

Literatur

- Aarsland, D., Brønnick, K., Ehrt, U., Deyn, P. P. D., Tekin, S., Emre, M., & Cummings, J. L. (2007). Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(1), 36–42. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.083113>
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., ... Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75(12), 1062–1069. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e>
- Aarsland, Dag, Marsh, L., & Schrag, A. (2009). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(15), 2175–2186. <https://doi.org/10.1002/mds.22589>
- Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive Function and the Frontal Lobes: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology Review*, 16(1), 17–42. <https://doi.org/10.1007/s11065-006-9002-x>
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed.* Washington DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Babiloni, C., De Pandis, M. F., Vecchio, F., Buffo, P., Sorpresi, F., Frisoni, G. B., & Rossini, P. M. (2011). Cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms in Parkinson's disease related dementia and Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 122(12), 2355–2364. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.03.029>
- Baggio, H. C., Segura, B., Garrido-Millan, J. L., Marti, M.-J., Compta, Y., Valldeoriola, F., ... Junque, C. (2015). Resting-state frontostriatal functional connectivity in Parkinson's disease-related apathy. *Movement Disorders*, 30(5), 671–679. <https://doi.org/10.1002/mds.26137>
- Bassetti, C. L., Fuhr, P., Monsch, A., Baronti, F., Burkhard, P., Conti, F., ... Waldvogel, D. (2007). Definition, Diagnose und Management der Parkinson-Demenz: Empfehlungen der Swiss Parkinson's disease Dementia Study Group. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 158(4). Retrieved from <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=18854615>
- Beach, T. G., Adler, C. H., Lue, L., Sue, L. I., Bachalakuri, J., Henry-Watson, J., ... Consortium, the A. P. D. (2009). Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathologica*, 117(6), 613–634. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0538-8>
- Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2000). Emotion, Decision Making and the Orbitofrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, 10(3), 295–307. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.295>
- Benito-León, J., Cubo, E., & Coronell, C. (2012). Impact of apathy on health-related quality of life in recently diagnosed Parkinson's disease: The ANIMO study. *Movement Disorders*, 27(2), 211–218. <https://doi.org/10.1002/mds.23872>

- Berardelli, A., Wenning, G. K., Antonini, A., Berg, D., Bloem, B. R., Bonifati, V., ... Vidailhet, M. (2013). EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 20(1), 16–34. <https://doi.org/10.1111/ene.12022>
- Berg, D., Postuma, R. B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., ... Deuschl, G. (2014). Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 29(4), 454–462. <https://doi.org/10.1002/mds.25844>
- Boon, L. I., Hillebrand, A., Dubbelink, K. T. E. O., Stam, C. J., & Berendse, H. W. (2017). Changes in resting-state directed connectivity in cortico-subcortical networks correlate with cognitive function in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 128(7), 1319–1326. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.04.024>
- Braak, H., Tredici, K. D., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., Braak, E., & others. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211.
- Bronnick, K., Alves, G., Aarsland, D., Tysnes, O.-B., & Larsen, J. P. (2011). Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology*, 25(1), 114–124. <https://doi.org/10.1037/a0020857>
- Brown, R. G., Dittner, A., Findley, L., & Wessely, S. C. (2005). The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism & Related Disorders*, 11(1), 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2004.07.007>
- Bundesamt für Statistik. (2008). Demographische Alterung und soziale Sicherheit.
- Bundesamt für Statistik. (2014). Gesundheitsstatistik 2014.
- Castrioto, A., Volkmann, J., & Krack, P. (2013). Chapter 11 - Postoperative management of deep brain stimulation in Parkinson's disease. In A. M. Lozano & M. Hallett (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 116, pp. 129–146). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53497-2.00011-5>
- Caviness, J. N., Hentz, J. G., Evidente, V. G., Driver-Dunckley, E., Samanta, J., Mahant, P., ... Adler, C. H. (2007). Both early and late cognitive dysfunction affects the electroencephalogram in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 13(6), 348–354.
- Chaudhuri, K. R., Odin, P., Antonini, A., & Martinez-Martin, P. (2011). Parkinson's disease: The non-motor issues. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(10), 717–723. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.02.018>
- Chiaravalloti, N. D., Ibarretxe-Bilbao, N., DeLuca, J., Rusu, O., Pena, J., García-Gorostiaga, I., & Ojeda, N. (2014). The source of the memory impairment in Parkinson's disease: Acquisition versus retrieval. *Movement Disorders*, 29(6), 765–771. <https://doi.org/10.1002/mds.25842>
- Consonni, M., Rossi, S., Cerami, C., Marcone, A., Iannaccone, S., Francesco Cappa, S., & Perani, D. (2017). Executive dysfunction affects word list recall performance: Evidence from amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases. *Journal of Neuropsychology*, 11(1), 74–90. <https://doi.org/10.1111/jnp.12072>

- Craik, F. I. M., & Lockhart, R. S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *11*(6), 671–684. [https://doi.org/10.1016/S0022-5371\(72\)80001-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5371(72)80001-X)
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory. *Neurology*, *44*(12), 2308. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.12.2308>
- Cunha, C., Guerreiro, M., Mendonça, A. de, Oliveira, P. E., & Santana, I. (2012). Serial position effects in Alzheimer’s disease, mild cognitive impairment, and normal aging: Predictive value for conversion to dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *34*(8), 841–852. <https://doi.org/10.1080/13803395.2012.689814>
- Delis, D., Kramer, J., Ober, B., & Kaplan, E. (1987). *The California Verbal Learning Test: Administration and interpretation*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- den Brok, M. G. H. E., van Dalen, J. W., van Gool, W. A., Moll van Charante, E. P., de Bie, R. M. A., & Richard, E. (2015). Apathy in Parkinson’s disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *30*(6), 759–769. <https://doi.org/10.1002/mds.26208>
- Dengler, I., Leukel, N., Meuser, T., & Jost, W. H. (2006). Prospektive Erfassung der direkten und indirekten Kosten des idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Der Nervenarzt*, *77*(10), 1204–1209. <https://doi.org/10.1007/s00115-006-2150-7>
- Dorsey, E. R., & Bloem, B. R. (2018). The Parkinson Pandemic—A Call to Action. *JAMA Neurology*, *75*(1), 9–10. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3299>
- Drechsler, R. (2007). Exekutive Funktionen. *Zeitschrift Für Neuropsychologie*, *18*(3), 233–248. <https://doi.org/10.1024/1016-264X.18.3.233>
- Drijgers, R. L., Dujardin, K., Reijnders, J. S. A. M., Defebvre, L., & Leentjens, A. F. G. (2010). Validation of diagnostic criteria for apathy in Parkinson’s disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *16*(10), 656–660. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.08.015>
- Dujardin, K., Sockeel, P., Delliaux, M., Destée, A., & Defebvre, L. (2009). Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson’s disease. *Movement Disorders*, *24*(16), 2391–2397. <https://doi.org/10.1002/mds.22843>
- Ebner, A., & Deuschl, G. (2006). *EEG - Referenz Reihe Neurologie (2.)*. Stuttgart: Thieme.
- Ehlers, A., & Margraf, J. (2007). *Deutschsprachige Adaptation des Beck Anxiety Inventory von A. T. Beck und R. A. Stern*. Hogrefe Verlagsgruppe.
- Engelborghs, S., Marien, P., Pickut, B. A., Verstraeten, S., & De Deyn, P. P. (2000). Loss of psychic self-activation after paramedian bithalamic infarction. *Stroke*, *31*(7), 1762–1765.
- Erro, R., Vitale, C., Amboni, M., Picillo, M., Moccia, M., Longo, K., ... Barone, P. (2013). The Heterogeneity of Early Parkinson’s Disease: A Cluster Analysis on Newly Diagnosed Untreated Patients. *PLoS ONE*, *8*(8), e70244. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070244>

- Eslinger, P. J., & Damasio, A. R. (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology*, *35*(12), 1731–1741.
- Fahn, S., Marsden, C. D., Calne, D. B., & Goldstein, M. (1987). Unified Parkinson's Disease Scale- UPDRS. In *Recent Developments in Parkinson's Disease* (2nd ed., pp. 153–163, 293–304). Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information.
- Ferrer, I., López-Gonzalez, I., Carmona, M., Dalfó, E., Pujol, A., & Martínez, A. (2012). Neurochemistry and the non-motor aspects of PD. *Neurobiology of Disease*, *46*(3), 508–526. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.10.019>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fox, M. D., & Greicius, M. (2010). Clinical Applications of Resting State Functional Connectivity. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *4*. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00019>
- Fox, S., Katzenschlager, R., Lim, S.-Y., Ravina, B., Seppi, K., Coelho, M., ... Sampaio, C. (2011). The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *26*(S3), S2–S41. <https://doi.org/10.1002/mds.23829>
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *51*(6), 745–752. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.6.745>
- Gratwicke, J., Jahanshahi, M., & Foltynie, T. (2015). Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain*, *138*(6), 1454–1476. <https://doi.org/10.1093/brain/awv104>
- Hadinia, A., Meyer, A., Bruegger, V., Hatz, F., Nowak, K., Taub, E., ... Gschwandtner, U. (2017). Cognitive Behavioral Group Therapy Reduces Stress and Improves the Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease. *Frontiers in Psychology*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01975>
- Hardmeier, M., Hatz, F., Bousleiman, H., Schindler, C., Stam, C. J., & Fuhr, P. (2014). Reproducibility of functional connectivity and graph measures based on the phase lag index (PLI) and weighted phase lag index (wPLI) derived from high resolution EEG. *PloS One*, *9*(10), e108648. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108648>
- Härtig, C., Markowitsch, H. J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K., & Kessler, J. (2000). *Wechsler Gedächtnis Test - Revidierte Fassung*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Hatz, F., Hardmeier, M., Bousleiman, H., Rüegg, S., Schindler, C., & Fuhr, P. (2015). Reliability of fully automated versus visually controlled pre- and post-processing of resting-state EEG. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *126*(2), 268–274. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.014>
- Hatz, Florian, Hardmeier, M., Bousleiman, H., Rüegg, S., Schindler, C., & Fuhr, P. (2016). Reliability of Functional Connectivity of Electroencephalography Applying Microstate-Segmented Versus Classical

- Calculation of Phase Lag Index. *Brain Connectivity*, 6(6), 461–469. <https://doi.org/10.1089/brain.2015.0368>
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., & Keller, F. (1995). *BDI Beck-Depressions-Inventar Testhandbuch (2.)*. Bern: Hans-Huber Verlag.
- Hely, M. A., Reid, W. G. J., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. L. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(6), 837–844. <https://doi.org/10.1002/mds.21956>
- Higginson, C. I., Wheelock, V. L., Carroll, K. E., & Sigvardt, K. A. (2005). Recognition Memory in Parkinson's Disease With and Without Dementia: Evidence Inconsistent with the Retrieval Deficit Hypothesis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(4), 516–528. <https://doi.org/10.1080/13803390490515469>
- Irwin, D. J., Lee, V. M.-Y., & Trojanowski, J. Q. (2013). Parkinson's disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(9), 626–636. <https://doi.org/10.1038/nrn3549>
- Isella, V., Iurlaro, S., Piolti, R., Ferrarese, C., Frattola, L., Appollonio, I., ... Grimaldi, M. (2003). Physical anhedonia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(9), 1308–1311.
- Jellinger, K. A. (2012). Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: Evaluation and changes of concepts. *Movement Disorders*, 27(1), 8–30. <https://doi.org/10.1002/mds.23795>
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 9(12), 1200–1213. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70212-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70212-X)
- Kim, J. W., Cheon, S. M., Park, M. J., Kim, S. Y., & Jo, H. Y. (2009). Cognitive impairment in Parkinson's disease without dementia: subtypes and influences of age. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 5(3), 133.
- Kirsch-Darrow, L., Fernandez, H. F., Marsiske, M., Okun, M. S., & Bowers, D. (2006). Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*, 67(1), 33–38. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000230572.07791.22>
- Kirsch-Darrow, Lindsey, Marsiske, M., Okun, M. S., Bauer, R., & Bowers, D. (2011). Apathy and depression: separate factors in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 17(6), 1058–1066. <https://doi.org/10.1017/S1355617711001068>
- Klassen, B. T., Hentz, J. G., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E., Evidente, V. G. H., Sabbagh, M. N., ... Caviness, J. N. (2011). Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology*, 77(2), 118–124. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318224af8d>
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*, 29(2–3), 169–195. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00056-3)

- Klingelhoef, L., & Reichmann, H. (2015). Pathogenesis of Parkinson disease--the gut-brain axis and environmental factors. *Nature Reviews. Neurology*, *11*(11), 625–636. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.197>
- Kraft, E., Marti, M., Werner, S., & Sommer, H. (2010). Cost of dementia in Switzerland. *Swiss Medical Weekly*, (140), 1–8.
- Kulisevsky, J., Pagonabarraga, J., Pascual-Sedano, B., García-Sánchez, C., & Gironell, A. (2008). Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Movement Disorders*, *23*(13), 1889–1896. <https://doi.org/10.1002/mds.22246>
- Leentjens, A. F. G., Dujardin, K., Marsh, L., Martinez-Martin, P., Richard, I. H., Starkstein, S. E., ... Goetz, C. G. (2008). Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Movement Disorders*, *23*(14), 2004–2014. <https://doi.org/10.1002/mds.22229>
- Leroi, I., Andrews, M., McDonald, K., Harbishettar, V., Elliott, R., Byrne, E. J., & Burns, A. (2012). Apathy and impulse control disorders in Parkinson's disease: A direct comparison. *Parkinsonism & Related Disorders*, *18*(2), 198–203. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.10.005>
- Lessig, S., Nie, D., Xu, R., & Corey-Bloom, J. (2012). Changes on brief cognitive instruments over time in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *27*(9), 1125–1128. <https://doi.org/10.1002/mds.25070>
- Levy, R. (2012). Apathy: a pathology of goal-directed behaviour: a new concept of the clinic and pathophysiology of apathy. *Revue Neurologique*, *168*(8–9), 585–597. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2012.05.003>
- Levy, R., & Dubois, B. (2006). Apathy and the Functional Anatomy of the Prefrontal Cortex–Basal Ganglia Circuits. *Cerebral Cortex*, *16*(7), 916–928. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj043>
- Linden, F. A. H. van der, Kragt, J. J., Klein, M., Ploeg, H. M. van der, Polman, C. H., & Uitdehaag, B. M. J. (2005). Psychometric evaluation of the multiple sclerosis impact scale (MSIS-29) for proxy use. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *76*(12), 1677–1681. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.065227>
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., ... Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, *27*(3), 349–356. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>
- Lueken, U., Seidl, U., Schwarz, M., Völker, L., Naumann, D., Mattes, K., ... Schweiger, E. (2006). [Psychometric properties of a German version of the Apathy Evaluation Scale]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, *74*(12), 714–722. <https://doi.org/10.1055/s-2006-932164>
- Mahurin, R., Feher, E., Nance, M., Levy, J., & Pirozzolo, F. (1993). Cognition in Parkinson's disease and related disorders. In *Neuropsychology of Alzheimer's Disease and Related Disorders*. New York: Oxford University Press.
- Marin, R. S. (1991). Apathy: A neuropsychiatric syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *3*(3), 243–254.

- Marin, R. S. (1996). Apathy: Concept, Syndrome, Neural Mechanisms, and Treatment. - Abstract - Europe PubMed Central. Retrieved 19 August 2013, from <http://europepmc.org/abstract/MED/10320433>
- Marin, R. S., Biedrzycki, R. C., & Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the apathy evaluation scale. *Psychiatry Research*, *38*(2), 143–162. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(91\)90040-V](https://doi.org/10.1016/0165-1781(91)90040-V)
- Martínez-Horta, S., Riba, J., Bobadilla, R. F. de, Pagonabarraga, J., Pascual-Sedano, B., Antonijoan, R. M., ... Kulisevsky, J. (2014). Apathy in Parkinson's Disease: Neurophysiological Evidence of Impaired Incentive Processing. *Journal of Neuroscience*, *34*(17), 5918–5926. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0251-14.2014>
- Martinez-Martin, P., Frades-Payo, B., Agüera-Ortiz, L., & Ayuga-Martinez, A. (2012). A short scale for evaluation of neuropsychiatric disorders in Parkinson's disease: first psychometric approach. *Journal of Neurology*, *259*(11), 2299–2308. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6490-x>
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., & Forjaz, M. J. (2012). Quality of life and burden in caregivers for patients with Parkinson's disease: concepts, assessment and related factors. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, *12*(2), 221–230. <https://doi.org/10.1586/erp.11.106>
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Kurtis, M. M., & Chaudhuri, K. R. (2011). The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *26*(3), 399–406. <https://doi.org/10.1002/mds.23462>
- Mayes, A. R., & Roberts, N. (2001). Theories of episodic memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B*, *356*(1413), 1395–1408. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0941>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *7*(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Meyer, A., Hadinia, A., Hatz, F., Martinez-Martin, P., Fuhr, P., Stieglitz, R.-D., & Gschwandtner, U. (2016). CENS-PE. Checkliste zur Erfassung neuropsychiatrischer Störungen bei Parkinsonerkrankung. In *Zentrum für Psychologische Information und Dokumentation (ZPID) (Hrsg.), Datenbanksegment Psychologischer und Pädagogischer Testverfahren (PSYNDEX Tests-Nr. 9007419)*. Trier: ZPID.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annual Review of Neuroscience*, *24*(1), 167–202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., ... Clark, C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, *39*(9), 1159–1165.
- Murdock, B. B. J. (1962). The serial position effect of free recall. *Journal of Experimental Psychology*, *64*(5), 482–488. <https://doi.org/10.1037/h0045106>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive

- Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699.
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nelson, H. E. (1976). A Modified Card Sorting Test Sensitive to Frontal Lobe Defects. *Cortex*, 12(4), 313–324.
[https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(76\)80035-4](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(76)80035-4)
- Nombela, C., Rowe, J. B., Winder-Rhodes, S. E., Hampshire, A., Owen, A. M., Breen, D. P., ... Barker, R. A. (2014). Genetic impact on cognition and brain function in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *Brain: A Journal of Neurology*, 137(Pt 10), 2743–2758.
<https://doi.org/10.1093/brain/awu201>
- Olde Dubbelink, K., Hillebrand, A., Twisk, J. W. R., Deijen, J. B., Stoffers, D., Schmand, B. A., ... Berendse, H. W. (2014). Predicting dementia in Parkinson disease by combining neurophysiologic and cognitive markers. *Neurology*, 82(3), 263–270. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000034>
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Strafella, A. P., & Krack, P. (2015). Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *The Lancet Neurology*, 14(5), 518–531.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00019-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00019-8)
- Parkinson, J. (1817). *An essay on the shaking palsy*. Printed by Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely, and Jones.
- Pedersen, K. F., Alves, G., Brønnick, K., Aarsland, D., Tysnes, O.-B., & Larsen, J. P. (2010). Apathy in drug-naïve patients with incident Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *Journal of Neurology*, 257(2), 217–223. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5297-x>
- Pluck, G. C., & Brown, R. G. (2002). Apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73(6), 636–642. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.6.636>
- Pont-Sunyer, C., Hotter, A., Gaig, C., Seppi, K., Compta, Y., Katzenschlager, R., ... Tolosa, E. (2015). The Onset of Nonmotor Symptoms in Parkinson's disease (The ONSET PD Study). *Movement Disorders*, 30(2), 229–237. <https://doi.org/10.1002/mds.26077>
- Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., & Steeves, T. (2014). The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 29(13), 1583–1590.
<https://doi.org/10.1002/mds.25945>
- R Core Team. (2012). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from <http://www.R-project.org/>
- R Core Team. (2017). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from <http://www.R-project.org/>
- Ready, R. E., Friedman, J., Grace, J., & Fernandez, H. (2004). Testosterone deficiency and apathy in Parkinson's disease: a pilot study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(9), 1323–1326.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.032284>
- Regard, M., Strauss, E., & Knapp, P. (1982). Children's production on verbal and non-verbal fluency tasks. *Perceptual and Motor Skills*, 55(3 Pt 1), 839–844.

- Reijnders, J. S. A. M., Scholtissen, B., Weber, W. E. J., Aalten, P., Verhey, F. R. J., & Leentjens, A. F. G. (2010). Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: A magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. *Movement Disorders*, 25(14), 2318–2325. <https://doi.org/10.1002/mds.23268>
- Reiner, H., & Engelmeier, M.-P. (1971). Apathie. In *Historisches Wörterbuch der Philosophie* (Vol. 1, pp. 429–433). Basel: Schwabe.
- Reitan, R. M. (1958). VALIDITY OF THE TRAIL MAKING TEST AS AN INDICATOR OF ORGANIC BRAIN DAMAGE. *Perceptual and Motor Skills*, 8(3), 271–276. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>
- Riedel, O., Klotsche, J., Spottke, A., Deuschl, G., Förstl, H., Henn, F., ... Wittchen, H.-U. (2010). Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 257(7), 1073–1082. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5465-z>
- Robert, G., Jeune, F. L., Dondaine, T., Drapier, S., Péron, J., Lozachmeur, C., ... Drapier, D. (2014). Apathy and impaired emotional facial recognition networks overlap in Parkinson's disease: a PET study with conjunction analyses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, jnnp-2013-307025. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307025>
- Rodriguez-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., & Obeso, J. A. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet Neurology*, 8(12), 1128–1139. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70293-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70293-5)
- Sáez-Francàs, N., Hernández-Vara, J., Corominas Roso, M., Alegre Martín, J., & Casas Brugué, M. (2013). The association of apathy with central fatigue perception in patients with Parkinson's disease. *Behavioral Neuroscience*, 127(2), 237–244. <https://doi.org/10.1037/a0031531>
- Sauerbier, A., Jenner, P., Todorova, A., & Chaudhuri, K. R. (2016). Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22 Suppl 1, S41-46. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.027>
- Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(7), 435–450. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.62>
- Schrag, A., Barone, P., Brown, R. G., Leentjens, A. F. G., McDonald, W. M., Starkstein, S., ... Goetz, C. G. (2007). Depression rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Movement Disorders*, 22(8), 1077–1092. <https://doi.org/10.1002/mds.21333>
- Schweizerische Parkinsonvereinigung: Home. (2018). Retrieved 20 July 2018, from <https://www.parkinson.ch/>
- Seppi, K., Weintraub, D., Coelho, M., Perez-Lloret, S., Fox, S. H., Katzenschlager, R., ... Sampaio, C. (2011). The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(S3), S42–S80. <https://doi.org/10.1002/mds.23884>

- Skorvanek, M., Nagyova, I., Rosenberger, J., Krokavcova, M., Saeedian, R. G., Groothoff, J. W., ... Dijk, J. P. van. (2013). Clinical determinants of primary and secondary fatigue in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 260(6), 1554–1561. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6828-4>
- Sockeel, P., Dujardin, K., Devos, D., Denève, C., Destée, A., & Defebvre, L. (2006). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(5), 579–584. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.075929>
- Stam, C. J., Nolte, G., & Daffertshofer, A. (2007). Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Human Brain Mapping*, 28(11), 1178–1193. <https://doi.org/10.1002/hbm.20346>
- Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T. J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 4(2), 134–139.
- Starkstein, S. E., Merello, M., Jorge, R., Brockman, S., Bruce, D., & Power, B. (2009). The syndromal validity and nosological position of apathy in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(8), 1211–1216. <https://doi.org/10.1002/mds.22577>
- Storch, E. A., Roberti, J. W., & Roth, D. A. (2004). Factor structure, concurrent validity, and internal consistency of the beck depression inventory—second edition in a sample of college students. *Depression and Anxiety*, 19(3), 187–189. <https://doi.org/10.1002/da.20002>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643–662.
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2007). Is there a dysexecutive syndrome? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 362(1481), 901–915. <https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2096>
- Thobois, S., Ardouin, C., Lhommée, E., Klinger, H., Lagrange, C., Xie, J., ... Krack, P. (2010). Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain*, awq032. <https://doi.org/10.1093/brain/awq032>
- Thobois, S., Lhommée, E., Klinger, H., Ardouin, C., Schmitt, E., Bichon, A., ... Krack, P. (2013). Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with priribedil. *Brain: A Journal of Neurology*, 136(Pt 5), 1568–1577. <https://doi.org/10.1093/brain/awt067>
- Thurstone, L. (1948). Primary mental abilities. *Science*, 108(2813), 585.
- Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., & Clarke, C. E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 25(15), 2649–2653. <https://doi.org/10.1002/mds.23429>
- Tulving, E. (2002). Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annual Review of Psychology*, 53(1), 1–25. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135114>

- Varanese, S., Perfetti, B., Ghilardi, M. F., & Di Rocco, A. (2011). Apathy, but Not Depression, Reflects Inefficient Cognitive Strategies in Parkinson's Disease. *PLoS ONE*, 6(3), e17846. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017846>
- Weintraub, D., Dietz, N., Duda, J. E., Wolk, D. A., Doshi, J., Xie, S. X., ... Siderowf, A. (2012). Alzheimer's Disease Pattern of Brain Atrophy Predicts Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *Brain*, 135(1), 170–180. <https://doi.org/10.1093/brain/awr277>
- Weintraub, D., Tröster, A. I., Marras, C., & Stebbins, G. (2018). Initial cognitive changes in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 33(4), 511–519. <https://doi.org/10.1002/mds.27330>
- Whittington, C. J., Podd, J., & Kan, M. M. (2000). Recognition memory impairment in Parkinson's disease: power and meta-analyses. *Neuropsychology*, 14(2), 233–246.
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of Cognitive Dysfunction in an Incident Parkinson's Disease Cohort. *Brain*, 130(7), 1787–1798. <https://doi.org/10.1093/brain/awm111>
- Williams-Gray, Goris, A., Saiki, M., Foltynie, T., Compston, D., Sawcer, S., & Barker, R. (2009). Apolipoprotein E genotype as a risk factor for susceptibility to and dementia in Parkinson's Disease. *Journal of Neurology*, 256(3), 493–498. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0119-8>
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., ... Petersen. (2004). Mild cognitive impairment; beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240–246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>
- World Health Organization. (2016). *ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems*. Geneva, Switzerland.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Rocco, M., Mattis, P. J., Gordon, M. F., ... Eidelberg, D. (2007). Relationship between self-reported apathy and executive dysfunction in nondemented patients with Parkinson disease. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 20(3), 184–192. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e318145a6f6>
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (2007). Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Version 2.1). Herzogenrath: Psytest Psychologische Testsysteme.
- Zimmermann, R., Gschwandtner, U., Benz, N., Hatz, F., Schindler, C., Taub, E., & Fuhr, P. (2014). Cognitive training in Parkinson disease Cognition-specific vs nonspecific computer training. *Neurology*, 82(14), 1219–1226. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000287>
- Zis, P., Erro, R., Walton, C. C., Sauerbier, A., & Chaudhuri, K. R. (2015). The range and nature of non-motor symptoms in drug-naive Parkinson's disease patients: a state-of-the-art systematic review. *Npj Parkinson's Disease*, 1, 15013. <https://doi.org/10.1038/npjparkd.2015.13>
- Zschoke, S., & Hansen, H.-C. (2012). Entstehungsmechanismen des EEG. In *Klinische Elektroenzephalographie* (pp. 1–29). Berlin: Springer.

Anhang

Anhang A

Deutsche Übersetzung und Validierung der Checkliste zur Erfassung neuropsychiatrischer Störungen bei Parkinson-Erkrankung (CENS-PE)

German Translation and Validation of the Scale for Evaluation of Neuropsychiatric Disorders in Parkinson's Disease (SEND-PD)

Antonia Meyer¹, Anousha Hadinia¹, Florian Hatz¹, Pablo Martinez-Martin², Peter Fuhr¹, Rolf Dieter Stieglitz³,
Ute Gschwandtner¹

¹Clinical Neurophysiology, Department of Neurology, Hospital of the University of Basel, Basel, Switzerland

²National Center of Epidemiology, Carlos III Institute of Health Madrid, Spain

³Psychological Institute, University of Basel, Switzerland

Publiziert in

Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie, 84(07), 2016

Fragebogen publiziert in:

Zentrum für Psychologische Information und Dokumentation (ZPID) (Hrsg.), Datenbanksegment

Psychologischer und Pädagogischer Testverfahren (PSYINDEX Tests-Nr. 9007419). Trier: ZPID.

Deutsche Übersetzung und Validierung der Checkliste zur Erfassung neuropsychiatrischer Störungen bei Parkinsonerkrankung (CENS-PE)

German Translation and Validation of the Scale for Evaluation of Neuropsychiatric Disorders in Parkinson's disease (SEND-PD)

Autoren

A. Meyer¹, A. Hadinia¹, F. Hatz¹, P. Martínez-Martín², P. Fuhr¹, R. D. Stieglitz³, U. Gschwandtner¹

Institute

¹ Neurologie, Abteilung für klinische Neurophysiologie, Universitätsspital Basel

² Area of Applied Epidemiology, National Center for Epidemiology, and CIBERNED, Carlos III Institute of Health, Madrid

³ Psychiatrie und Psychotherapie, Universitäre Psychiatrische Kliniken, Basel

Schlüsselwörter

- Neuropsychiatrische Symptome
- Checkliste
- Apathie
- Angst
- Depression
- Parkinsonerkrankung

Key words

- neuropsychiatric symptoms
- checklist
- apathy
- depression
- anxiety
- Parkinson's disease

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-106580>
 Fortschr Neurol Psychiatr 2016; 84: 421–427 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0720-4299

Korrespondenzadresse

Antonia Meyer
 Abt. klin. Neurophysiologie,
 Universitätsspital Basel
 Petersgraben 4
 4031 Basel
 antonia.meyer@usb.ch

Zusammenfassung



Ziel der Studie: Validierung der deutschsprachigen Version der Checkliste zur Erfassung neuropsychiatrischer Symptome bei der Parkinsonerkrankung (CENS-PE) von Martínez-Martín et al. (2012).

Methodik: Die CENS-PE wurde an insgesamt 96 Patienten mit Parkinsonerkrankung (PE) (Alter: 65,3 Jahre \pm 9,6, 29 Frauen) evaluiert. Die Checkliste umfasst 12 Items, die in die drei Domänen psychotische Symptome, Stimmung/Apathie und Störung der Impulskontrolle unterteilt sind. In mehreren statistischen Analysen wurde die Item- und Reliabilitätsanalyse durchgeführt und die Validität überprüft.

Ergebnisse: Die untersuchten Patienten mit PE wiesen leichte neuropsychiatrische Symptome auf. Die drei Domänen konnten mit der Hauptkomponentenanalyse identifiziert werden. Die Items der Stimmung/Apathie-Domäne erwiesen sich als homogen und trennscharf, die interne Konsistenz war akzeptabel. Für die Domänen psychotische Symptome und Störung der Impulskontrolle waren die Kennwerte nur teilweise ausreichend. Die Checkliste erwies sich als konvergenz-, diskriminanz- und konstruktvalide.

Schlussfolgerung: Die deutsche Übersetzung der CENS-PE ist gesamthaft hinreichend reliabel und valide, um im deutschen Sprachraum eingesetzt zu werden. Die Domänen psychotische Symptome und Störung der Impulskontrolle können aufgrund der geringen Anzahl gemessener Symptome in diesem Bereich nur limitiert beurteilt werden.

Einleitung



Nichtmotorische Beeinträchtigungen zählen zu den wesentlichen Begleitsymptomen bei der Parkinsonerkrankung (PE) [1]. Bei über 90% der Parkinsonpatienten liegen psychische Störungen wie Depression, Apathie, Angststörungen, Psychose,

Abstract



Objective: The aim of the present study was to validate and provide a German version of the Scale for Evaluation of Neuropsychiatric Disorders in Parkinson's disease (SEND-PD) of Martínez-Martín et al. (2012).

Method: The German version of the SEND-PD was evaluated in a sample consisting of 96 patients with Parkinson's disease (PD) (mean age: 65.3 years \pm 9.6, 29 female). This scale includes 12 items, representing the domains psychotic symptoms, mood/apathy and impulse control disorders. Reliability and validity analyses were conducted.

Results: The examined patients presented a few neuropsychiatric symptoms. Explorative factor analyses identified the proposed three dimensions solution. The items of the mood/apathy domain were homogenous and selective, and the domain showed acceptable internal consistency. For the other two domains, the values were only partially acceptable. Convergent, discriminate and construct validity were shown.

Conclusion: The German version of the SEND-PD is sufficiently reliable and valid to be adopted in German speaking countries. However, since patients showed only a few symptoms in the dimensions of psychotic symptoms and impulse control disorders, these two domains can be evaluated only to a limited extent.

Schlafstörungen u.a. vor [2], die sowohl bei den Patienten als auch bei den Angehörigen viel Leidensdruck bedingen [3]. Eine negative Korrelation zu Lebensqualität [2], insbesondere im Zusammenhang mit schwerer Apathie und vermehrten Schlafstörungen [4], ist erwiesen. Die nichtmotorischen Symptome manifestieren sich in

der prämotorischen Phase, haben im Verlauf der Krankheit einen negativen Einfluss auf die motorischen Beeinträchtigungen [1] und sind assoziiert mit kognitiven Defiziten und Parkinsondemenz [5]. Die Behandlung der motorischen Symptome wie Rigor, Tremor und Akinese steht bei der PE oft im Vordergrund, und häufig werden diesbezüglich gute Verbesserungen erzielt. Insbesondere auch aufgrund neuer therapeutischer Möglichkeiten wie der Tiefen Hirnstimulation ist beispielsweise die prä- und auch die postoperative Diagnostik neuropsychiatrischer Symptome von großer Bedeutung, da sie trotz erfolgreicher Verminderung der motorischen Symptome postoperativ auftreten [6] oder aber sich bei Vorbestehen verschlechtern [7] und so den Operationserfolg vermindern können. Verschiedene Instrumente werden zur Erfassung von neuropsychiatrischen Einschränkungen bei der PE eingesetzt. Manche Messinstrumente sind nicht parkinsonspezifische Instrumente und werden bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen verwendet (e.g. Neuropsychiatric Inventory Questionnaire [8]; Beck Depression Inventar-II [9]). Auch parkinsonspezifische Fragebögen wurden bereits wissenschaftlich evaluiert, im Unterschied zu der CENS-PE sind sie jedoch zeitaufwendiger, erfassen neben den psychiatrischen Symptomen auch zusätzliche nichtmotorische Symptome (e.g. Non-motor Symptoms Questionnaire [10]) oder fokussieren nur auf einzelne psychiatrische Beeinträchtigungen im Rahmen der PE (e.g. Scales for Outcomes in Parkinson's disease – Psychiatric Complications [11]; Parkinson Fatigue Skala [12]). Martínez-Martín et al. [13] überprüften die psychometrischen Eigenschaften des hier vorgestellten Fragebogens als Short Scale for Neuropsychiatric Disorders in Parkinson's disease (SEND-PD) im Rahmen einer Multizentrischen Studie bei einer Stichprobe von 633 Patienten mit PE. Der Fragebogen ist in die Domänen psychotische Symptome, Stimmung/Apathie und Störung der Impulskontrolle gegliedert, der Summenwert gibt Auskunft über das Vorliegen, die Schwere der neuropsychiatrischen Störungen und ob eine neuropsychiatrische Abklärung durch eine Fachperson indiziert ist.

Die wesentlichen Gründe für die Übersetzung der im Deutschen als Checkliste zur Erfassung neuropsychiatrischer Symptome bei Parkinsonerkrankung (CENS-PE) bezeichneten Checkliste waren einerseits die übersichtliche Aufteilung in die unterschiedlichen Domänen und andererseits die bestätigte Reliabilität und Validität im Originalinstrument. Da es sich um eine kurze Checkliste handelt, kann sie einfach und schnell im klinischen Alltag implementiert und angewendet werden. Die wiederholte Anwendung der Checkliste erlaubt die individuelle Messung der Veränderung nichtmotorischer Symptome bei Parkinsonpatienten, die neben dem Fortschreiten der Krankheit auch durch Lebensumstände oder therapeutische Einflüsse bedingt sein kann.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist einerseits, die Reliabilität und Validität der deutschsprachig adaptierten Version der CENS-PE zu analysieren und andererseits die Konstruktvalidität der Stimmung/Apathie-Domäne zu überprüfen, die nach Angaben der Autoren Martínez-Martín et al. [13] noch nicht hinreichend validiert wurde.

Methodik

Die 12 Items der englischen Version des SEND-PD wurden zunächst von einer professionellen Übersetzerin ins Deutsche und anschließend von einer zweiten Übersetzerin zurück ins Englische übersetzt. Die Rückübersetzung wich nur geringfügig von der englischen Version ab. Die Reliabilität und die Validität wur-

den anschließend im Rahmen einer querschnittlichen Validierungsstudie überprüft.

Messinstrumente

Checkliste zur Erfassung neuropsychiatrischer Störungen bei Parkinsonerkrankung (CENS-PE): Die CENS-PE [13] umfasst 12 Items (vgl. Anhang), unterteilt in drei Domänen, die die Bereiche psychotische Symptome, Stimmung/Apathie und Störung der Impulskontrolle erfragen und von einem Arzt oder einem Psychologiestudenten ausgefüllt wurden.

Neben den soziodemografischen und den krankheitsbezogenen Daten wurden zusätzlich die folgenden Tests verwendet:

- ▶ Apathie
 - ▶ Apathie Evaluation Skala-Selbsteinschätzung (AES-S) [14]
 - ▶ Item 4 Motivation/Initiative der UPDRS-Subskala I [15]
- ▶ Depression
 - ▶ Beck Depression Inventar-II (BDI-II) [9]
 - ▶ Item 3 Depression aus der UPDRS-Subskala I [15]
- ▶ Angst
 - ▶ Beck Angst Inventar (BAI) [16]
- ▶ Fatigue (mentale Ermüdbarkeit)
 - ▶ Parkinson Fatigue Skala (PFS) [12]
- ▶ Psychotische Symptome
 - ▶ Item 2 Denkstörung der UPDRS-Subskala I [15]
- ▶ Motorische Beeinträchtigung
 - ▶ Unified Parkinson's disease Rating Scale, Subskala III [15]
- ▶ Kognition
 - ▶ Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [17]

Studienteilnehmer

Die Patienten, deren Daten in der vorliegenden Studie berücksichtigt wurden, wurden im Rahmen zweier Studienprojekte sowie in der Bewegungssprechstunde der Abteilung für klinische Neurophysiologie des Universitätsspitals Basel rekrutiert. Insgesamt wurden, im Zeitraum vom März 2012 und März 2015, 100 Patienten mit der CENS-PE untersucht. $n = 51$ waren Patienten, die in der Bewegungssprechstunde der Abteilung für klinische Neurophysiologie im Rahmen einer klinischen Konsultation untersucht wurden. Eingeschlossen wurden Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom; als Ausschlusskriterium wurde sekundärer Parkinsonismus oder atypisches Parkinsonsyndrom definiert. Die Weiterverwendung der gesundheitsbezogenen Personendaten bei fehlender Einwilligung wurde von der lokalen Ethikkommission bewilligt (Ethikkommission Nordwestschweiz (EKNZ) Prüfnummer EK: Ref. Nr. 2016 – 00 199). Die weiteren $n = 49$ Patienten nahmen entweder an der Basler Trainingsstudie 1 (einem computerisierten, multidimensionalen, krankheitsspezifischen Training der Kognition bei Patienten mit M. Parkinson [18]) oder an der Basler Trainingsstudie 2 (Gruppentraining der psychosozialen Fähigkeiten bei Patienten mit der Parkinsonkrankheit zur Verbesserung der Krankheitsbewältigung, laufende Studie) teil. Beide Studien sind Längsschnittstudien, bei denen die Patienten unter anderem wiederholt mit umfassenden psychiatrischen und neuropsychologischen Tests evaluiert werden. Eingeschlossen wurden Patienten, die die Kriterien gemäß den UK Parkinson's disease Brain Bank Criteria [19] für das idiopathische Parkinsonsyndrom (i.e. unbekannte Ätiologie des Parkinsonsyndroms) erfüllten. Patienten mit einer mittelschweren Demenz (nach DSM-IV-TR, Mini-Mental-Status-Examination < 24), anderen Erkrankungen des Gehirns, sekundärem Parkinsonismus oder ungenügenden Kenntnissen der deutschen Sprache wurden ausgeschlossen. Eine Bewilligung der lokalen Ethikkommission liegt vor (Basler Trainingsstudie 1 Prüf-

nummer EKNZ: 135/11; Basler Trainingsstudie 2 Prüfnummer EKNZ: Ref. Nr. 294/13). Alle Patienten wurden über die Studien informiert und bestätigten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme schriftlich.

Statistische Auswertung

Da die Überprüfung der deskriptiven Statistik auf nicht normalverteilte Daten hinwies, wurden bei allen Analysen nichtparametrische Verfahren eingesetzt.

Um das Vorliegen der drei Domänen psychotische Symptome, Stimmung/Apathie und Störung der Impulskontrolle in unseren Daten zu überprüfen, wurde in einem ersten Schritt eine konfirmatorische Faktorenanalyse berechnet. Zur Prüfung der Dimensionalität wurde eine Hauptkomponentenanalyse (PCA) mit obliquer Rotation (Promax) berechnet. Die Anzahl relevanter Faktoren wurden anhand von Kaiser's Kriterium (Eigenwert > 1) sowie der visuellen Inspektion des Scree-Tests bestimmt.

Zur Item- und Reliabilitätsanalyse wurden die korrigierten Trennschärfen berechnet, der kritische Wert wurde bei $r > 0.30$ definiert [20] und Decken- und Bodeneffekte wurden analysiert. Die Beurteilung der Homogenität (kritischer Wert zwischen $r = 0.20$ und $r = 0.40$ [21]) erfolgte über die Interkorrelation der Items. Interne Konsistenzwerte (Cronbachs α) wurden für die drei Domänen einzeln berechnet (kritischer Wert ≥ 0.70 [28]).

Die Evaluation der Konstruktvalidität der Stimmung/Apathie-Domäne erfolgte über die Bestimmung der konvergenten und diskriminanten Validität. Es wurden positive Korrelationen mit inhaltlich nahen Skalen erwartet. Als Hauptvalidierungsinstrument wurde die AES-S [14] verwendet. Um systematische Effekte durch Selbstbeurteilungsinstrumente zu vermeiden, wurde der Summenscore der Stimmung/Apathie-Domäne zusätzlich mit dem Item Motivation/Initiative der UPDRS-Subskala I sowie mit dem Item Depression der UPDRS-Subskala I korreliert. Zur Bestimmung der Kriteriumsvalidität wurde die Methodik der bekannten Gruppe angewandt, wonach zunehmende neuropsychiatrische Einschränkungen mit verminderter kognitiver Leistungsfähigkeit erwartet wurde. Hierfür wurden Summenwerte und den Wert in den 3 Subskalen zwischen den Gruppen Parkinsonpatienten mit kognitivem Normalbefund, mit leichten kognitiven Einschränkungen und mit einer Parkinson-Demenz ermittelt und verglichen. Die Gruppenvergleiche zwischen den drei Gruppen erfolgten durch die Berechnung eines Kruskal-Wallis-Tests.

Aufgrund reduzierter zeitlicher Ressourcen oder Belastbarkeit der Patienten, die im Rahmen einer klinischen Untersuchung evaluiert wurden, sind die Mehrheit deren Datensätze nur unvollständig vorhanden (Tab. 1). Weitestgehend vollständige Datensätze liegen von den Patienten vor, die an einer der beiden Trainingsstudien teilnahmen. Um systematische Unterschiede der beiden Gruppen hinsichtlich stichprobenbezogener Merkmale zu vermeiden, wurden sie bezgl. Alter, Geschlecht, Ausbildung, DBS-Operation, Krankheitsdauer, motorischer Symptomatik, Levodopa Äquivalenzdosen und Kognition verglichen.

Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm R 3.0.1 [22] durchgeführt, basierend auf einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ beziehungsweise $p \leq 0,001$. Bei multipler Testung wurden die p-Werte nach der FDR-Methode korrigiert [23].

Tab. 1 Demografische Basisdaten der Stichprobe sowie Mittelwerte und Range der verwendeten Tests.

	Mittelwert (SD)	Range
<i>N = 96 Patienten mit idiopathischem Parkinson¹; N = 29 Frauen</i>		
Alter (Jahre)	65,3 (9,6)	33 – 87
Ausbildung (Jahre)	14 (3,1)	5 – 20
UPDRS ² , Subskala III	18 (10,6)	1 – 48
LED ³ (mg/Tag)	656 (513)	0 – 2900
Krankheitsdauer (Jahre)	8,7 (6,2)	0 – 23
CENS-PE	3,49 (3,3)	0 – 15
Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ⁴	25 (3,4)	17 – 30
Apathie Evaluationskala (AES-S) ⁵	31 (7,3)	18 – 48
Motivation/Initiative ⁶	0,6 (0,8)	0 – 4
Beck Depression Inventar (BDI-II) ⁶	9 (4,9)	0 – 27
Depression ⁷	0,4 (0,6)	0 – 2
Beck Angst Inventar (BAI) ⁷	10,6 (7,4)	0 – 30
Parkinson Fatigue Skala (PFS) ⁸	2,8 (0,8)	1 – 4,6
Denkstörung ⁹	0,36 (0,6)	0 – 2

¹N = 29 Deep Brain Stimulation (DBS); ²Unified Parkinson's Disease Rating Scale; ³Levodopa Äquivalenz Dose; ⁴Item aus UPDRS, Subskala I; ⁵z. T. fehlende Angaben für N = 12; ⁶z. T. fehlende Angaben für N = 11; ⁷z. T. fehlende Angaben für N = 30; ⁸z. T. fehlende Angaben für N = 40; ⁹z. T. fehlende Angaben für N = 46.

Ergebnisse

Stichprobe

In die Datenanalyse der vorliegenden Arbeit wurden 96 Patienten mit PE eingeschlossen. Die stichprobenbezogenen Informationen können Tab. 1 entnommen werden. 4 Patienten wurden ausgeschlossen (2 Supranukleäre Parese, 1 Lewy-Body-Demenz, 1 Diagnose M. Parkinson unsicher). Bei n = 71 Patienten wurden sowohl die CENS-PE als auch die AES-S erhoben.

Der Vergleich der Gruppen (klinische Patienten vs. Trainingsstudienpatienten) ergab, außer im Hinblick auf die höhere Ausbildung der Studienpatienten ($U(49,51) = 46$; $p < 0,05$), keine signifikanten Unterschiede.

Die Unterteilung in die drei Kategorien von Patienten mit PE ohne kognitive Einschränkungen, mit MCI und Demenz erfolgte bei den klinisch untersuchten Patienten gemäß den Akten, bei den Studienpatienten durch die Beurteilung der neuropsychologischen Tests in Kombination mit den anamnestischen und fremdanamnestischen Angaben nach Litvan et al. 2012 [24]. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag bei 7 (7%) Patienten eine Demenz vor, 42 (44%) Patienten wiesen ein MCI auf und bei 46 (48%) der untersuchten Patienten lagen keine kognitiven Defizite vor. Bei einer Patientin konnten keine Informationen über den kognitiven Status eruiert werden. Die drei Gruppen unterschieden sich signifikant im kognitiven Screening (MoCA) ($\chi^2 = 12,614$; $df = 2$; $p < 0,01$). Die Post-hoc-Analyse für paarweise Gruppenvergleiche ergab folgendes Muster der Differenzen: Die Patienten mit einer Demenz wiesen einen signifikant tieferen Wert im MoCA ($Mdn = 21$) im Vergleich zu den Patienten mit MCI ($Mdn = 25$; $U(7,42) = 233$; $p < 0,05$) sowie den Patienten ohne kognitive Einschränkungen ($Mdn = 25$; $U(7,46) = 284$; $p < 0,001$) auf. Keine Unterschiede im MoCA ergaben sich zwischen der Gruppe mit MCI und der Gruppe ohne kognitive Einschränkungen.

Die untersuchte Stichprobe wies insgesamt nur leichte neuropsychiatrische Symptome auf (Tab. 1). 7% der untersuchten Patienten hatten in der CENS-PE einen Summenwert von ≥ 10 . Im Hauptvalidierungsinstrument, der AES-S zeigte sich bei 20% der Patienten eine klinisch relevante Apathie (Cut-off: > 38) [25], da-

neben war auch der Median der Items Depression, Motivation/Initiative und Denkstörung gering.

Psychometrische Eigenschaften des CENS-PE

Faktorielle Struktur

Das Ergebnis der konfirmatorischen Faktorenanalyse wies auf eine signifikante Abweichung zwischen Modell und Daten (χ^2 -Wert = 67,80, DF = 51; $p = 0,05$) hin und war somit unbefriedigend. Faktor 1 (Störung der Impulsivität) und Faktor 3 (psychotische Symptome) konnten nicht reproduziert werden.

Aus der visuellen Inspektion des Scree-Plots der exploratorischen Hauptkomponentenanalyse (PCA) konnte eine dreifaktorielle Lösung abgeleitet werden. Die kumulativ erklärte Varianz betrug 50%. Faktor 1 (Eigenwert: 2,37) umfasste die Items der Domäne Stimmung/Apathie. Die Items luden, mit Ausnahme von Angst, hoch auf dem Faktor (☉ Tab. 2). Der Faktor erklärte den Hauptanteil an der Varianz (39%). Der Eigenwert des zweiten Faktors betrug 2,19, die Items zur Erfassung luden, mit Ausnahme von Reizbarkeit – Aggressivität, hoch auf dem Faktor (☉ Tab. 2). Für den dritten Faktor (Eigenwert: 1,46) waren für die Items mit Ausnahme von Medikamentenmissbrauch zufriedenstellende Faktorladungen messbar.

Tab. 2 PCA: Faktorenstruktur sowie Faktorenladungen der CENS-PE, geordnet nach den ursprünglichen SEND-PD-Domänen.

Item	Faktorenladungen		
	Faktor I	Faktor II	Faktor III
Reizbarkeit – Aggressivität	0,29	0,34	-0,01
Wahnvorstellung/en	-0,13	0,82	-0,02
Fehlerkennungen	-0,08	0,85	-0,08
Halluzinationen	-0,15	0,64	0,03
Verbale und soziale Isolation	0,76	-0,24	0,27
Apathie/Antriebsarmut	0,94	-0,14	-0,21
Geistige Ermüdbarkeit	0,60	0,03	0,26
Depression	0,62	0,19	-0,06
Angst	0,28	0,33	-0,08
Zwangsstörungen	0,05	-0,09	0,82
Störungen der Impulskontrolle	-0,2	-0,12	0,58
Medikamentenmissbrauch	-0,06	0,36	0,51

Item- & Reliabilitätsanalyse

☉ **Tab. 3** gibt die wichtigsten Kennwerte der Itemanalyse des CENS-PE wieder. In allen drei Domänen waren hohe Boden- und Deckeneffekte feststellbar, wonach eine große Anzahl der untersuchten Patienten einerseits den minimalen und andererseits eine geringe Anzahl den maximalen Domänenwert aufwiesen. Visuell ließ sich in allen drei Domänen eine linksschiefe Verteilung feststellen. Für die mittlere Interkorrelation der Items (Homogenität) resultierten Werte zwischen 0,15 und 0,30 (☉ **Tab. 3**). Die korrigierten Trennschärfen lagen im Bereich von 0,24 und 0,78. Mit Ausnahme der Items Reizbarkeit – Aggressivität und Störungen der Impulskontrolle waren alle über dem kritischen Wert $r > 0,30$. Der Ausschluss dieser Items von der Checkliste würde jedoch zu keiner bedeutsamen Verbesserung der internen Konsistenz führen; dies war durch die Bestimmung des jeweiligen Cronbachs α unter Nichtberücksichtigung des jeweiligen Items ableitbar.

Validität

Die Berechnung der konvergenten Validität zeigte signifikante, positive Korrelationen zwischen dem Summenwert der Stimmung/Apathie-Domäne und inhaltlich verwandten Skalen, außer mit dem BAI (☉ **Tab. 4**). Die Zusammenhänge der einzelnen Items der Domäne Stimmung/Apathie, Verbale und soziale Isolation, Apathie/Antriebsarmut, Geistige Ermüdbarkeit und Depression, wiesen ebenfalls signifikante Korrelationen sowohl mit der AES-S dem Item Motivation/Initiative als auch mit inhaltlich nahen Skalen auf. Hingegen konnte keine Korrelation für das Item Angst mit dem BAI gezeigt werden. Die Domänen psychotische Symptome und Stimmung/Apathie sowie die Items der Stimmung/Apathie-Domäne korrelierten statistisch nicht bedeutsam mit inhaltlich fern Skalen (☉ **Tab. 4**).

Differenzierung der diagnostischen Gruppen

Die varianzanalytische Prüfung der Teilstichproben ohne kognitive Einschränkungen, mit MCI und mit Demenz ergab, dass sich die drei Gruppen signifikant im Summenwert CENS-PE unterschieden ($\chi^2 = 5,87$; $df = 2$; $p = 0,05$). Die anschließende Berechnung des Post-hoc-Tests für paarweise Gruppenvergleiche ergab, dass Patienten mit einer Demenz einen signifikant höheren Summenwert ($Mdn = 2$) im CENS-PE hatten gegenüber den Patienten ohne kognitive Einschränkungen ($Mdn = 0,7$; $U(7,46) = 76$; $p_{FDR} < 0,01$). Die Analyse in den einzelnen Domänen zeigte, dass sich die Gruppen im Summenwert psychotische Symptome signifikant voneinander unterschieden ($\chi^2 = 10,21$; $df = 2$; $p_{FDR} < 0,001$). Die Ergebnisse der Post-hoc-Analyse sind in ☉ **Abb. 1** dargestellt. Kei-

Tab. 3 Psychometrische Eigenschaften der Checkliste zur Erfassung neuropsychiatrischer Störungen bei Parkinsonerkrankung.

Item- & Reliabilitätsanalyse								
	Psychotische Symptome	Stimmung/Apathie	Störung der Impulskontrolle	Items der Stimmung/Apathie-Domäne				
				1	2	3	4	5
Mittelwert (SD)	0,53 (1)	2,72 (2,7)	0,20 (0,6)	0,52 (0,86)	0,52 (0,83)	0,73 (0,85)	0,60 (0,85)	0,38 (0,67)
Bodeneffekt	69%	28%	86%	67%	65%	51%	61%	73%
Deckeneffekt	0%	0%	0%	5%	5%	2%	2%	0%
Homogenität	0,30	0,32	0,15	-	-	-	-	-
korrigierte Trennschärfen	0,27 – 0,78	0,34 – 0,76	0,24 – 0,31	0,59	0,76	0,53	0,61	0,34
Cronbachs α	0,35	0,7	0,63	-	-	-	-	-

Tab. 4 Psychometrische Eigenschaften der Checkliste zur Erfassung neuropsychiatrischer Störungen bei Parkinsonerkrankung.

	Konvergente & diskriminante Validität ¹ (Signifikante Spearman-Rangkorrelationen)							
	Psychotische Symptome	Stimmung/Apathie	Störung der Impulskontrolle	Items der Stimmung/Apathie-Domäne				
				1	2	3	4	5
AES-S ¹	–	0,35**	–	0,27*	–	–	0,33**	–
Motivation/ Initiative ²	–	0,53**	–	0,38**	0,50**	0,32**	0,37**	0,26*
PFS ²	–	0,35*	–	–	0,44**	0,36*	–	–
BDI-II ³	–	0,33*	–	–	0,27*	0,36*	–	–
Depression ⁴	–	0,40**	–	0,25*	0,36**	–	0,46**	0,23*
BAI ⁴	–	–	–	–	–	–	–	–
Denkstörung ⁵	0,28*	–	–	–	–	–	–	–

False Discovery Rate p-Werte: *p < 0,05, **p < 0,001; ¹Apathie Evaluationsskala-Selbsteinschätzung; ²Parkinson Fatigue Skala; ³Beck Depression Inventar-II; ⁴Beck Angst Inventar; ⁵Item aus UPDRS, Subskala I.

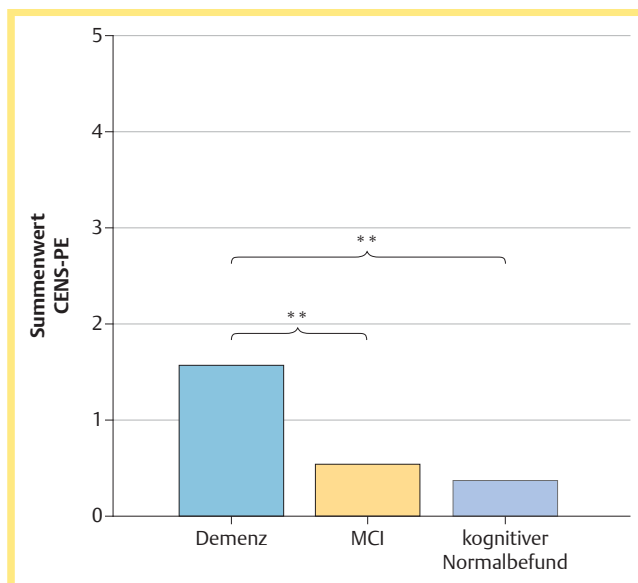


Abb. 1 Mittlere Summenwerte der CENS-PE, nach Gruppen (Kognitiver Status) getrennt. ** p < 0,01.

ne Unterschiede zwischen den Gruppen im Hinblick auf ihre kognitiven Defizite resultierten in den Domänen Impulskontrollstörung und Stimmung/Apathie.

Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die deutsche Version der CENS-PE zu validieren und die Validität der Stimmung/Apathie-Domäne zu überprüfen. Die Reliabilität und die Validität des Originalinstruments wurden von Martínez-Martín et al. bereits gezeigt [13]. Die Ergebnisse zur Psychometrie der deutschen Übersetzung der CENS-PE dokumentieren insgesamt eine weitestgehend reliable und valide Checkliste.

Die untersuchten Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom weisen in der vorliegenden Studie eine im Vergleich zu der Originalarbeit geringere Anzahl neuropsychiatrischer Symptome auf. Der Vergleich der beiden Stichproben deutet in den stichprobenbezogenen Variablen auf keine Unterschiede hin, jedoch wurde in der vorliegenden Studie eine kleinere und weniger repräsentative

Stichprobe untersucht, weshalb die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt ist. Die vorliegenden Daten sind deshalb deutlich heterogener und die Varianz der Symptome ist geringer.

Das Ergebnis der konfirmatorischen Faktorenanalyse ist unbefriedigend, wonach die zugrunde liegenden drei latenten Domänen Psychose, Stimmung/Apathie und Störung der Impulskontrolle nicht bestätigt werden können. Anhand eines explorativen Verfahrens, mittels einer Hauptkomponentenanalyse lassen sich die 12 Items zu den drei Faktoren psychotische Symptome, Stimmung/Apathie und Störung der Impulskontrolle zusammenfassen. Die Zuordnung der Items der CENS-PE zu den drei Faktoren, mit Ausnahme der Items Reizbarkeit – Aggressivität und Angst, ist vergleichbar mit dem Ergebnis in der Originalarbeit.

Die Item- und die Reliabilitätsanalyse zeigen in Bezug auf die Stimmung/Apathie-Domäne mit den in der Originalarbeit berichteten vergleichbare Resultate. Die Anzahl mit der CENS-PE gemessenen Symptome ist im vorliegenden Datensatz geringer, was sich einerseits im Mittelwert, andererseits aber auch in tieferen resp. höheren Decken- und Bodeneffekten manifestiert (Tab. 3). Dies bedeutet, dass in der vorliegenden Stichprobe nur wenige Patienten einerseits eine maximale Anzahl und andererseits viele Patienten eine minimale Anzahl (i. e. keine Symptome) neuropsychiatrischer Symptome in den einzelnen Domänen aufweisen.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten leiden am häufigsten unter Symptomen aus dem Bereich Stimmung/Apathie. Die Symptomausprägung ist deutlich schwerer als die der beiden anderen Domänen. Dies ist konsistent mit den Ergebnissen des Originalinstruments und mit den Resultaten anderer Studien: einerseits mit dem Befund, dass Symptome im Bereich Stimmung/Apathie im Gegensatz zu psychotischen Symptomen und Impulskontrollstörungen häufiger bereits präklinisch bestehen [26, 27], und andererseits damit, dass sie zu den meistberichteten nichtmotorischen Symptomen zählen [28], die gehäuft auch komorbid auftreten [29].

Die Ergebnisse zeigen, dass die Items der Stimmung/Apathie-Domäne ähnliche Merkmale (Homogenität) und trotzdem unterschiedliche Merkmalfacetten (Trennschärfe) des Stimmung/Apathie-Konstrukts messen. Eine akzeptable interne Konsistenz, wonach die fünf Items innerhalb der Domäne interkorreliert sind, kann ebenfalls gezeigt werden. Im Gegensatz zu den Befunden im Originalinstrument sind die vorliegenden Ergebnisse in den anderen Domänen hinsichtlich Homogenität, Trennschärfe und interner Konsistenz nur teilweise befriedigend. Dieser Be-

fund könnte durch die geringe Anzahl der Symptome in diesen Domänen mitbegründet sein.

Assoziationen der CENS-PE-Items und der Subskala I aus der UPDRS wurden in einer Folgestudie von den Autoren des Originalinstruments gezeigt [30], jedoch wurde die konvergente Validität der Stimmung/Apathie-Domäne des Originalinstruments noch nicht hinreichend überprüft. Daher war ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit, diese zu beurteilen. Die konvergente Validität, bei der eine hohe Übereinstimmung zwischen einer neu entwickelten Skala mit etablierten Messinstrumenten zur Erfassung ähnlicher Konstrukte angestrebt wird, kann sowohl für die Domäne Stimmung/Apathie als auch für die Domäne psychotische Symptome bestätigt werden. Die einzelnen Items aus der Domäne Stimmung/Apathie korrelieren signifikant, mit kleinen bis mittleren Effekten, mit Messinstrumenten zur Erfassung ähnlicher Symptome. Die signifikanten Korrelationen zwischen dem BDI-II und dem PFS Item Apathie – Antriebsarmut bestätigen die Annahme, dass sowohl Depression als auch Fatigue und Apathie bei Patienten mit der Parkinsonerkrankung komorbid auftreten können und die Symptome sich teilweise überlappen. Die Evaluation durch eine Fachperson (Neurologen oder Psychologen) führte im Vergleich zu den Selbstbeurteilungsinstrumenten zu stärkeren Zusammenhängen zwischen den einzelnen Items und den assoziierten Fragebögen. Solche methodischen Effekte sind bekannt. Studien in Bezug auf die Apathie weisen auf einen komplexen Zusammenhang zwischen Fremd- und Selbstbeurteilungsverfahren hin, wonach das Nichtvorhandensein apathischer Symptome zu einer Über-, das Vorhandensein zu einer Unterschätzung führen kann [25, 31].

Es zeigen sich in der deutschen Version keine signifikanten Korrelationen mit Skalen zur Messung inhaltlich ferner Konstrukte (Tab. 4), weshalb auch die diskriminante Validität bestätigt werden kann. Eine Abgrenzung der Symptome, gemessen mit der CENS-PE, zu anderen neuropsychiatrischen Symptombereichen kann gezeigt werden. Jedoch fehlte, entgegen der Hypothese, eine Assoziation zwischen dem Item Angst und dem BAI. Ebenfalls korrelierte der BAI nicht mit dem Summenwert oder mit den Items der Stimmung/Apathie-Domäne. Eine mögliche Erklärung könnte die geringe Varianz des Items sein. Andererseits ist auch denkbar, dass, obwohl der BAI von den Autoren Leentjens et al. [32] als „empfohlene“ Skala zur Messung von Angst bei Patienten mit PE eingestuft wird, die Items des BAI nicht als angstbezogene körperliche Symptome, sondern als motorische Symptome bzw. als Ausdruck ihrer primären Krankheit missverstanden werden (beispielsweise zittrig, zitternde Hände). In diesem Sinne lässt sich spekulativ auch die Diskrepanz zwischen dem relativ hohen mittleren Summenwert des BAI im Vergleich zu dem tiefen mittleren Item-Wert erklären.

Bezüglich der Kriteriumsvalidität, welche mit der Technik der bekannten Gruppe untersucht wurde, konsistent mit Befunden in früheren Studien [5, 27] und den Analysen im Originalinstrument, gibt es in der vorliegenden Arbeit Hinweise darauf, dass die CENS-PE zwischen Gruppen mit unterschiedlich schweren kognitiven Einschränkungen zu differenzieren vermag, wonach eine kleine Teilstichprobe der untersuchten Patienten mit einer Demenz im Vergleich zu den Patienten mit MCI und den Patienten ohne kognitive Einschränkungen einen signifikant höheren Summenwert im CENS-PE hat. In der Zusammenschau lassen diese Befunde den Schluss zu, dass die Konstruktvalidität der deutschen Version des CENS-PE gegeben ist. Jedoch kann dieser Zusammenhang aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit Demenz nur eingeschränkt beurteilt werden.

Zusammenfassend sind die Dimensionalität des CENS-PE sowie die Reliabilität und Validität der Domäne Stimmung/Apathie gegeben. Aufgrund der relativ geringen neuropsychiatrischen Morbidität im untersuchten Patientenkollektiv mit PE und der damit verbundenen geringen Streuung insbesondere in der Domäne Störung der Impulskontrolle, aber auch in der Domäne psychotische Symptome, wobei die Ergebnisse teilweise zufriedenstellend und teilweise unbefriedigend ausfielen, kann die Validität dieser beiden Domänen nicht abschließend beurteilt werden. Die Befunde in der Studie sind außerdem limitiert durch eine relativ kleine Stichprobengröße sowie teilweise fehlende Angaben bei Patienten, die im Rahmen einer klinischen Untersuchung evaluiert wurden.

Take Home Message

Zur Erfassung von neuropsychiatrischen Symptome im stationären, ambulanten und rehabilitativen Bereich ist die CENS-PE bei Patienten mit der Parkinsonerkrankung zu empfehlen. Besonders wertvoll sind die Kürze und gute Anwendbarkeit sowie die interne Konsistenz. Dieses ausreichend reliable und valide Erhebungsinstrument legitimiert den Einsatz der ins Deutsche übertragenen Version.

Interessenkonflikt: Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Zis P, Martínez-Martín P, Sauerbier A et al. Non-motor symptoms burden in treated and untreated early Parkinson's disease patients: argument for non-motor subtypes. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc* 2015
- 2 Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A et al. Parkinson's disease: The non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17 (10): 717–723
- 3 Weintraub D. Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson Disease and Dementia with Lewy Bodies: What Geriatric Psychiatry Can Learn. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21 (6): 497–500
- 4 Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Kurtis MM et al. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26 (3): 399–406
- 5 Aarsland D, Taylor JP, Weintraub D. Psychiatric issues in cognitive impairment. *Mov Disord* 2014; 29 (5): 651–662
- 6 Witt K, Daniels C, Reiff J et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008; 7 (7): 605–614
- 7 Appleby BS, Duggan PS, Regenber A et al. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Mov Disord* 2007; 22 (12): 1722–1728
- 8 Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P et al. Validation of the NPI-Q, a Brief Clinical Form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12 (2): 233–239
- 9 Hautzinger M, Bailer M. Allgemeine Depressionsskala (ADS). Die deutsche Versions des CES-D. Weinheim (Germany): Belz-Verlag; 1991
- 10 Storch PDA, Odin P, Trender-Gerhard I et al. Non-motor Symptoms Questionnaire and Scale für das idiopathische Parkinson-Syndrom. *Nervenarzt* 2010; 81 (8): 980–985
- 11 Visser M, Verbaan D, van Rooden SM et al. Assessment of psychiatric complications in Parkinson's disease: The SCOPA-PC. *Mov Disord* 2007; 22 (15): 2221–2228
- 12 Brown RG, Dittner A, Findley L et al. The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11 (1): 49–55
- 13 Martínez-Martín P, Frades-Payo B, Agüera-Ortiz L et al. A short scale for evaluation of neuropsychiatric disorders in Parkinson's disease: first psychometric approach. *J Neurol* 2012; 259 (11): 2299–2308

- 14 Lueken U, Seidl U, Schwarz M et al. Psychometric properties of a German version of the Apathy Evaluation Scale. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006; 74 (12): 714–722
- 15 Fahn S, Marsden CD, Calne DB et al. Unified Parkinson's disease Scale-UPDRS. in *Recent Developments in Parkinson's disease*. 2. Aufl. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information; 1987: 153–163–293–304
- 16 Ehlers A, Margraf J. Deutschsprachige Adaptation des Beck Anxiety Inventory von AT Beck und RA Stern. Hogrefe Verlagsgruppe; 2007
- 17 Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53 (4): 695–699
- 18 Zimmermann R, Gschwandtner U, Benz N et al. Cognitive training in Parkinson disease: Cognition-specific vs nonspecific computer training. *Neurol* 2014; 82 (14): 1219–1226
- 19 Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51 (6): 745–752
- 20 van der Linden FAH, Kragt JJ, Klein M et al. Psychometric evaluation of the multiple sclerosis impact scale (MSIS-29) for proxy use. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (12): 1677–1681
- 21 Briggs SR, Cheek JM. The role of factor analysis in the development and evaluation of personality scales. *J Pers* 1986; 54 (1): 106–148
- 22 R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2012
- 23 Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *JR Stat Soc Ser B Methodol* 1995; 57 (1): 289–300
- 24 Litvan I, Goldman JG, Tröster AI et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task guidelines. *Mov Disord Soc* 2012; (3): 349–356
- 25 Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L et al. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord* 2008; 23 (14): 2004–2014
- 26 Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5 (3): 235–245
- 27 Riedel O, Klotsche J, Spottke A et al. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2010; 257 (7): 1073–1082
- 28 Barone P, Antonini A, Colosimo C et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24 (11): 1641–1649
- 29 Shulman LM, Taback RL, Bean J et al. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16 (3): 507–510
- 30 Rodriguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Velazquez-Osuna S et al. Independent Validation of the SEND-PD and Correlation with the MDS-UPDRS Part IA, Independent Validation of the SEND-PD and Correlation with the MDS-UPDRS Part IA. *Park Dis* 2014; 2014 (2014): e260485
- 31 Marin RS. Apathy: A neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3 (3): 243–254
- 32 Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L et al. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2008; 23 (14): 2015–2025

Anhang B

Apathy in Parkinson's disease is related to executive function, gender and age but not to depression

Antonia Meyer¹, Ronan Zimmermann¹, Ute Gschwandtner¹, Florian Hatz¹, Habib Bousleiman^{1,2},
Nadine Schwarz¹ and Peter Fuhr¹

¹Clinical Neurophysiology, Department of Neurology, Hospital of the University of Basel, Basel,
Switzerland

²Epidemiology and Public Health, Swiss Tropical and Public Health Institute, University of Basel,
Basel, Switzerland

*Article published in
Frontiers in Aging Neuroscience, 6, 2015*



Apathy in Parkinson's disease is related to executive function, gender and age but not to depression

Antonia Meyer¹, Ronan Zimmermann¹, Ute Gschwandtner¹, Florian Hatz¹, Habib Bousleiman^{1,2}, Nadine Schwarz¹ and Peter Fuhr^{1*}

¹ Clinical Neurophysiology, Department of Neurology, Hospital of the University of Basel, Basel, Switzerland

² Epidemiology and Public Health, Swiss Tropical and Public Health Institute, University of Basel, Basel, Switzerland

Edited by:

Tania Álvarez Avellón, Universidad de Oviedo, Spain

Reviewed by:

Valentina Echeverría Moran, Bay Pines VA Medical Center, USA
Alessandro Martorana, University of Rome Tor Vergata, Italy
Tania Álvarez Avellón, Universidad de Oviedo, Spain

*Correspondence:

Peter Fuhr, Department of Neurology, Hospital of the University of Basel, Petersgraben 4, 4031 Basel, Switzerland
e-mail: peter.fuhr@usb.ch

Deficits in executive functions occur in up to 93% of patients with Parkinson's disease (PD). Apathy, a reduction of motivation and goal-directed behavior is an important part of the syndrome; affecting both the patients as well as their social environment. Executive functions can be subdivided into three different processes: initiation, shifting and inhibition. We examined the hypotheses, (1) that apathy in patients with Parkinson's disease is only related to initiation and not to shifting and inhibition, and (2) that depression and severity of motor signs correlate with apathy. Fifty-one non-demented patients (19 = female) with PD were evaluated for apathy, depression and executive functions. Executive function variables were summarized with an index variable according to the defined executive processes. Linear regression with stepwise elimination procedure was used to select significant predictors. The significant model ($R^2 = 0.41$; $p < 0.01$) revealed influences of initiation ($b = -0.79$; $p < 0.01$), gender ($b = -7.75$; $p < 0.01$), age ($b = -0.07$; $p < 0.05$) and an age by gender interaction ($b = 0.12$; $p < 0.01$) on apathy in Parkinson's disease. Motor signs, depression and level of education did not influence the relation. These results support an association of apathy and deficits of executive function in PD. Initiation strongly correlates with apathy, whereas depression does not. We conclude, that initiation dysfunction in a patient with Parkinson's disease heralds apathy. Apathy and depression can be dissociated. Additionally, apathy is influenced by age and gender: older age correlates with apathy in men, whereas in women it seems to protect against it.

Keywords: apathy, Parkinson's disease, executive functions, depression, gender, age

INTRODUCTION

Apathy is defined as a primary loss of motivation, a loss of interest and reduced goal-directed behavior (Levy and Dubois, 2006; Starkstein et al., 2012). Apathy is a predictive factor for cognitive deterioration in Parkinson's disease (PD) (Dujardin et al., 2009); and has significant impact on quality of life (Zesiewicz et al., 2010; Chaudhuri et al., 2011).

Executive dysfunctions are highly prevalent in PD, affecting up to 93% of the patients, depending on the disease stage (Emre, 2003) and correlate with apathy (Pluck and Brown, 2002; Zgaljardic et al., 2007; Dujardin et al., 2009).

Executive functions comprise several processes which may be independently impaired (Miyake et al., 2000; Drechsler, 2007; Stuss and Alexander, 2007). Drechsler (2007) identified three executive processes: initiation, inhibition and shifting. Initiation is defined as the ability to start intentional actions self-motivated. Impairments in this process are associated with tests, in which patients are self-generating a processing speed or starting an action. Inhibition is characterized by the ability to suppress a reaction. Patients with impaired inhibition are showing impulsive response behavior and a high level of distractibility. Shifting means the ability to relocate the focus of attention from one to another target. It is reduced if a subject shows cognitive

inflexibility and tests measuring this executive process are characterized by changing criteria within the task (Drechsler, 2007).

Major depression is present in up to a third of all patients with PD (Reijnders et al., 2010) and overlaps with apathy (Pluck and Brown, 2002; Kirsch-Darrow et al., 2006; Starkstein et al., 2009). However, there is evidence, that the two syndromes can be dissociated (Levy et al., 1998; Kirsch-Darrow et al., 2006).

Apathy due to frontal lesions shows a decreased performance in tests measuring the initiation process (Drechsler, 2007). We assume that dysfunction of initiation also predicts apathy in PD. Furthermore, we expected apathy to be related to depression. Several examinations have shown a relation between apathy and motor signs (Pedersen et al., 2010; Cubo et al., 2012), and therefore, we expected motor signs to be predictive for apathy. The aim of this study is to investigate the association of neuropsychological, psychiatric and motor factors with apathy in PD.

MATERIALS AND METHODS

PATIENTS

Fifty-eight patients with PD were recruited between October 2011 and April 2013 from the movement disorders clinic of the Basel University Hospital or through advertisements. The patients were participants of a Cognitive training-study (Zimmermann

et al., 2014) and underwent neuropsychological, psychiatric and neurological assessment. Inclusion criteria for the study were idiopathic PD according to UK Parkinson's disease Brain Bank Criteria (Gibb and Lees, 1988) and written informed consent. Patients were excluded if they had moderate or severe dementia (Mini Mental State Examination (MMSE) ≤ 24 ; Folstein et al., 1975), insufficient knowledge of the German language, other severe brain disorders, alcohol or drug dependency. For this study, the data of $n = 51$ patients (19 female, 32 male) has been analyzed. Seven patients were excluded because of having deep brain stimulation ($n = 3$), an unfulfilled apathy questionnaire ($n = 3$) or because German was not their native language ($n = 1$) (see Supplementary Figure 1). All patients were on dopaminergic medication and were tested in the ON state.

PSYCHIATRIC AND PSYCHOLOGICAL ASSESSMENT

Apathy

Apathy was measured with the German version of the Apathy Evaluation Scale (AES_D; Lueken et al., 2006) filled out by a relative or a person close to the patients. This questionnaire consists of 18 items, which are evaluated on a four-point Likert scale, ranging from *not at all* (i.e., 0 points) to *a lot* (i.e., 3 points). For each patient, a total value was calculated with a maximum of 54 and minimal of zero point with higher values indicating more severe apathy.

Depression

Symptoms of depression were measured with a self-rating scale, the German version of Beck Depression Inventory II (BDI_D; Hautzinger et al., 1995). The 21 items are answered on a four-point Likert scale, ranging from zero (e.g., *I do not feel sad*) to three (e.g., *I am so sad and unhappy that I can't stand it*). Based on the evaluation of each item, a total score was calculated. Maximum score is 63 and minimal score is zero, whereby higher values are indicating more severe depression.

NEUROLOGICAL ASSESSMENT

The severity of motor signs was assessed using Unified Parkinson's disease Rating Scale (UPDRS; Fahn and Elton, 1987), subscale III, applied by trained neurologists. This scale consists of 13 items which are evaluated on a four-point Likert scale. The patients are interrogated and examined about their motor issues (e.g., speech, mimicry, rest tremor, bradykinesia etc.). A total score is calculated with zero being minimal and 54 being the maximum value.

NEUROPSYCHOLOGICAL TESTS OF EXECUTIVE FUNCTIONS AND CLASSIFICATION OF VARIABLES

The classification of the variables follows Drechsler's (2007) definition of executive functions (see Table 1). The executive variables were classified each to one executive process by the consensus of two raters, and were then converted into z-scores and summarized to an index variable; initiation, shifting and inhibition. Additional information about the tests and analyzed variables is annexed in the Supplementary Material (see Supplementary, description of tests and measures).

Initiation

The initiation process was measured with:

- Semantic Fluency (Morris et al., 1989)
- Phonemic Fluency (Thurstone and Thurstone, 1948)
- 5 Point Test (Regard et al., 1982)
- Trail Making Test (Reitan, 1958)
- Stroop Test (Stroop, 1935)

Shifting

The shifting process was measured with:

- Modified Wisconsin Card Sorting Test (Nelson, 1976)
- California Verbal Learning Test (Delis et al., 1987)
- Trail Making Test (Reitan, 1958)
- Flexibility [Test of Attentional Performance (TAP); Zimmermann and Fimm, 2007]

Inhibition

The inhibition process was measured with:

- Stroop Test (Stroop, 1935)
- Trail Making Test (Reitan, 1958)
- Divided Attention (TAP: Zimmermann and Fimm, 2007)
- Working Memory (TAP: Zimmermann and Fimm, 2007)

STATISTICAL ANALYSIS

Level of statistical significance was set to $p < 0.05$. R version 3.0.1 was used for the analysis (R Core Team, 2012). All variables were

Table 1 | Performance in tests measuring executive functions.

Executive process ^a	Test	Variable	Mdn [quantile]
Initiation	Phonemic fluency	Correct answers	12 [10, 15]
	Semantic fluency	Correct answers	21 [17.5, 23]
	5 point test	Correct figures	23 [18.5, 28.5]
	TMT	TMT A	45 [37, 58.5] ^b
	Stroop	Naming colors	14 [13.7, 17] ^b
Shifting	mWCST	Perseverative errors	1 [0, 2.5]
	CVLT	Perseverative errors	2 [0.5, 3]
	TMT	TMT B/A (ratio)	2.9 [1.9, 2.7]
	Flexibility	Reaction time	4 [1, 9] ^c
Inhibition	Stroop	Interference	1.8 [1.6, 2.1]
	TMT	TMT B, errors	0 [0, 1]
	Divided attention	Errors	3 [1, 6]
	Working memory	Errors	5 [2, 7.5]

^aClassification according to Drechsler (2007). All medians (quantiles) represent raw values. Quantile refer to 25th and to the 75th percentile. TMT, Trail Making Test; mWCST, modified Wisconsin Card Sorting Test; CVLT, California Verbal Learning Test.

^bSeconds.

^cMilliseconds.

averaged over the patients and z-scored; variables indicating good performance in smaller values were inverted.

The apathy total score was not normally distributed (Kolmogorov Smirnow Test (KST): $p < 0.01$) therefore, this variable was square root transformed, leading to a non-significant p -value ($p = 0.34$) of the KST. After z-score transformation, the executive function variables were averaged per each executive process: initiation, shifting and inhibition. To check the validity of the sub processes of executive functions, the intercorrelations between all the collected z-transformed cognitive variables and internal consistency (Cronbach's alpha) were calculated. As defined by George and Mallery (2003), acceptable internal consistency was set at Cronbach's α of greater or equal to 0.70. A linear regression model with Akaike Information Criterion (AIC) based stepwise backwards elimination procedure (Venables and Ripley, 2002) was applied to select the relevant predictors of apathy. The analyses were performed using initiation, inhibition, switching, age, gender, education and subscale III of the UPDRS as potential predictors for AES_D total score. Multiple R^2 (coefficient of determination) and F-statistics were used for characterization of the overall model. The R package relaimpo (Grömping, 2006) was used to evaluate the relative importance of the regressors. Relaimpo splits the explained variance (R^2) according to the importance of the predictors (Grömping, 2006).

RESULTS

PATIENTS

Low average total scores of apathy and depression were found in our sample of 51 PD patients. According to the proposed cut-off score of 19 points in the AES_D (Leentjens et al., 2008), 8% of the patients met the criteria for clinical relevant apathy. In 8% of the included patients, a total score in the BDI_D of ≥ 14 was observed. Therefore, most of the patients had sub-syndromal depression as defined by Schrag et al. (2007). **Table 2** shows the properties of the sample.

INTERNAL CONSISTENCY OF INITIATION, INHIBITION, AND SHIFTING

The internal consistency for initiation was Cronbach's $\alpha = 0.78$. This finding indicates acceptable internal consistency for this

Table 2 | Sample description.

	Mdn [quantile] ^a
Patients (n = 51, 19 Female)	
Age (years)	67 [32, 73]
Education (years)	15 [13, 16]
AES _D	6 [2, 13]
BDI _D	8 [4, 11.5]
MMSE	29 [28, 30]
UPDRS, subscale III	14.5 [7.6, 21]
Hoehn and Yahr stage	2 [0, 2]
LED (mg/day)	600 [300, 947]
Disease duration (years)	4 [2, 6.5]

^aAll values represent median [quantiles]. Quantiles refer to 25th and to the 75th percentile. AES_D, Apathy Evaluation Scale; BDI_D, Beck Depression Inventory; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; LED, L-Dopa-Equivalent Dose.

executive process. In contrast, it was inadequate for inhibition (Cronbach's $\alpha = 0.48$) and shifting (Cronbach's $\alpha = 0.41$).

The significant model ($R^2 = 0.41$; $p < 0.01$) revealed influences of initiation ($b = -0.79$; $p < 0.01$), gender ($b = -7.75$; $p < 0.01$), age ($b = -0.07$; $p < 0.05$) and an age by gender interaction ($b = 0.12$; $p < 0.01$) on apathy in PD. Motor signs, depression and level of education did not influence the relation.

PREDICTORS FOR APATHY

By stepwise elimination the following variables were excluded from the model: depression, inhibition, shifting and education. The parameters initiation ($b = -0.79$; $p < 0.01$), age ($b = -0.07$; $p > 0.05$), gender ($b = -7.75$; $p < 0.01$) and the interaction of age by gender ($b = 0.12$; $p < 0.01$) remained in the model explaining apathy. Furthermore, the UPDRS subscale III was not significant in the prediction of the AES_D total score ($b = -0.01$; $p = 0.18$), but remained in the model according to AIC. The overall model was significant ($p < 0.01$; $R^2 = 0.41$); adjusted $R^2 = 0.35$; $F_{(5, 44)} = 6.24$). According to Cohen (1992) an adjusted R^2 of 0.35 can be interpreted as a strong effect. The calculation of the relative importance of the regressors in the model showed, that initiation and the interaction age by gender were the most important variables predicting apathy in PD. Initiation explained 17%, the age by gender interaction 15%, gender 6% and age 2% of the variance of apathy. The age by gender interaction showed that, in men, the AES_D total score was positively correlated with age ($b = 0.06$; $p < 0.05$) while it was negatively correlated in women ($b = -0.06$; $p < 0.05$) (see **Figure 1**).

INTERCORRELATIONS

Table 3 shows the intercorrelations of apathy and the executive functions variables. With exception of phonemic fluency, all variables categorized as initiation (Semantic Fluency, Five Point Test, Trail Making Test, Stroop Test) correlated significantly and negatively with apathy (see **Figure 2**).

DISCUSSION

Apathy is related to executive dysfunction in patients with PD but not to depression or motor signs. As hypothesized, the executive process of initiation is the most influential factor in this association. Incongruent with our initial hypothesis, neither depression nor

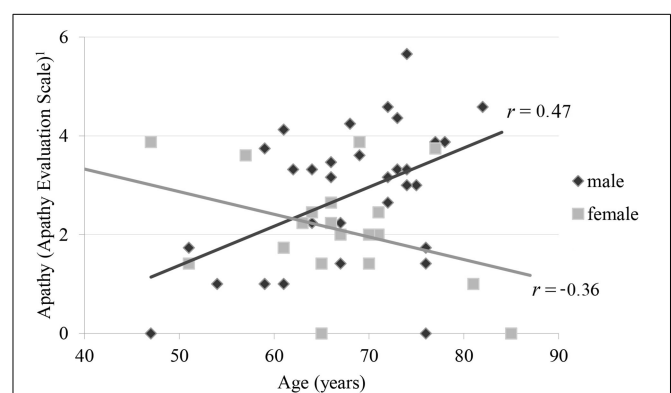
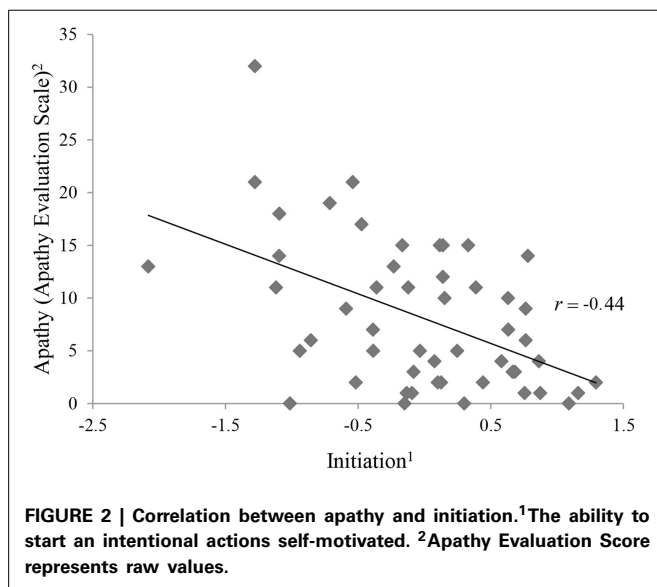


FIGURE 1 | Correlation of apathy and age by gender ¹Apathy Evaluation Scale represents root transformed values.

Table 3 | AES_D, Apathy Evaluation Scale; 5PT, Five Point Test; TMT, Trail Making Test; mWCST, modified Wisconsin Card Sorting Test; CVLT, California Verbal Learning Test; RT, reaction time.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1. AES _D , total score	1													
Initiation	-0.44**													
2. S-words, correct words	-0.13	1												
3. Animals, correct words	-0.35**	-0.45**	1											
4. 5PT, correct figures	-0.36**	0.32*	0.56**	1										
TMT, A	-0.41**	0.18	0.43**	0.40**	1									
Stroopt test, naming colors	-0.35**	0.29*	0.42**	0.54**	0.58**	1								
Shifting	-0.26													
7. mWCST, perseverative errors	-0.25	-0.11	0.25	0.29*	0.26	0.09	1							
8. CVLT, perseverative errors	0.03	0.20	0.00	-0.02	-0.21	0.13	-0.22	1						
9. TMT, B/A (ratio)	-0.08	0.35*	0.37**	0.42**	0.04	0.24	0.25	0.00	1					
10. Flexibility RT	-0.24	-0.30*	0.37**	0.35*	0.31*	0.38**	0.12	-0.14	0.26	1				
Inhibition	-0.23													
11. Stroop test, interference	0.01	0.34*	0.23	0.24	-0.04	-0.16	-0.08	0.07	0.22	0.18	1			
12. TMT, part B errors	-0.25	0.35*	0.35*	0.22	0.36*	0.43**	0.22	-0.14	0.57**	0.35*	-0.03	1		
13. Divided attention, errors	-0.22	0.17	0.38*	0.27	0.26	0.33*	0.27	-0.02	0.44**	0.32*	0.14	0.38**	1	
14. Working memory, errors	-0.09	0.02	0.24	0.22	0.12	-0.07	0.31*	-0.08	0.38**	0.15	0.06	0.34*	0.23	1

** $p < 0.01$, * $p < 0.050$.



motor symptoms significantly predict apathy. In our study, not all executive processes were predictive of apathy. Neither the single executive variables categorized as shifting, nor inhibition process variables nor the z-scored variables correlate with apathy (see Table 3).

In contrast to previous investigations (Aarsland et al., 2009; Pedersen et al., 2010; Varanese et al., 2011), the patients in this study were only slightly affected by apathy and depression. While this fact may be a limitation for the exclusion of weak but still existing relations, it helps to differentiate between distinct psychopathological syndromes; less severely affected patients are more likely to suffer from only one, instead of several disorders simultaneously.

The result regarding the relation between apathy and executive functions are in accordance with the existing literature (Pluck and Brown, 2002; Zgaljardic et al., 2007; Dujardin et al., 2009). Levy and Dubois (2006) propose dysfunctions in the prefrontal cortico-cortex-basal ganglia circuits to be involved in apathy. Dysfunctions in these circuits are also responsible for executive dysfunctions (Alvarez and Emory, 2006). Thus, it is possible that both initiation and apathy are caused by dysfunction in the prefrontal cortico-basal-ganglionic loop. However, some severely affected patients with PD do not suffer from apathy. From this, we can infer that dysfunction of the different cortico-basal loops (like the motor loop as opposed to the cingular-basal and other fronto-basal loop) is disparate.

An alternative explanation for the association between apathy and initiation might be that behavioral symptoms (i.e., lack of motivation, a loss of interest and reduced goal-directed behavior as defined by Levy and Dubois, 2006) are leading to a worse performance in initiation tasks.

Although “executive functions” are a widely accepted neuropsychological construct, the categorization of tests and variables measuring this dysfunction occur mostly in an arbitrary manner. In this study, we used the approach by Drechsler (2007) (i.e., initiation, inhibition, shifting) whereas Stuss and Alexander (2007) for example propose three different processes, i.e., *energization* (initiating and maintaining a response), *task setting* (ability of if-then setting and adjustment of contention scheduling) and *monitoring* (prolonged fore period effect and an increase of all subtypes of errors, including false negatives). This concept of executive processes is based on the analyses of the effects of lesions of the frontal lobes (Stuss and Alexander, 2007). Interestingly, the Drechsler’s concept of initiation and Stuss’ concept of energization seem to be congruent.

Contrary to our hypothesis we did not find an association between apathy and depression. This is consistent with the assumption that apathy and depression are distinct disorders (Kirsch-Darrow et al., 2006). It is also interesting to note that severity of motor signs is not related to apathy.

In this study, we find an unexpected interaction of age and gender on apathy in PD. The literature regarding the relation of gender and apathy in PD is incongruent. Some studies reported male patients to be more severely affected by apathy (Ready et al., 2004; Pedersen et al., 2010). In contrast the female patients in a multicenter review by Martinez-Martin et al. (2012) were predominantly affected by apathy compared to male patients. Kirsch-Darrow et al. (2006) have detected a significant association between age and apathy in PD, but they did not determine an effect of gender. None of the cited studies reported an interaction of age and gender on apathy in PD. It could possibly be related to the fact that apathy was rated by a relative or a person close to the patients. Thus, this age by gender interaction has not been reported so far and needs validation.

A limitation of this study is the insufficient internal consistency for shifting and inhibition. It might be criticized, that only initiation is predictive for apathy because it has highest internal consistency. However, this possibility is unlikely as the intercorrelations of the single executive variables composing shifting and inhibition were not significantly correlated with apathy, while the single variables used for initiation were. A further limitation of this study is the relatively small sample size. In addition, only a low number of patients are strongly pronouncing apathy respectively depression. Therefore, these results have to be replicated in a larger sample of patients with PD.

In conclusion, our data support an influence of initiation, gender and age on apathy in PD.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the participating subjects and their caregivers. We also thank the trainees for helping with data acquisition and data entry. The financial support of Hedwig-Widmer Foundation, Gossweiler Foundation, Bangerter-Rhyner Foundation, Parkinson Schweiz are gratefully acknowledged.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <http://www.frontiersin.org/journal/10.3389/fnagi.2014.00350/abstract>

REFERENCES

- Aarsland, D., Marsh, L., and Schrag, A. (2009). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 24, 2175–2186. doi: 10.1002/mds.22589
- Alvarez, J. A., and Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol. Rev.* 16, 17–42. doi: 10.1007/s11065-006-9002-x
- Chaudhuri, K. R., Odin, P., Antonini, A., and Martinez-Martin, P. (2011). Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat. Disord.* 17, 717–723. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.02.018
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychol. Bull.* 112, 155–159. doi: 10.1037/0033-2909.112.1.155
- Cubo, E., Benito-Leon, J., Coronell, C., and Armesto, D. (2012). Clinical correlates of apathy in patients recently diagnosed with Parkinson's Disease: the ANIMO study. *Neuroepidemiology* 38, 48–55. doi: 10.1159/000334314
- Delis, D., Kramer, J., Ober, B., and Kaplan, E. (1987). *The California Verbal Learning Test: Administration and Interpretation*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Drechsler, R. (2007). Exekutive Funktionen. *Z. f. Neuropsychol.* 18, 233–248. doi: 10.1024/1016-264X.18.3.233
- Dujardin, K., Sockeel, P., Delliaux, M., Destée, A., and Defebvre, L. (2009). Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 24, 2391–2397. doi: 10.1002/mds.22843
- Emre, M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2, 229–237. doi: 10.1016/S1474-4422(03)00351-X
- Fahn, S. R., and Elton, R. L. (1987). Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent Dev. Park. Dis.* 2, 153–163.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198.
- George, D., and Mallery, P. (2003). *SPSS for Windows Step by Step: A Simple Guide and Reference, 11.0 Update, 4th Edn.* Boston, MA: Allyn & Bacon.
- Gibb, W. R., and Lees, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 51, 745–752. doi: 10.1136/jnnp.51.6.745
- Grömping, U. (2006). Relative importance for linear regression in R: the package relaimpo. *J. Stat. Softw.* 17, 1–27. Available online at: <http://www.jstatsoft.org/v17/i01>
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., and Keller, F. (1995). *BDI Beck-Depressions-Inventar Testhandbuch (2. Auflage)*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Kirsch-Darrow, L., Fernandez, H. F., Marsiske, M., Okun, M. S., and Bowers, D. (2006). Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology* 67, 33–38. doi: 10.1212/01.wnl.0000230572.07791.22
- Leentjens, A. F. G., Dujardin, K., Marsh, L., Martinez-Martin, P., Richard, I. H., Starkstein, S. E., et al. (2008). Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov. Disord.* 23, 2004–2014. doi: 10.1002/mds.22229
- Levy, M. L., Cummings, J. L., Fairbanks, L. A., Masterman, D., Miller, B. L., Craig, A. H., et al. (1998). Apathy is not depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 10, 314–319. doi: 10.1176/jnp.10.3.314
- Levy, R., and Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex–basal ganglia circuits. *Cereb. Cortex* 16, 916–928. doi: 10.1093/cercor/bhj043
- Lueken, U., Seidl, U., Schwarz, M., Völker, L., Naumann, D., Mattes, K., et al. (2006). Psychometric properties of a german version of the apathy evaluation scale. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 74, 714–722. doi: 10.1055/s-2006-932164
- Martinez-Martin, P., Pecurariu, C. F., Odin, P., Hilten, J. J., van Antonini, A., Rojo-Abuín, J. M., et al. (2012). Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 259, 1639–1647. doi: 10.1007/s00415-011-6392-3
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., and Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cogn. Psychol.* 41, 49–100. doi: 10.1006/cogp.1999.0734
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Bell, G., and Fillenbaum, G. (1989). The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurol.* 39, 43–63.
- Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 12, 313–324. doi: 10.1016/S0010-9452(76)80035-4
- Pedersen, K. F., Alves, G., Brønnick, K., Aarsland, D., Tysnes, O.-B., and Larsen, J. P. (2010). Apathy in drug-naïve patients with incident Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *J. Neurol.* 257, 217–223. doi: 10.1007/s00415-009-5297-x
- Pluck, G. C., and Brown, R. G. (2002). Apathy in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 73, 636–642. doi: 10.1136/jnnp.73.6.636
- R Core Team. (2012). *R: A Language And Environment for Statistical Computing [Online]*. Vienna: R Foundation for Statistical Computing. Available online at: <http://www.r-project.org/>
- Ready, R. E., Friedman, J., Grace, J., and Fernandez, H. (2004). Testosterone deficiency and apathy in Parkinson's disease: a pilot study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 1323–1326. doi: 10.1136/jnnp.2003.032284

- Regard, M., Strauss, E., and Knapp, P. (1982). Children's production on verbal and non-verbal fluency tasks. *Percept. Mot. Skills* 55, 839–844. doi: 10.2466/pms.1982.55.3.839
- Reijnders, J. S. A. M., Scholtissen, B., Weber, W. E. J., Aalten, P., Verhey, F. R. J., and Leentjens, A. F. G. (2010). Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: a magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. *Mov. Disord.* 25, 2318–2325. doi: 10.1002/mds.23268
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept. Mot. Skills* 8, 271–276. doi: 10.2466/pms.1958.8.3.271
- Schrag, A., Barone, P., Brown, R. G., Leentjens, A. F. G., McDonald, W. M., Starkstein, S., et al. (2007). Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov. Disord.* 22, 1077–1092. doi: 10.1002/mds.21333
- Starkstein, S. E., Brockman, S., and Hayhow, B. D. (2012). Psychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Curr. Opin. Psychiatry* 25, 468–472. doi: 10.1097/YCO.0b013e3283577ed1
- Starkstein, S. E., Merello, M., Jorge, R., Brockman, S., Bruce, D., and Power, B. (2009). The syndromal validity and nosological position of apathy in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 24, 1211–1216. doi: 10.1002/mds.22577
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 18, 643–662. doi: 10.1037/h0054651
- Stuss, D. T., and Alexander, M. P. (2007). Is there a dysexecutive syndrome? *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 362, 901–915. doi: 10.1098/rstb.2007.2096
- Thurstone, L. L., and Thurstone, T. M. (1948). *The Chicago Test of Primary Abilities*. Chicago: Science Research Associates.
- Varanese, S., Perfetti, B., Ghilardi, M. F., and Di Rocco, A. (2011). Apathy, but not depression, reflects inefficient cognitive strategies in Parkinson's disease. *PLoS ONE* 6:e17846. doi: 10.1371/journal.pone.0017846
- Venables, W. N., and Ripley, B. D. (2002). *Modern Applied Statistics with S*. New York, NY: Springer.
- Zesiewicz, T. A., Sullivan, K. L., Arnulf, I., Chaudhuri, K. R., Morgan, J. C., Gronseth, G. S., et al. (2010). Practice parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 74, 924–931. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d55f24
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Rocco, M., Mattis, P. J., Gordon, M. E., et al. (2007). Relationship between self-reported apathy and executive dysfunction in nondemented patients with Parkinson disease. *Cogn. Behav. Neurol.* 20, 184–192. doi: 10.1097/WNN.0b013e318145a6f6
- Zimmermann, P., and Fimm, B. (2007). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung*. Herzogenrath: Psytest Psychologische Testsysteme.
- Zimmermann, R., Gschwandtner, U., Benz, N., Hatz, F., Schindler, C., Taub, E., et al. (2014). Cognitive training in Parkinson disease: Cognition-specific vs. nonspecific computer training. *Neurology* 82, 1219–1226. doi: 10.1212/WNL.0000000000000287
- Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.
- Received: 06 August 2014; accepted: 28 December 2014; published online: 15 January 2015.
- Citation: Meyer A, Zimmermann R, Gschwandtner U, Hatz F, Bousleiman H, Schwarz N and Fuhr P (2015) Apathy in Parkinson's disease is related to executive function, gender and age but not to depression. *Front. Aging Neurosci.* 6:350. doi: 10.3389/fnagi.2014.00350
- This article was submitted to the journal *Frontiers in Aging Neuroscience*. Copyright © 2015 Meyer, Zimmermann, Gschwandtner, Hatz, Bousleiman, Schwarz and Fuhr. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Anhang C

Apathy in patients with Parkinson's disease correlates with alteration of left fronto-polar electroencephalographic connectivity

Florian Hatz, Antonia Meyer, Ronan Zimmermann, Ute Gschwandtner, Peter Fuhr

Clinical Neurophysiology, Department of Neurology, Hospital of the University of Basel, Basel, Switzerland

*Article published in
Frontiers in Aging Neuroscience, 9, 2017*



Apathy in Patients with Parkinson's Disease Correlates with Alteration of Left Fronto-Polar Electroencephalographic Connectivity

Florian Hatz, Antonia Meyer, Ronan Zimmermann, Ute Gschwandtner and Peter Fuhr*

Department of Neurology, Hospitals of University of Basel, Basel, Switzerland

Introduction: Quantitative electroencephalography (QEEG) brain frequency and network analyses are known to differentiate between disease stages in Parkinson's disease (PD) and are possible biomarkers. They correlate with cognitive decline. Little is known about changes in brain networks in relation to apathy.

Objective/Aims: To analyze changes in brain network connectivities related to apathy.

Methods: 40 PD patients (14 PD with mild cognitive deficits and 26 PD with normal cognition) were included. All patients had extensive neuropsychological testing; apathy was evaluated using the apathy evaluation score (AES, median 24.5, range 18–39). Resting state EEG was recorded with 256 electrodes and analyzed using fully automated Matlab® code (TAPEEG). For estimation of the connectivities between brain regions, PLI (phase lag index) was used, enhanced by a microstates segmentation.

Results: After correction for multiple comparisons, significant correlations were found for single alpha2-band connectivities with the AES (p -values < 0.05). Lower connectivities, mainly involving the left fronto-polar region, were related to higher apathy scores.

Conclusions: In our sample of patients with PD, apathy correlates with a network alteration mainly involving the left fronto-polar region. This might be due to dysfunction of the cortico-basal loop, modulating motivation.

Keywords: Parkinson's disease, apathy, executive functions, quantitative electroencephalography, neuropsychology

OPEN ACCESS

Edited by:

Lutz Jäncke,
University of Zurich, Switzerland

Reviewed by:

Yury (Juri) Kropotov,
The Institute of the Human Brain of
Russian Academy of Sciences, Russia
Antoni Rodriguez-Fornells,
University of Barcelona, Spain

***Correspondence:**

Peter Fuhr
peter.fuhr@usb.ch

Received: 25 October 2016

Accepted: 24 July 2017

Published: 15 August 2017

Citation:

Hatz F, Meyer A, Zimmermann R,
Gschwandtner U and Fuhr P (2017)
Apathy in Patients with Parkinson's
Disease Correlates with Alteration of
Left Fronto-Polar
Electroencephalographic Connectivity.
Front. Aging Neurosci. 9:262.
doi: 10.3389/fnagi.2017.00262

INTRODUCTION

Apathy is beside depression one of the most common non-motor, neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease (PD) (Pedersen et al., 2010; Cubo et al., 2012). Apathy is defined as a primary loss of motivation, a loss of interest and effortful behavior (Levy and Dubois, 2006; Starkstein et al., 2012) and has significant impact on quality of life (Chaudhuri et al., 2011). Flexibility in shifting between behaviors and the ability to bypass distractions are required for goal-directed actions and dysfunction of these abilities may play an important role in development of apathy (Goschke and Bolte, 2014). Alterations of these executive functions are highly prevalent in PD and correlate with apathy (Dujardin et al., 2009; Meyer et al., 2015). Executive functions can

be divided into initiation, inhibition and shifting (Drechsler, 2007). Among these, only initiation is associated with beginning apathy (Meyer et al., 2015). Initiation is defined as the ability to start intentional, self-motivated actions. Impairments in this process are associated with tests, in which patients are self-generating a processing speed or starting an action. In the same study, mild apathy was shown not to be associated with depression.

Levy and Dubois differentiated 3 subtypes of disrupted processing in the prefrontal-basal ganglia system related to apathy (Levy and Dubois, 2006): emotional-affective processing, cognitive processing and auto-activation processing. In conventional neuropsychological test settings, executive dysfunctions explain mainly deficits in cognitive processing related to apathy. This setting is less sensitive for deficits in emotional-affective and auto-activation processing inspite of their clinical importance for behavior of patients with PD suffering from anhedonia (Giovannoni et al., 2000). Interestingly, however, anhedonia is not associated with apathy (Isella et al., 2003).

In neuroimaging studies apathy is associated to the lateral prefrontal cortex, the anterior cingulate cortex, insula and the basal ganglia, explicitly the medial superior frontal gyrus (Klaasen et al., 2017). An analysis of functional connectivity using quantitative imaging technique showed a reduction of functional connectivity in left sided limbic, striatal and frontal regions (Baggio et al., 2015). These observations are in line with the concept of Miller et al. (Miller and Cohen, 2001), assigning an important role to the prefrontal cortex in cognitive control.

Results of quantitative analysis of electroencephalography (QEEG), including frequency, connectivity and brain network analysis, are correlating to the disease stage and the cognitive decline, related to PD dementia (Olde Dubbelink et al., 2014a,b). However, little is known about alterations in QEEG analysis, related to apathy and executive dysfunctions.

The present study aims at analyzing changes in brain network connectivities related to apathy. Based on literature, PD patients with apathy are expected to have lower connectivity in the left frontal regions. For estimation of the connectivity between brain regions the phase lag index (PLI) was used, a connectivity measure little influenced by effects of volume conduction (Stam et al., 2007). PLI has been shown to be a reliable measure over time (Hardmeier et al., 2014). PLI calculations were combined with a microstates segmentation, as this combined method

shows a still higher test-retest reliability compared with the conventional PLI calculations (Hatz et al., 2016).

METHODS

Patients

Fifty-eight patients with PD were recruited between October 2011 and April 2013 from the movement disorders clinic of Hospital of the University of Basel or through advertisements. The patients were participants of a Cognitive training-study (Zimmermann et al., 2014) and underwent neuropsychological, psychiatric and neurological assessment. Inclusion criteria for the study were idiopathic PD according to UK Parkinson's Disease Brain Bank Criteria (Gibb and Lees, 1988) and written informed consent. Patients were excluded if they had moderate or severe dementia (MMSE \leq 24; Folstein et al., 1975), insufficient knowledge of the german language, other severe brain disorders, alcohol or drug dependency. For the calculations of this study, the data of $n = 40$ (14 PD with mild cognitive deficits and 26 PD with normal cognition) has been analyzed. All patients were on dopaminergic medication and were tested while they were in the ON state.

Apathy was measured with the German version of the Apathy Evaluation Scale (AES) (Lueken et al., 2006) filled out by a relative or a person close to the patients. Symptoms of depression were measured with a self-rating scale, the German version of Beck Depression Inventory II (BDI) (Beck et al., 1961). The severity of motor signs was assessed using Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Fahn and Elton, 1987) subscale III, applied by trained neurologists.

Neuropsychology

Patients were examined with a comprehensive battery of neuropsychological tests (Zimmermann et al., 2014). Raw scores of tests were transformed z -values. According to **Table 1** a sum score for initiation was calculated.

EEG-recording

EEG was recorded with a 256-channel EEG System (Netstation 300, EGI Inc. Eugene, OR 97403, USA; DC-amplifier; sampling rate: 1,000 Hz; high pass filter: 0.01 Hz; vertex-reference, impedance \leq 40 k Ω). Subjects were instructed to relax, but to stay awake and to minimize eye and body movements. A continuous EEG with closed eyes was recorded for 12 min. During data

TABLE 1 | Performance in tests measuring initiation (executive function).

	Test	Variable	Mean (SD)	Median	
Initiation ^a	Phonemic fluency	correct answers	19.77 (4.67)	21	Morris et al., 1989
	Semantic fluency	correct answers	23.78 (7.30)	22.5	Thurstone and Thurstone, 1948
	5 Point Test	correct figures	46.48 (15.82)	43.5	Regard et al., 1982
	TMT	TMT A	15.82 (3.66)	15	Reitan, 1955
	Stroop	naming colors	1.92 (2.25)	1.5	Stroop, 1935

^aClassification according to Drechsler (2007).

All values represent z -transformed values. TMT = Trail Making Test.

Cronbach's α for initiation: 0.79.

acquisition, a subset of electrodes was monitored online by a technician to check for vigilance and artifacts.

Processing of EEG Data

All EEG data were automatically preprocessed using TAPEEG, as described in a previous publication (Hatz et al., 2015). In brief, PLI measures were calculated using a Butterworth filter to four predefined frequency bands (theta: 4–8 Hz, alpha1: 8–10 Hz, alpha2: 10–13 Hz and beta: 13–30 Hz) and calculated as described by Stam et al. (2007). PLI calculation was combined with microstates segmentation (msPLI) (Hatz et al., 2016). In a previous publication msPLI showed an increased test-retest-reliability of time in healthy subjects compared to classical PLI (Hatz et al., 2016). For calculation of msPLI the raw EEG were segmented into four microstates (**Figure 1**) and the Hilbert-transformation was applied to the full-length EEG using a sliding window of 4 s with a 50% Hanning-window. For every microstate class four stitched periods of each 4,000 phase differences (=4 s) were then extracted, using the time frames indicated by the microstate label vector (**Supplementary Figure 1**). The number of 4 epochs per microstate, subject and frequency band was selected, as this minimal amount of epochs per microstate was available in almost all EEG given the recording time of EEG data. The 16 resulting

matrices (four epochs \times four microstates) were averaged per subject. For statistical analysis, electrodes were grouped into 22 regions of interest (ROI) (**Supplementary Figure 2**), 11 regions per hemisphere excluding electrodes in the midline, neck and face. Graph analysis results were calculated according to **Table 2**.

Statistics

The apathy total score was not normally distributed (KSLT: Kolmogorov Smirnow Lilliefors Test; $p < 0.01$) therefore, this variable was square root transformed, leading to a non-significant p -value ($p = 0.34$) of the KSLT. After z -score transformation, the executive function variables were averaged; variables indicating good performance in smaller values were reversed (**Table 1**). To check the validity of the subprocesses of initiation, the intercorrelations between all the collected z -transformed cognitive variables and internal consistency (Cronbach's alpha) were calculated. As defined by George et al. (2002), acceptable internal consistency was set at Cronbach's α of greater or equal to 0.70.

As the results of connectivity analysis were not normally distributed, resulting msPLI values were log transformed.

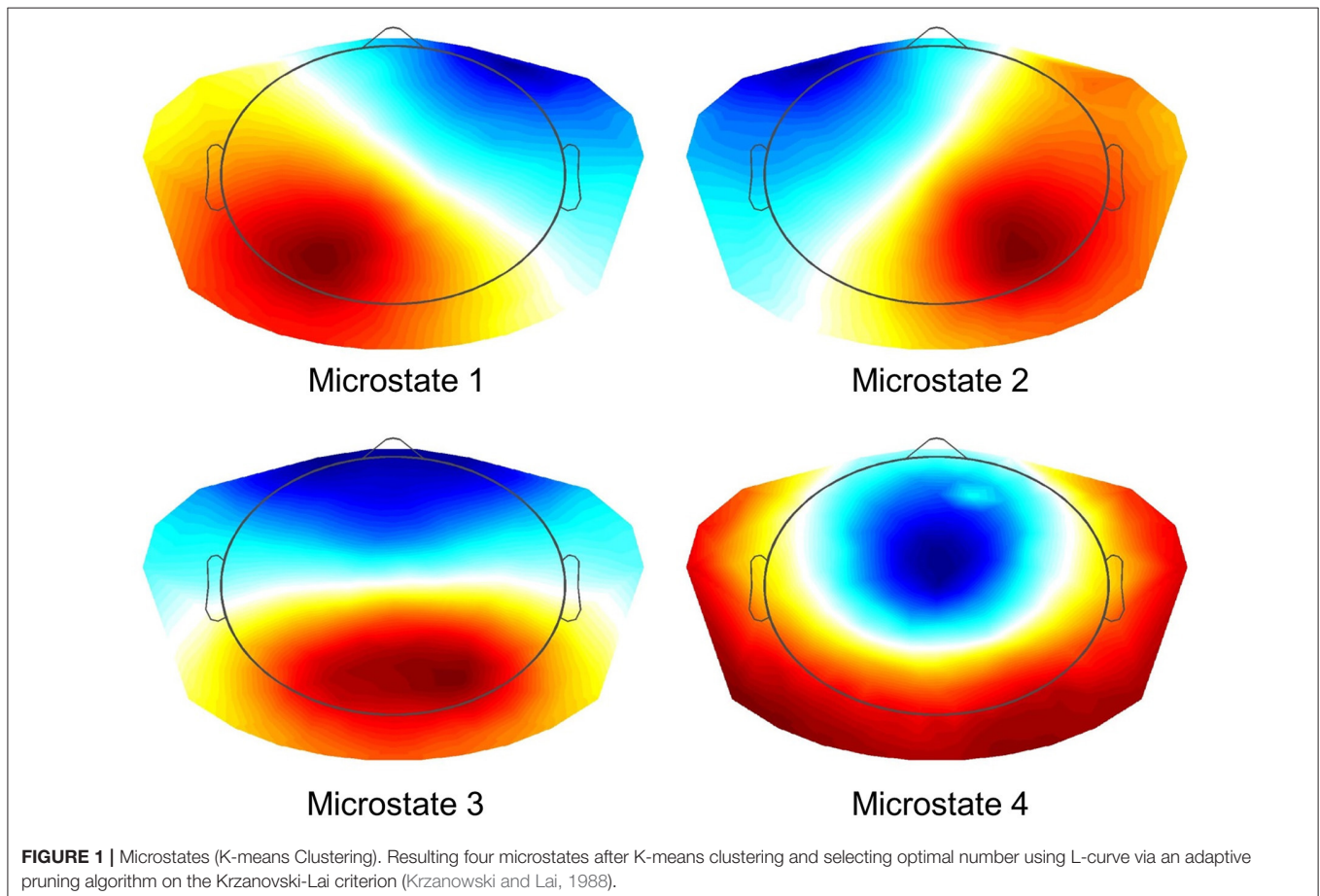


TABLE 2 | Graph measures as calculated for each subject.

Name		Formula	References
Degree		= mean(W) (all links of a single node)	
Average clustering coefficient	Cw	$CW = \text{mean}(c)$ $C_i = \frac{\sum_{k \neq i} \sum_{\substack{l \neq i \\ l \neq k}} W_{ik} W_{il} W_{kl}}{\sum_{k \neq i} \sum_{\substack{l \neq i \\ l \neq k}} W_{ik} W_{il}}$	Stam et al., 2009
Normalized clustering coefficient	Gamma	Cw / Cr (Cr = average of 50 randomized input matrices)	Spoomaker et al., 2010
Average path length	Lw	$L = 1/W$ $L = \infty$ (if $w = 0$) $Lw = \frac{1}{\frac{1}{N(N-1)} * \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N (1/L_{ij})}$	Stam et al., 2009
Normalized average path length	Lambda	Lw / Lr (Lr = average of 50 randomized matrices)	Spoomaker et al., 2010
Degree correlation	Rw	Rw = Pearson correlation of degrees of pairs of neighbors	Newman, 2003
Degree diversity	Kw	$Kw = \frac{(\text{degree}^2)}{(\text{degree})}$	Stam and van Straaten, 2012
Radius	Radius	= min(L)	Wang et al., 2008
Diameter	Diameter	= max(L)	Wang et al., 2008

$W = \text{PLI}$ of single link.

Spearman-rank was used to estimate the correlation of connectivity values to neuropsychiatric and neuropsychological outcome measures. Age, gender, education, MMS and LED were used as confounding variables. To correct for those variables for every single connectivity value, a linear regression was calculated using the variables to predict the connectivity value. The residuums of the connectivity values were used for the correlation analyses. To correct for multiple comparisons permutation tests (10'000 permutations) were used (Nichols and Holmes, 2002). Results with p -values < 0.05 were considered significant. Analyses were done using TAPEEG (Hatz et al., 2015).

RESULTS

Demographics and Neuropsychology

The summary of demographics and neuropsychology is represented in **Table 3**.

Quantitative EEG

For analysis of signal-space frequency results, a borderline significant correlation of AES and relative delta bandpower in the right frontal region was found, no correlation to the other frequency bands (**Table 4**). For connectivity analysis, significant results were found for alpha2-band results only. After correction for multiple comparisons, significant correlations with the AES were found for alpha2-band connectivities involving the left fronto-polar region (p -values ≤ 0.05). Lower connectivities were related to higher apathy scores (**Figure 2**). Graph measures

TABLE 3 | Demographic features of 40 patients with Parkinson's disease.

	Mean (Std)	Median (Quartiles)
Age	68.0 (7.7)	68.5 (62–73)
Sex	35% female	
Education (years)	14.6 (3.0)	14.5 (12–16)
Levodopa-Equivalence-Dose	623.1 (422.7)	569.3 (255–777)
UPDRS III	15.4 (11.2)	13.0 (5–21)
AES	26.2 (6.2)	24.5 (20–30)
BDI (Beck Depression Inv.)	7.4 (4.3)	7.0 (3–11)
MMS	28.8 (1.0)	29.0 (28–30)
Initiation (Sum score)	13.05	(5.07) std = 0.72

of alpha2-band networks correlated to AES scores (**Figure 3**). Analysis of initiation showed only a barely significant correlation to alpha2-band connectivity fronto-parietal left (**Figure 4**). Using a median-split for the AES results (median = 24.5) and the results for alpha2-msPLI-connectivity at FPL-PLR, a classification of low vs. mildly apathetic PD-patients is possible with a sensitivity of 70%, a specificity of 90% and a AUC of 82.5 (**Figure 5**).

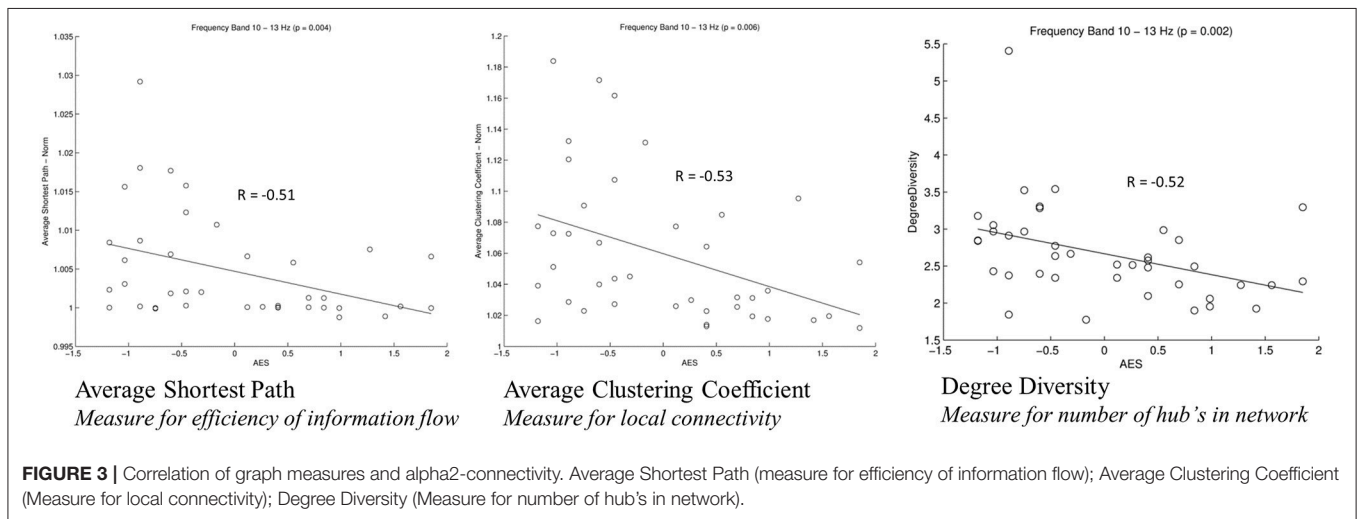
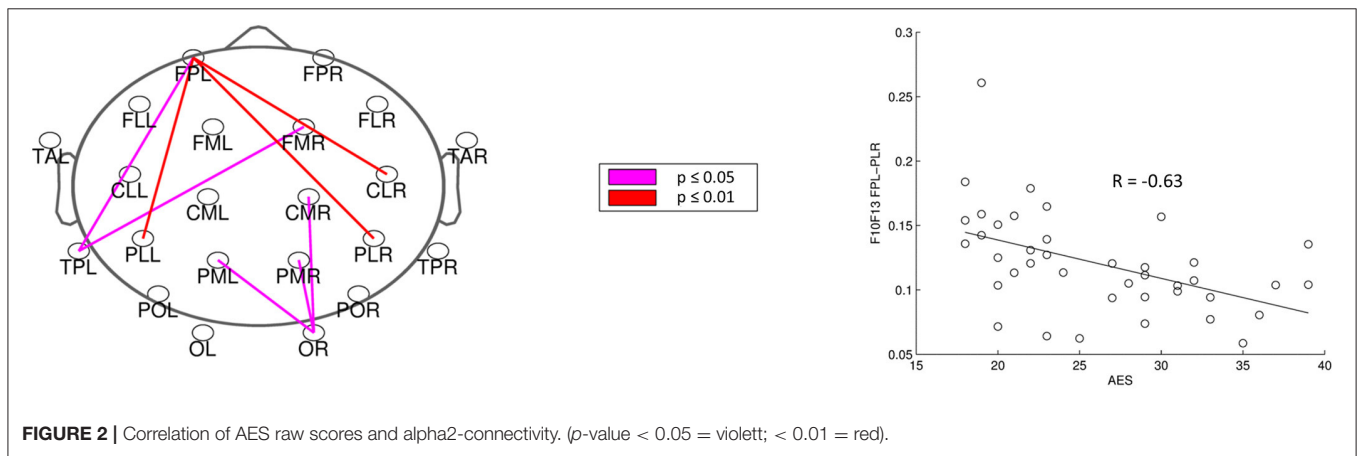
DISCUSSION

In our sample of patients with PD, apathy correlates with network alterations in the alpha2 band mainly involving the left fronto-polar region. The effect is visible even though patients in our study sample were only slightly affected by apathy, and might be due to dysfunction of the cortico-basal loop,

TABLE 4 | Results: Spearman's correlation of AES and frequency bands.

	Delta		Theta		Alpha1		Alpha2		Beta	
	R	p-value	R	p-value	R	p-value	R	p-value	R	p-value
Frontal_L	0.35	0.22	0.12	0.80	-0.15	0.85	-0.27	0.26	-0.24	0.51
Frontal_R	0.47	0.05	0.16	0.64	-0.19	0.70	-0.31	0.17	-0.30	0.27
Central_L	0.36	0.16	0.16	0.67	-0.13	0.92	-0.26	0.30	-0.22	0.56
Central_R	0.34	0.21	0.16	0.63	-0.08	0.98	-0.26	0.28	-0.25	0.41
Temporal_L	0.28	0.51	0.15	0.67	-0.15	0.71	-0.31	0.18	-0.31	0.25
Temporal_R	0.27	0.43	0.19	0.52	-0.10	0.77	-0.32	0.14	-0.35	0.15
Parietal_L	0.27	0.43	0.17	0.60	-0.13	0.92	-0.27	0.26	-0.22	0.56
Parietal_R	0.36	0.16	0.19	0.53	-0.17	0.81	-0.30	0.19	-0.17	0.71
Occipital_L	0.36	0.20	0.12	0.80	-0.17	0.81	-0.32	0.13	-0.21	0.59
Occipital_R	0.42	0.07	0.18	0.57	-0.21	0.60	-0.34	0.11	-0.15	0.83

Frequency results were calculated for 22 regions and correlated to AES. For presentation results of R and p-values were averaged to 10 regions. p-values ≤ 0.05 are represented in bold.



modulating motivation (Levy and Dubois, 2006). A dysfunction of these cortico-basal loops is also linked to executive functions (Alvarez and Emory, 2006). According to Drechsler (2007) executive functions can be subdivided in initiation, shifting and inhibition. As a previous work of our group showed only

initiation to be linked to apathy scores (Meyer et al., 2015), only the sum score for initiation was included in the present analysis. This sum score was only weakly correlated to the alpha2-band connectivity. However, the correlated connectivity result was located fronto-parietal left-sided, in nearly the same

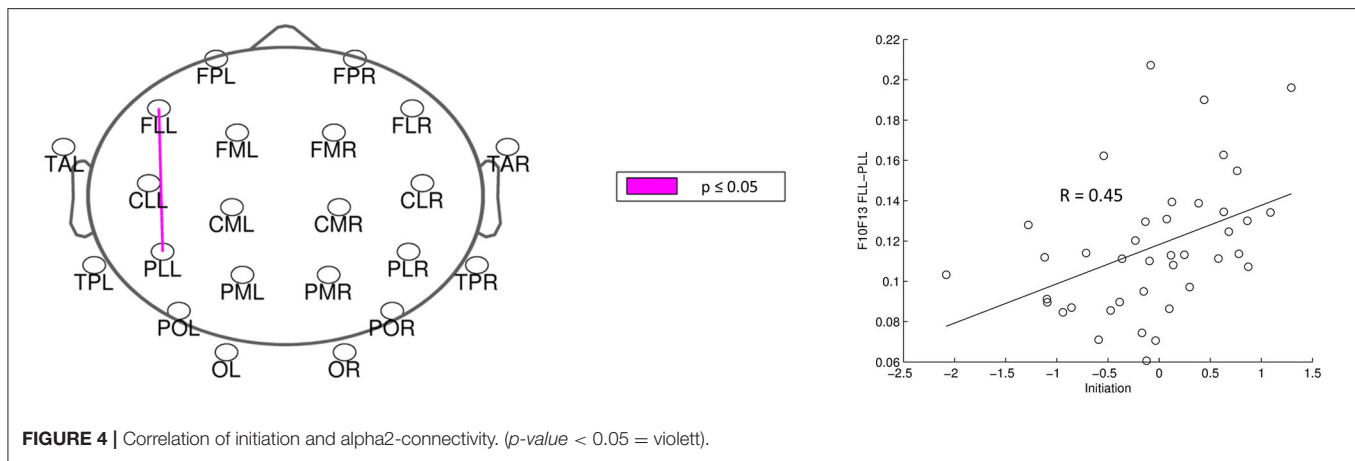


FIGURE 4 | Correlation of initiation and alpha2-connectivity. (*p*-value < 0.05 = violet).

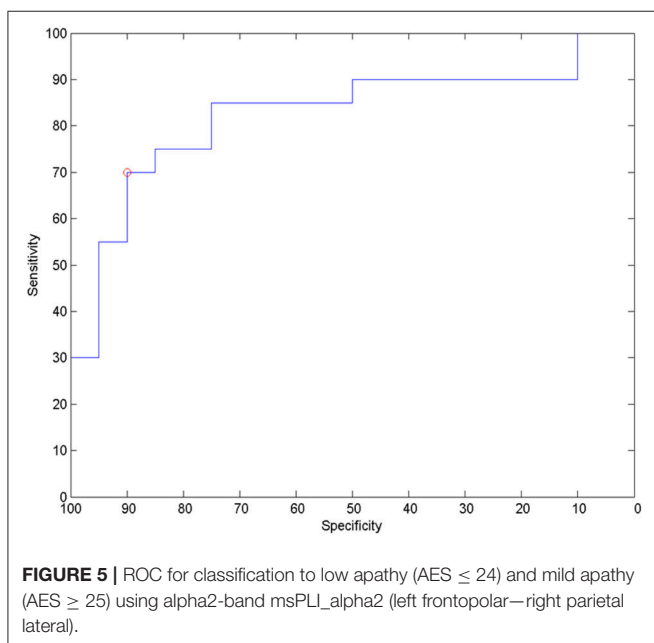


FIGURE 5 | ROC for classification to low apathy ($AES \leq 24$) and mild apathy ($AES \geq 25$) using alpha2-band msPLI_alpha2 (left frontopolar—right parietal lateral).

region as the connectivities correlated to apathy. Furthermore, PD patients with apathy had lower average clustering coefficient (Gamma), average path length (Lambda) and degree diversity (Kw). Gamma represents the amount of local connectivity, Lambda the efficiency of information flow and degree diversity the scale free distribution. Higher scale free distribution is linked to the amount of hubs in a network (de Haan et al., 2012). Stam et al. described 2012 a model of physiological brain networks, showing the ‘normal brain’ as an intermediate network state between a regular, a random and a scale-free network. Reduction of Gamma, Lambda, and Kw would indicate mainly a shift toward a more random network state with reduced local connectivity, reduced number of hubs and possibly slightly better efficiency of information flow on the global scale.

Only the alpha2 band shows significant results. Increase of alpha2 power has been linked to an increased capacity to initiate new tasks (Klimesch, 1999), strongly related to the concept of

initiation as one of the executive functions (Drechsler, 2007). The observed reduction of alpha2-band connectivity in the left fronto-polar region is in accordance with the concept of Miller et al. (Miller and Cohen, 2001), allocating to the prefrontal cortex an important role for cognitive control, and the reduction of connectivity might represent a reduction of the capability to initiate a new task, leading to apathy.

As a limitation of the present study, all patients included in the study were only mildly affected by apathy. Therefore confirmation of results in a group of PD patients with in median higher apathy scores is warranted.

ETHICS STATEMENTS

Written informed consent was given by all study participants. The study was approved by the local ethics committee (Ethikkommission beider Basel, Nr. 135/11).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

FH helped conducting the study, processed the EEG data and drafted the manuscript. AM and ZR helped conducting the study. PF and UG conceived the study, participated in its design and coordination and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the participating subjects and caregivers. The financial support of the Synapsis/Parrotia Foundation, Swiss National Science Foundation (grants: 33CM30-140338, 33CM30-124115; 326030-128775/1), Novartis Research Foundation, Freiwillige Akademische Gesellschaft Basel and the Mach-Gaensslen Foundation is gratefully acknowledged.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2017.00262/full#supplementary-material>

Supplementary Figure 1 | Calculation of msPLI. After phase transformation of signal A and B using Hilbert-transformation, the phase-difference over time is calculated, and the resulting vector segmented according to the previously

calculated microstates. PLI values are calculated based on the resulting four different segments.

Supplementary Figure 2 | Twenty-two regions for connectivity analysis.

REFERENCES

- Alvarez, J. A., and Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol. Rev.* 16, 17–42. doi: 10.1007/s11065-006-9002-x
- Baggio, H. C., Segura, B., Garrido-Millan, J. L., Marti, M.-J., Compta, Y., Valldeoriola, F., et al. (2015). Resting-state frontostriatal functional connectivity in Parkinson's disease-related apathy. *Mov. Disord.* 30, 671–679. doi: 10.1002/mds.26137
- Beck, A. T., Ward, C., and Mendelson, M. (1961). Others: beck depression inventory (BDI). *Arch. Gen. Psychiatry* 4, 561–571. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
- Chaudhuri, K. R., Odin, P., Antonini, A., and Martinez-Martin, P. (2011). Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat. Disord.* 17, 717–723. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.02.018
- Cubo, E., Benito-León, J., Coronell, C., and Armesto, D. (2012). ANIMO Study Group: clinical correlates of apathy in patients recently diagnosed with Parkinson's disease: the ANIMO study. *Neuroepidemiology* 38, 48–55. doi: 10.1159/000334314
- de Haan, W., Mott, K., van Straaten, E. C. W., Scheltens, P., and Stam, C. J. (2012). Activity dependent degeneration explains hub vulnerability in Alzheimer's disease. *PLoS Comput. Biol.* 8:e1002582. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002582
- Drechsler, R. (2007). Exekutive funktionen. *Z Für. Neuropsychol.* 18, 233–248. doi: 10.1024/1016-264X.18.3.233
- Dujardin, K., Sockeel, P., Delliaux, M., Destée, A., and Dèfebvre, L. (2009). Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 24, 2391–2397. doi: 10.1002/mds.22843
- Fahn, S., and Elton, R. (1987). "Unified Parkinsons disease rating scale," in *Recent Developments in Parkinson's Disease*, eds S. Fahn, C. D. Marsden, M. Goldstein, D. B. Calne (Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information), 153–163.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R. (1975). "Mini-Mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- George, D., Mallery, P., and George (2002). *SPSS for Windows Step by Step: A Simple Guide and Reference, 11.0 Update, 4th Edn.* Boston, MA: Allyn & Bacon.
- Gibb, W. R., and Lees, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 51, 745–752.
- Giovannoni, G., O'Sullivan, J., Turner, K., Manson, A., and Lees, A. (2000). Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 68, 423–428. doi: 10.1136/jnnp.68.4.423
- Goschke, T., and Bolte, A. (2014). Emotional modulation of control dilemmas: the role of positive affect, reward, and dopamine in cognitive stability and flexibility. *Neuropsychologia* 62, 403–423. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.07.015
- Hardmeier, M., Hatz, F., Bousleiman, H., Schindler, C., Stam, C. J., and Fuhr, P. (2014). Reproducibility of functional connectivity and graph measures based on the phase lag index (PLI) and weighted phase lag index (wPLI) derived from high resolution EEG. *PLoS ONE* 9:e108648. doi: 10.1371/journal.pone.0108648
- Hatz, F., Hardmeier, M., Bousleiman, H., Rüegg, S., Schindler, C., and Fuhr, P. (2015). Reliability of fully automated versus visually controlled pre- and post-processing of resting-state EEG. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 126, 268–274. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.014
- Hatz, F., Hardmeier, M., Bousleiman, H., Rüegg, S., Schindler, C., and Fuhr, P. (2016). Reliability of functional connectivity of electroencephalography applying microstate-segmented versus classical calculation of phase lag index. *Brain Connect.* 6, 461–469. doi: 10.1089/brain.2015.0368
- Isella, V., Iurlaro, S., Piolti, R., Ferrarese, C., Frattola, L., Appollonio, I., et al. (2003). Physical anhedonia in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74, 1308–1311. doi: 10.1136/jnnp.74.9.1308
- Klaasen, N. G., Kos, C., Aleman, A., and Opmeer, E. M. (2017). Apathy is related to reduced activation in cognitive control regions during set-shifting. *Hum. Brain Mapp.* 38, 2722–2733. doi: 10.1002/hbm.23556
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res. Rev.* 29, 169–195. doi: 10.1016/S0165-0173(98)00056-3
- Krzanowski, W. J., and Lai, Y. T. (1988). A criterion for determining the number of groups in a data set using sum-of-squares clustering. *Biometrics* 44, 23–34. doi: 10.2307/2531893
- Levy, R., and Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb. Cortex* 16, 916–928. doi: 10.1093/cercor/bhj043
- Lueken, U., Seidl, U., Schwarz, M., Völker, L., Naumann, D., Mattes, K., et al. (2006). Die Apathy Evaluation Scale: Erste Ergebnisse zu den psychometrischen Eigenschaften einer deutschsprachigen Übersetzung der Skala. *Fortschr. Neurol Psychiatr.* 12, 714–722. doi: 10.1055/s-2006-932164
- Meyer, A., Zimmermann, R., Gschwandtner, U., Hatz, F., Bousleiman, H., Schwarz, N., et al. (2015). Apathy in Parkinson's disease is related to executive function, gender and age but not to depression. *Front. Aging Neurosci.* 6:350. doi: 10.3389/fnagi.2014.00350
- Meyer, A., Zimmermann, R., Gschwandtner, U., Hatz, F., Bousleiman, H., Schwarz, N., et al. (2015). Apathy in Parkinson's disease is related to executive function, gender and age but not to depression. *Front. Aging Neurosci.* 6:350. doi: 10.3389/fnagi.2014.00350
- Miller, E. K., and Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 167–202. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.167
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., et al. (1989). The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part Clinical, I, and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39, 1159–1165. doi: 10.1212/WNL.39.9.1159
- Newman, M. E. J. (2003). Mixing patterns in networks. *Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matt. Phys.* 67:026126. doi: 10.1103/PhysRevE.67.026126
- Nichols, T. E., and Holmes, A. P. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum. Brain Mapp.* 15, 1–25. doi: 10.1002/hbm.1058
- Olde Dubbelink, K., Hillebrand, A., Stoffers, D., Deijen, J. B., Twisk, J. W. R., Stam, C. J., et al. (2014a). Disrupted brain network topology in Parkinson's disease: a longitudinal magnetoencephalography study. *Brain* 137, 197–207. doi: 10.1093/brain/awt316
- Olde Dubbelink, K., Hillebrand, A., Twisk, J. W. R., Deijen, J. B., Stoffers, D., Schmand, B. A., et al. (2014b). Predicting dementia in Parkinson disease by combining neurophysiologic and cognitive markers. *Neurology* 82, 263–270. doi: 10.1212/WNL.0000000000000034
- Pedersen, K. F., Alves, G., Brønnick, K., Aarsland, D., Tysnes, O.-B., and Larsen, J. P. (2010). Apathy in drug-naïve patients with incident Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *J. Neurol.* 257, 217–223. doi: 10.1007/s00415-009-5297-x
- Regard, M., Strauss, E., and Knapp, P. (1982). Children's production on verbal and non-verbal fluency tasks. *Percept. Mot. Skills* 55, 839–844. doi: 10.2466/pms.1982.55.3.839
- Reitan, R. M. (1955). The relation of the trail making test to organic brain damage. *J. Consult. Psychol.* 19, 393–394. doi: 10.1037/h0044509
- Spoormaker, V. I., Schroter, M. S., Gleiser, P. M., Andrade, K. C., Dresler, M., Wehrle, R., et al. (2010). Development of a large-scale functional brain network during human non-rapid eye movement sleep. *J. Neurosci.* 30, 11379–11387. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2015-10.2010
- Stam, C. J., De Haan, W., Daffertshofer, A., Jones, B. F., Manshanden, I., van Cappellen, van Walsum, A. M., et al. (2009). Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain* 132:213. doi: 10.1093/brain/awn262

- Stam, C. J., Nolte, G., and Daffertshofer, A. (2007). Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Hum. Brain Mapp.* 28, 1178–1193. doi: 10.1002/hbm.20346
- Stam, C. J., and van Straaten, E. C. W. (2012). The organization of physiological brain networks. *Clin. Neurophysiol.* 123, 1067–1087. doi: 10.1016/j.clinph.2012.01.011
- Starkstein, S. E., Brockman, S., and Hayhow, B. D. (2012). Psychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Curr. Opin. Psychiatry* 25, 468–472. doi: 10.1097/YCO.0b013e3283577ed1
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 18, 643–662. doi: 10.1037/h0054651
- Thurstone, L. L., and Thurstone, T. M. (1948). Primary mental abilities. *Science* 108:585
- Wang, H., Hernandez, J. M., and Van Mieghem, P. (2008). Betweenness centrality in a weighted network. *Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft Matt. Phys.* 77:046105. doi: 10.1103/PhysRevE.77.046105
- Zimmermann, R., Gschwandtner, U., Benz, N., Hatz, F., Schindler, C., Taub, E., et al. (2014). Cognitive training in Parkinson disease: cognition-specific vs nonspecific computer training. *Neurol* 82, 1219–1226. doi: 10.1212/WNL.0000000000000287
- Conflict of Interest Statement:** UG: Support of research from Mach-Gaensslen-Foundation, Gossweiler Foundation, Parkinson Schweiz, Synapsis Foundation, Botnar Foundation, PF: Support of research from Swiss National Science Foundation, Mach-Gaensslen-Foundation, Gossweiler Foundation, Parkinson Schweiz, Synapsis Foundation, Botnar Foundation, Freiwillige Akademische Gesellschaft Basel, Novartis Research Foundation, Novartis, Roche, AbbVie, Hedwig-Widmer-Stiftung.
- The other authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.
- Copyright © 2017 Hatz, Meyer, Zimmermann, Gschwandtner and Fuhr. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Anhang D

Impaired memory consolidation similarly affects verbal episodic memory performance in patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease

Antonia Meyer¹, Ivana Handabaka¹, Michael M. Ehrensperger², Ute Gschwandtner¹, Florian Hatz¹, Andreas U. Monsch², Rolf Dieter Stieglitz³, Peter Fuhr¹

¹Clinical Neurophysiology, Department of Neurology, Hospital of the University of Basel, Basel, Switzerland

²Memory Clinic, University Center for Medicine of Aging Basel, Felix Platter Hospital, Basel, Switzerland

³Department of Psychology, University of Basel, Basel, Switzerland

Conflict of interest disclosure: None

Journal of Neuropsychology: Under review

Abstract

Objective: To investigate whether verbal episodic memory deficits are due to deficient memory consolidation in patients with Mild Cognitive Impairment due to Parkinson's disease (PD-MCI), similar to the pattern observed in patients with Alzheimer's disease (AD). In contrast to AD patients, we expected a significant relationship of memory consolidation with either executive function, attention or working memory (WM) in PD.

Methods: Twenty-six PD-MCI patients were individually matched to 26 cognitively normal PD patients (PD-CN) and to 26 healthy individuals (NC). Additionally, 21 patients with very mild AD were included. Verbal episodic memory, attention, executive function and WM performance were compared between groups. Recall probabilities of the primacy and recency regions of a word list were calculated over the five learning trials and were compared between groups.

Results: AD and PD-MCI patients performed significantly worse on encoding and retrieval compared to NC and PD-CN. Primacy effects were significantly attenuated in PD-MCI and AD patients relative to NC and PD-CN (all p-values <0.01), whereas the recency effect was not affected. Although impairments in executive function and attention were noted in PD-MCI patients, no significant relationship with the primacy effect was found.

Conclusions: Findings indicate that verbal episodic memory deficits in PD-MCI may reflect deficient memory consolidation, similar to the pattern observed in AD. This suggests that deficits in episodic memory in PD may not be secondary due to fronto-striatal dysfunction but a rather independent phenomenon. The results corroborate the assumption, that cognitive impairment in AD and PD share pathological underpinnings and may guide treatment for memory impairments in PD.

1. Introduction

Although patients with Parkinson's disease (PD) are primarily affected by motor disturbances, it has become increasingly apparent that cognitive deficits are important and common complications, ranging from Mild Cognitive Impairment (MCI) to overt dementia (Aarsland et al., 2017). About 25 % to 41 % of the patients suffer from PD-MCI (Weintraub, Tröster, Marras, & Stebbins, 2018); MCI in PD predicts the development of PD dementia (Aarsland et al., 2010), which can occur in up to 80 % of patients over the long term (Hely, Halliday, & Morris, 2008). Whereas cognitive profiles in non-demented patients with PD have traditionally been seen as predominantly dysexecutive due to fronto-striatal dysfunctions, profound impairments have also been found in verbal episodic memory performance (Aarsland et al., 2009). In comparison to other cognitive domains, patients with PD-MCI most frequently exhibit deficits in verbal episodic memory (Aarsland et al., 2010).

Verbal episodic memory consists of different processes including encoding, retention (storage) and retrieval (i.e. recall and recognition) (Mayes & Roberts, 2001). Consequently, verbal episodic memory impairment can be caused by weaknesses at any of these different processing steps (Mayes & Roberts, 2001). Studies provide evidence that both, encoding and retrieval are impaired in PD (Weintraub, Moberg, Culbertson, Duda, & Stern, 2004; Zgaljardic, Borod, Foldi, & Mattis, 2003) and that memory impairments in PD might primarily reflect an encoding deficit (Bronnick, Alves, Aarsland, Tysnes, & Larsen, 2011; Chiaravalloti et al., 2014). It was postulated, that the transition of newly learned information into long-term memory is impaired. In general, verbal memory deficits in PD patients were found to be related to executive dysfunctions (particularly encoding deficits), attention and working memory deficits (Bronnick et al., 2011; Chiaravalloti et al., 2014). This contrasts the profound, progressive and rather pure episodic memory deficits in patients with Alzheimer's disease (AD) (McKhann et al., 2011).

To examine verbal episodic memory, typically word list tests such as the California Verbal Learning Test (CVLT; Delis, Kramer, Ober, & Kaplan, 1987) are administered. Word list learning is associated with word-order effects, known as the serial position effects, associated with the phenomenon that the first and last items of a list are generally better memorized than items situated in the middle of the list (Foldi, Brickman, Schaefer, & Knutelska, 2003). These effects correspond to the primacy and recency effect, respectively. Following cognitive theoretical considerations, the primacy effect relies on the effectiveness of memory consolidation (Craik & Lockhart, 1972). Through more elaborative rehearsal, learned information is transferred from short- into long-term memory. In contrast, the last few words (recency effect) are assumed to be still available in the short-term memory when recalled. Thus, the primacy effect may serve as a marker for memory consolidation.

In clinical populations, distinct serial position curves have been identified. Patients with AD typically present with poor primacy and normal recency effect (Cunha, Guerreiro, Mendonça, Oliveira, & Santana, 2012). Extensive work has examined verbal episodic memory impairment in PD patients, however, serial position effects have scarcely been explored and inconsistent results were reported (Stefanova, Kostic, Ziropadja, Ocic,

& Markovic, 2001; Taylor, Saint-Cyr, & Lang, 1986). Moreover, studies have not yet differentiated serial position curves between PD-MCI patients and PD patients without cognitive impairment.

The present study aimed to describe verbal episodic memory impairments in PD patients. We predicted that 1) memory performance is significantly lower in PD-MCI patients compared to normal controls (NC) and cognitively normal PD patients (PD-CN). Based on the assumption of impaired consolidation, we predicted 2) that PD-MCI patients present with a diminished primacy effect and a preserved recency effect, similar to the primacy-recency discrepancy observed in AD patients. In contrast, similar U-shaped serial position curves for PD-CN and NC were expected. Since PD patients often present with executive dysfunction, attention- and working memory deficits, a further goal of our study was to explore the relationships between the primary effect and these cognitive parameters. In order to verify similar primacy-recency patterns in PD-MCI and in AD patients and to control for the impact of a more pure verbal memory deficit on the primacy effect, patients with very mild AD were included.

As distinct verbal episodic memory impairment profiles may serve as a marker of the underlying pathophysiology, these patterns may be helpful in the differential diagnostic process and thus lead to important results for an optimized clinical management.

2. Methods

2.1. Participants

Eighty-seven patients with PD were consecutively recruited between October 2011 and March 2015 from the movement disorders clinic of a University Hospital or through advertisements in the magazine of the Swiss Parkinson's disease Association. The patients underwent comprehensive neurological, neuropsychological, and psychiatric assessments. Inclusion criteria for the study were a diagnosis of idiopathic PD according to UK PD Brain Bank Criteria (Gibb & Lees, 1988) and fluent in German. Patients were excluded if they were diagnosed with young onset of PD (disease onset <50 years of age), if they had a score <24/30 on the Mini Mental State Examination (MMSE: Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), other severe brain disorders, alcohol or drug dependency. Consequently, the sample of patients with PD at disposal consisted of 71 individuals. All patients were tested with a comprehensive neuropsychological test battery while they were on dopaminergic medication. Twenty-six patients were diagnosed with PD-MCI according to the Level II criteria of the Movement Disorder Society (Litvan et al., 2012; a detailed description of the MCI evaluation is annexed in the Supplementary Material), whereas 45 were cognitively normal (PD-CN). Thereof 26 patients were individually matched to the PD-MCI group for gender, age and education. Additionally, 26 NC were individually matched to PD-MCI patients for gender, age and education (Table 1). Inclusion criteria of NC were a subjective report of good health. Exclusion criteria were a past and/or current diagnosis of a major brain disorder, a score of <27/30 on the MMSE, alcoholism, psychiatric disorder, general anaesthesia within the last three months and subjective cognitive problems.

In addition, a total of 21 out-patients with very mild AD patients were recruited from the Memory Clinic, University Center for Medicine of Aging, Switzerland. The group consisted of patients with either MCI due to AD (n = 5) or mild AD dementia (n = 16). Mild AD Dementia was diagnosed according to the definition of McKhann et al. (2011), MCI due to AD was diagnosed according to Albert et al., (2011). Exclusion criteria for the present study consisted of an MMSE score <24/30, any significant diagnosis other than AD, antiepileptic or antipsychotic drug.

The study was approved by the local ethics committee. All participants were fully informed about the nature of the study and gave their written informed consent.

2.2. Neuropsychological measures

As part of a comprehensive neuropsychological examination of multiple cognitive domains, the following tests were of interest for the present study: the Mini Mental Status Examination (MMSE: Folstein et al., 1975), a German version of the California Verbal Learning Test (CVLT, Delis et al., 1987), the Test Battery of Attentional Performance (TAP, Zimmermann & Fimm, 2007) Alertness (reaction time with sound) and Divided Attention (number of errors), the Trail Making Test part A (TMT part A, Reitan, 1955), S-Words (phonemic fluency, Thurstone, 1948) and semantic fluency (animals, Isaacs & Kennie, 1973), the Corsi Blocks and the Digit Span test (Härtig et al., 2000). Raw scores of tests were transformed into demographically (age, gender, and education) adjusted z-scores (Berres, Zehnder, Bläsi, & Monsch, 2008).

In order to calculate the serial position curve, the complete 16-items word list of the CVLT was subdivided into groups of four adjacent list items (Delis et al., 1987). The aggregation of the first quarter yielded the primacy effect and the aggregation of the last quarter provided the recency effect, respectively. Each individual's serial position curve was represented by a series of four averaged recall probabilities (primacy, early mid-list (middle 1), late mid-list (middle 2), and recency).

2.3. Parkinson's disease related measures

In PD patients, the severity of motor signs was assessed using Unified Parkinson's disease Rating Scale (UPDRS: Fahn & Elton, 1987) subscale III. The medication reported is calculated as the Levodopa Equivalent Dosage (LED) according to Tomlinson et al. (Tomlinson et al., 2010) (Table 1).

3. Statistics

Continuous variables were visually inspected and statistically tested by Kolmogorov–Smirnov test for normality of the distribution. In accordance with the results, parametric or non-parametric analyses were performed. All p -values $<.05$ were considered statistically significant.

Demographic characteristics were compared between groups using non-parametric tests. In order to test for group differences in neuropsychological test results, univariate analyses of variance (ANOVA) were carried-out. Subsequently, in case of significant group differences, post hoc-tests with Tukey's honest test sub-groups were computed.

For the analyses of serial position curves, univariate ANOVA and the Kruskal-Wallis one-way analyses of variance was performed to compare between-groups differences of serial position. In case of significant differences between groups, Tukey's honest test and Mann Whitney-U test for more than two samples with Bonferroni correction were calculated.

To verify any relationship between the primacy effect and neuropsychological tests measuring attention, executive function and working memory correlation coefficients were analyzed. For this purpose, the frequency of recall of primacy items was correlated with the scores of the Alertness, Divided Attention, TMT part A, semantic and phonemic fluency, the Corsi Blocks, and the Digit Span tasks. Pearson's product-moment and Spearman's Rank correlation coefficients were computed, where appropriate.

Statistical and numerical analyses were performed using the R (R Core Team, 2017) environment for statistical computing.

4. Results

4.1. Demographics

Table 1 shows the characteristics of the four groups. The Kruskal-Wallis Test indicated a significant effect of age ($X^2=20.74(3)$, $p <0.001$), post hoc test revealed that the AD group was significantly older than NC ($p=0.01$), PD-CN ($p=0.001$) and PD-MCI ($p=0.001$). Gender distribution and education were similar between groups.

MMSE scores of PD-CN and NC were similar and significantly higher than those of the PD-MCI and the AD group ($p <0.01$). In terms of the comparison between the two PD groups, Wilcoxon Rank Sum test indicated that time since diagnosis was significantly longer in PD-MCI than in PD-CN ($p <0.05$).

4.2. Memory and other neuropsychological test performance

Table 2 shows the verbal episodic memory test results of groups and sub-group comparisons for all measures. Significant between group differences on all CVLT variables were found. Post hoc comparison revealed that both, AD and PD-MCI patients performed significantly worse on all measures, with the exception of "Long-delay savings" (i.e. proportion of correctly recalled words on "Long-delay cued recall" relative to

words learned on "Trial 5"). AD patients retained the fewest words, they performed significantly worse than the PD-MCI group ($p < 0.05$). The PD-CN group did not differ from the NC group in any of the memory measures.

Figure 1 shows the learning slope by groups. Kruskal-Wallis Rank Sum test yielded a main effect for group ($X^2=152.84(3)$, $p < 0.001$). Post hoc Mann-Whitney U-tests indicated a significant steeper learning curve for the NC and the PD-CN in comparison to AD and PD-MCI patients (all p -values $p < 0.01$).

Table 3 shows the neuropsychological test results of attention, executive function and working memory tasks. There was a significant main effect of group on attention (TAP Alertness: ($F(3,95)=4.68$, $p < 0.01$), TMT part A: ($F(3,95)=13.41$, $p < 0.001$), TAP Divided Attention: ($F(3,95)=6.12$, $p < 0.001$)); executive function (semantic fluency: ($F(3,95)=4.76$, $p < 0.01$), phonemic fluency: ($F(3,95)=3.09$, $p < 0.05$); and visual working memory tasks (Corsi Blocks backwards: ($F(3,95)=4.42$, $p < 0.01$). In terms of simple (Alertness, reaction time) and Divided Attention (errors), post hoc test revealed that NC and AD patients performed superior to PD-MCI patients; whereas PD-CN patients performed only at lower levels on the TMT part A task as compared to NC. In addition, PD-MCI and AD patients performed significantly worse on the semantic verbal fluency task compared to NC. The visual working memory ability was significantly worse in AD patients compared to the other groups.

4.3. Serial position curves

Figure 2 depicts the recall probability of the memory items as a function of their serial position within the word list between groups. Results showed the expected typical U-shaped curve with items from the primacy and recency regions more effectively remembered.

A series of univariate ANOVAs respectively Kruskal-Wallis Rank Sum tests indicated significant group differences at all serial positions (primacy: ($X^2=30.30(3)$, $p < 0.001$); middle 1: ($F(3,95)=19.03$, $p < 0.001$); middle 2: ($F(3,95)=10.25$, $p < 0.001$); recency: ($X^2=9.65(3)$, $p = 0.03$)). Post hoc significant difference revealed a significantly diminished primacy effect in PD-MCI and AD patients compared to NC (PD-MCI: $p < 0.001$; AD: $p < 0.001$) and PD-CN (PD-MCI: $p < 0.01$; AD: $p < 0.001$). Both, PD-MCI and AD groups recalled significantly less items from the early and late mid-list portion compared to PD-CN and NC (all p -values < 0.001). For the recency region, no significant between-group differences were found. No significant differences between NC and PD-CN were noted on the serial position effects.

4.4. Correlational analyses

Table 4 presents inter-correlations between primacy effect and executive, attention and working memory tasks by group. Significant correlations were noted in the NC and the PD-CN between primacy effect and phonemic fluency performance. Additionally, recall probability of primacy items were positively associated with simple attention in NC. In the PD-MCI and in the AD group, no significant correlation was observed between the primacy effect and any tasks of interest.

5. Discussion

The present study describes verbal episodic memory deficits in PD-MCI patients. No differences in serial position effects between PD-MCI and patients with very mild AD were found. As hypothesized, PD-MCI patients present with profound impairments in verbal episodic memory. Findings confirm that the pattern of verbal episodic memory impairment in non-demented PD patients comprises deficits of encoding and retrieval. The results corroborate that memory impairments in PD-MCI might reflect a deficient memory consolidation similar to the pattern of impairment in AD, as indicated by a diminished primacy effect in both diagnostic groups. Incongruent with our expectations, we find no evidence, that executive, attentional or working memory deficits have a strong impact on memory consolidation in PD-MCI patients.

Initially, memory deficits in PD patients have been attributed to retrieval failures and ineffective use of strategies for information storage rather than to an independent memory deficit (Mahurin, Feher, Nance, Levy, & Pirozzolo, 1993). This pattern of impairment referred to as the “retrieval deficit hypothesis” was assumed to reflect fronto-striatal dysfunctions consistent with the development of a subcortical dementia (Lezak, 2004). However, subsequent studies have found that both, encoding and retrieval are impaired (Bronnick et al., 2011; Chiaravalloti et al., 2014; Weintraub et al., 2004). The pattern of verbal episodic memory deficits found in our study is consistent with these findings, as clear encoding- and recognition deficits and deficits on free and of cued recall were noted in the PD-MCI sample.

Regarding the serial position effects, the results confirm the expected U-shaped curve with items from the primacy and recency regions being more effectively recalled in NC and PD-CN. In contrast, and as predicted, we observed a reduced primacy effect and a preserved recency effect in PD-MCI patients, similar to the serial position curve observed in a group of very mild AD patients. According to the Levels-of-Processing-Theory (Craik & Lockhart, 1972), attenuated primacy effects stem from a diminished ability to transfer new learned information into the long-term memory and thus rely on effective memory consolidation. Our results suggest that episodic memory impairment in PD-MCI reflects deficient memory consolidation.

The primacy effect is correlated with aspects of executive function (phonemic fluency) in NC and PD-CN groups. Although impairments in executive function and attention were noted in PD-MCI patients, primacy effect was not related to attention, executive function or working memory, neither in the PD-MCI nor in the AD group. Thus, it seems unlikely that the observed memory consolidation deficit in PD-MCI patients is due to on fronto-striatal deficits. The finding indicates, that verbal episodic memory deficit in PD might be rather pure, similar to that observed in AD patients.

Additionally, we unexpectedly found significantly reduced mid-list effects in the PD-MCI and the AD group, compared to the PD-CN and NC group. Although reduced mid-list effects were found in previous studies with AD patients (Consonni et al., 2017; Cunha et al., 2012; Moser et al., 2014), the meaning of attenuated mid-list effects is less well investigated. It was attributed to the long-term memory storage capability (Rouder & Gomez, 2001) in one study, in another study it was assumed that reduced midlist effects reflect inefficient encoding strategies and attentional shifting (Hashimoto et al., 2004). A recent study by Consonni et al. (2017)

investigated serial position curves in patients affected by amyotrophic lateral sclerosis (ALS). As the examined ALS patients with executive dysfunctions displayed selectively reduced midlist effects for recall, the authors concluded that a dysexecutive syndrome might influence retrieval. However, the results in the present study may indicate that the verbal episodic memory deficits in PD-MCI and AD patients are additionally exacerbated by a dysfunction of prefrontal structures.

With the exception of retention (storage), the performance of PD-MCI patients on all CVLT measures were about at the level of the examined patients with very mild AD. One possible explanation of the similar performance pattern on the CVLT measures in AD and PD-MCI might be that verbal episodic memory impairments are partly due to a coexistence of AD pathology in PD patients. Both, biomarker as well as neuropathological studies suggest that cognitive impairment in PD and in AD pathology overlap considerably (Berlyand et al., 2016; Weintraub et al., 2012). Post mortem studies indicate that between 29 % and 50 % of cognitively impaired PD patients have A β plaques and neurofibrillary tangles characteristic of AD concurrent with PD-defining alpha-synuclein pathology (Irwin, Lee, & Trojanowski, 2013).

An alternative explanation might be that PD itself is leading to disruptions in memory-involved brain structures. Results of numerous studies provide evidence for this assumption: Specifically the medial temporal lobe is involved in retrieval and a hypoactivation of these regions during a memory task in early PD patients has been demonstrated (Nombela et al., 2014). Additionally, imaging studies highlight the presence of hippocampal atrophy in patients with PD (Weintraub et al., 2012). This indicates that the encoding deficit in PD patients might reflect a learning deficit mediated by the hippocampus. However, inconsistent with this finding, one recent study with non-demented PD patients demonstrated an association between hippocampal atrophy and retrieval, but not with encoding (Beyer et al., 2013). Interestingly, the same study reports a significant association between recall and hippocampal CA1, a structure that is involved in consolidation and late retrieval (Beyer et al., 2013). Additionally, degeneration of the cholinergic nuclei nucleus basalis Meynert (NBM) has recently been reported to be predictive for the onset of cognitive impairment in PD (Schulz, Pagano, Fernández Bonfante, Wilson, & Politis, 2018). As the NBM is engaged in memory encoding, it may additionally play an important role in the development of verbal episodic memory deficits in PD.

However, the result that AD patients, but not PD-MCI, present severe retention deficits, still emphasize substantial differences in the pattern of verbal episodic memory impairments between AD and PD. It indicates that PD patients are able to bind information into long-term storage whereas AD patients are not. A preserved retention ability in PD patients has been shown in previous studies (Bronnick et al., 2011). As the medial temporal lobe (MTL) atrophy is associated with retention deficits, it might be due to better binding capacity of entorhinal cortex and hippocampus in PD. However, as this assumption is inconsistent with the results of numerous studies indicating a hypoactivation in the MTL as well as an atrophy in the hippocampus, future research should further investigate the relationship between these brain structures and retention in PD.

A limitation of this study is the relatively small sample size. A further limitation is that AD patients were significantly older than PD-MCI, PD-CN patients and NC. It could be argued, that age may have contributed to the differences between AD and the cognitively intact groups in serial position effects. In

addition, only verbal episodic memory and not visual memory was investigated. The investigation of visual memory may improve the understanding of the consolidation process in PD patients, as memory consolidation might be modality-specific and the transition of visual information from short-to long-term memory might depend on other factors. A further limitation of the study is the lack of used biological markers such as CSF-biomarkers or in vivo plaques and or tangles imaging to further verify the diagnosis in both, PD-MCI and very mild AD.

In conclusion, our data postulate that verbal episodic memory in PD-MCI patients reflect a deficient memory consolidation, similar to the pattern observed in patients very mild AD.

References

- Aarsland, D., Bronnick, K., Larsen, J. P., Tysnes, O. B., Alves, G., & For the Norwegian ParkWest Study Group. (2009). Kognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: The Norwegian ParkWest Study. *Neurology*, *72*(13), 1121–1126. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000338632.00552.cb>
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., ... Emre, M. (2010). Mild kognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*, *75*(12), 1062–1069. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e>
- Aarsland, Dag, Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K. R., Ffytche, D. H., Weintraub, D., & Ballard, C. (2017). Kognitive decline in Parkinson disease. *Nature Reviews. Neurology*, *13*(4), 217–231. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.27>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild kognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, *7*(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Berlyand, Y., Weintraub, D., Xie, S. X., Mellis, I. A., Doshi, J., Rick, J., ... Chen-Plotkin, A. S. (2016). An Alzheimer's Disease-Derived Biomarker Signature Identifies Parkinson's Disease Patients with Dementia. *PLOS ONE*, *11*(1), e0147319. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147319>
- Berres, M., Zehnder, A., Bläsi, S., & Monsch, A. U. (2008). Evaluation of diagnostic scores with adjustment for covariates. *Statistics in Medicine*, *27*(10), 1777–1790. <https://doi.org/10.1002/sim.3120>
- Beyer, M. K., Bronnick, K. S., Hwang, K. S., Bergsland, N., Tysnes, O. B., Larsen, J. P., ... Apostolova, L. G. (2013). Verbal memory is associated with structural hippocampal changes in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *84*(1), 23–28. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303054>
- Bronnick, K., Alves, G., Aarsland, D., Tysnes, O.-B., & Larsen, J. P. (2011). Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology*, *25*(1), 114–124. <https://doi.org/10.1037/a0020857>
- Chiaravalloti, N. D., Ibarretxe-Bilbao, N., DeLuca, J., Rusu, O., Pena, J., García-Gorostiaga, I., & Ojeda, N. (2014). The source of the memory impairment in Parkinson's disease: Acquisition versus retrieval. *Movement Disorders*, *29*(6), 765–771. <https://doi.org/10.1002/mds.25842>
- Consonni, M., Rossi, S., Cerami, C., Marcone, A., Iannaccone, S., Francesco Cappa, S., & Perani, D. (2017). Executive dysfunction affects word list recall performance: Evidence from amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases. *Journal of Neuropsychology*, *11*(1), 74–90. <https://doi.org/10.1111/jnp.12072>

- Craik, F. I. M., & Lockhart, R. S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *11*(6), 671–684. [https://doi.org/10.1016/S0022-5371\(72\)80001-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5371(72)80001-X)
- Cunha, C., Guerreiro, M., Mendonça, A. de, Oliveira, P. E., & Santana, I. (2012). Serial position effects in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging: Predictive value for conversion to dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *34*(8), 841–852. <https://doi.org/10.1080/13803395.2012.689814>
- Delis, D., Kramer, J., Ober, B., & Kaplan, E. (1987). *The California Verbal Learning Test: Administration and interpretation*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Dubois, B., & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *244*(1), 2–8.
- Fahn, S., & Elton, R. (1987). Unified Parkinsons Disease Rating Scale. In *In: FahnS, MarsdenCD, GoldsteinM, CalneDB, editors. Recent developments in Parkinson's disease* (Vol. 2, pp. 153–163). Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information.
- Foldi, N. S., Brickman, A. M., Schaefer, L. A., & Knutelska, M. E. (2003). Distinct serial position profiles and neuropsychological measures differentiate late life depression from normal aging and Alzheimer's disease. *Psychiatry Research*, *120*(1), 71–84. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(03\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(03)00163-X)
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). 'Mini-Mental state' : A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, *12*(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *51*(6), 745–752. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.6.745>
- Härtig, C., Markowitsch, H. J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K., & Kessler, J. (2000). *Wechsler Gedächtnis Test - Revidierte Fassung*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Hashimoto, R., Meguro, K., Yamaguchi, S., Ishizaki, J., Ishii, H., Meguro, M., & Sekita, Y. (2004). Executive dysfunction can explain word-list learning disability in very mild Alzheimer's disease: the Tajiri project. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *58*(1), 54–60. <https://doi.org/10.1002/mds.22731>
- Hely, M. A., Reid, W. G. J., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. L. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *23*(6), 837–844. <https://doi.org/10.1002/mds.21956>
- Irwin, D. J., Lee, V. M.-Y., & Trojanowski, J. Q. (2013). Parkinson's disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(9), 626–636. <https://doi.org/10.1038/nrn3549>
- Isaacs, B., & Kennie, A. T. (1973). The Set Test as an Aid to the Detection of Dementia in Old People. *The British Journal of Psychiatry*, *123*(575), 467–470. <https://doi.org/10.1192/bjp.123.4.467>
- Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press.

- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., ... Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, 27(3), 349–356. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>
- Mahurin, R., Feher, E., Nance, M., Levy, J., & Pirozzolo, F. (1993). Cognition in Parkinson's disease and related disorders. In *Neuropsychology of Alzheimer's Disease and Related Disorders*. New York: Oxford University Press.
- Mayes, A. R., & Roberts, N. (2001). Theories of episodic memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B*, 356(1413), 1395–1408. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0941>
- McKhann, G., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr., C. R., Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Moser, B., Deisenhammer, E. A., Marksteiner, J., Papousek, I., Fink, A., & Weiss, E. M. (2014). Serial Position Effects in Patients with Mild Cognitive Impairment and Early and Moderate Alzheimer's Disease Compared with Healthy Comparison Subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 37(1–2), 19–26. <https://doi.org/10.1159/000351675>
- Nombela, C., Rowe, J. B., Winder-Rhodes, S. E., Hampshire, A., Owen, A. M., Breen, D. P., ... Barker, R. A. (2014). Genetic impact on cognition and brain function in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *Brain*, 137(10), 2743–2758. <https://doi.org/10.1093/brain/awu201>
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O.-B., & Alves, G. (2017). Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study. *Neurology*, 88(8), 767–774. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003634>
- R Core Team. (2017). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from <http://www.R-project.org/>
- Reitan, R. M. (1955). The relation of the trail making test to organic brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, 19(5), 393–394.
- Rouder, J. N., & Gomez, P. (2001). Modelling serial position curves with temporal distinctiveness. *Memory (Hove, England)*, 9(4), 301–311. <https://doi.org/10.1080/09658210042000102>
- Schulz, J., Pagano, G., Fernández Bonfante, J. A., Wilson, H., & Politis, M. (2018). Nucleus basalis of Meynert degeneration precedes and predicts cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*, 141(5), 1501–1516. <https://doi.org/10.1093/brain/awy072>
- Stefanova, E. D., Kostic, V. S., Ziropadja, L., Ocic, G. G., & Markovic, M. (2001). Declarative Memory in Early Parkinsons Disease: Serial Position Learning Effects. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23(5), 581–591. <https://doi.org/10.1076/jcen.23.5.581.1239>
- Taylor, A. E., Saint-Cyr, J. A., & Lang, A. E. (1986). FRONTAL LOBE DYSFUNCTION IN PARKINSON'S DISEASE THE CORTICAL FOCUS OF NEOSTRIATAL OUTFLOW. *Brain*, 109(5), 845–883. <https://doi.org/10.1093/brain/109.5.845>

- Thurstone, L. L. (1948). Primary mental abilities. *Science (New York, N.Y.)*, *108*(2813), 585.
- Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., & Clarke, C. E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *25*(15), 2649– 2653. <https://doi.org/10.1002/mds.23429>
- Weintraub, D., Dietz, N., Duda, J. E., Wolk, D. A., Doshi, J., Xie, S. X., ... Siderowf, A. (2012). Alzheimer's Disease Pattern of Brain Atrophy Predicts Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *Brain*, *135*(1), 170–180. <https://doi.org/10.1093/brain/awr277>
- Weintraub, D., Moberg, P. J., Culbertson, W. C., Duda, J. E., & Stern, M. B. (2004). Evidence for Impaired Encoding and Retrieval Memory Profiles in Parkinson Disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *17*(4), 195.
- Weintraub, D., Tröster, A. I., Marras, C., & Stebbins, G. (2018). Initial cognitive changes in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *33*(4), 511–519. <https://doi.org/10.1002/mds.27330>
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., & Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Kognitive Neurology*, *16*(4), 193–210.
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (2007). Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Version 2.1). Herzogenrath: Psytest Psychologische Testsysteme.

Tables

Table 1

Demographic characteristics by group

	<i>NC</i>	<i>PD-CN</i>	<i>PD-MCI</i>	<i>AD</i>	<i>p</i>	<i>Sub-group comparisons^b</i>
	<i>n = 26</i>	<i>n = 26</i>	<i>n = 26</i>	<i>n = 21</i>		
Age (years)	69.5 (67, 73)	67 (63.5, 71.5)	67 (64, 71.5)	80 (73, 84)	<.01 ^a	AD>NC**, >PD-CN**, >PD-MCI**
Gender (F/M)	12/14	11/15	7/19	9/12	<i>n.s.</i>	
Years of Education	12 (12, 16.5)	14 (12, 16)	15.5 (13, 17)	15 (12, 18)	<i>n.s.</i>	
MMSE	30 (28, 30)	29 (29, 30)	28.5 (27, 29)	28 (27, 29)	<.01 ^b	NC>PD-MCI*, >AD**, PD-CN>PD-MCI*, >AD*
UPDRS III	-	16 (5.5, 22)	15 (8, 20.5)	-	<i>n.s.</i>	
Time since diagnosis (years)	-	3 (1, 5)	5 (2, 9)	-	<.05 ^b	
LED (mg/day)	-	560 (320, 911)	650 (465, 818)	-	<i>n.s.</i>	

Note: NC = Normal Controls; PD-CN = cognitively normal Parkinson's disease patients; PD-MCI = Parkinson's disease patients with Mild Cognitive Impairment; AD = patients with early Alzheimer's disease; MMSE = Mini Mental Status Examination; UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, subscale III; LED = Levodopa Equivalent Dosage. Data are Median (Interquartile range). Quantile refer to 25th and to the 75th percentile. ^aStatistical tests was Kruskal-Wallis test. ^bStatistical tests was Mann Whitney U Test: *p<0.05, **p>0.01 (only significant differences are indicated)

Table 2

Means and standard deviations of the verbal episodic memory measures (age-, gender, and education corrected z-values) on the German version of the California Verbal Learning Test (Delis et al., 1987)

<i>Memory process</i>	<i>Measures</i>	<i>NC</i> <i>n = 26</i>	<i>PD-CN</i> <i>n = 26</i>	<i>PD-MCI</i> <i>n = 26</i>	<i>AD</i> <i>n = 21</i>	<i>p^a</i>	<i>sub-group comparisons^b</i>
Encoding	Total trials 1-5	-0.28 (± 1.05)	-0.82 (± 0.79)	-2.14 (± 1.12)	-2.33 (±0.78)	<.001	NC>PD-MCI**, >AD**, PD-CN>PD-MCI**, >AD**
	Long-delay free recall	-0.25 (± 1.24)	-0.29 (± 1.02)	-1.87 (± 1.13)	-2.61 (±0.95)	<.001	NC>PD-MCI**, >AD**, PD-CN>PD-MCI**, >AD**
Retrieval	Long-delay cued recall	-0.15 (± 1.02)	-0.41 (± 0.85)	-1.75 (± 1.12)	-2.30 (±0.93)	<.001	NC>PD-MCI**, >AD**, PD-CN>PD-MCI**, >AD**
	Recognition-discriminability	0.02 (± 1.20)	-0.02 (± 1.02)	-1.44 (± 1.05)	-1.81 (±0.99)	<.001	NC>PD-MCI**, >AD**, PD-CN>PD-MCI**, >AD**
Retention (Storage)	Long-delay savings	-0.19 (± 0.80)	0.35 (± 1.73)	-0.30 (± 2.74)	-1.95 (± 1.57)	<.05	NC>AD*, PD-CN>AD**, PD-MCI>AD*

Note: NC = Normal Controls; PD-CN = cognitively normal Parkinson's disease patients; PD-MCI = Parkinson's disease patients with Mild Cognitive Impairment; AD = patients with early Alzheimer's disease. ^ap-values for ANOVA or Kruskal-Wallis Rank Sum Test; ^bp-values for independent t-tests or Mann-Whitney U-tests (only significant differences are indicated): *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (after Bonferroni correction)

Table 3

Means and standard deviations of test performance in attention, executive function and working memory (age- gender, and education corrected z-values)

	NC	PD-CN	PD-MCI	AD		
<i>Measures</i>	<i>n = 26</i>	<i>n = 26</i>	<i>n = 26</i>	<i>n = 21</i>	<i>p^a</i>	<i>sub-group comparisons^b</i>
TAP Alertness (RT with sound)	-0.26 (± 0.85)	-0.78 (± 1.01)	-1.05 (± 0.80)	-0.16 (±1.19)	<.01	NC>PD-MCI*, AD>PD-MCI*
TMT part A	1.01 (± 1.24)	-0.01 (± 0.77)	-0.91 (± 1.07)	0.31 (± 1.10)	<.001	NC>PD-CN**, >PD-MCI**, > AD*, PD-CN> PD-MCI*, AD>PD-MCI**
TAP Divided attention (errors)	-0.33 (±1.24)	-0.47 (±1.02)	-1.02 (±0.91)	0.12 (±1.20)	<.001	AD>PD-MCI**
Semantic fluency	0.03 (± 1.14)	-0.42 (± 0.58)	-0.81 (± 0.96)	-0.90 (± 1.13)	<.05	NC>AD**, >PD-MCI*
Phonemic Fluency	0.22 (± 0.88)	0.24 (± 0.94)	-0.33 (± 1.33)	-0.56 (± 1.28)	<i>n.s.</i>	
Digit Span backward	0.15 (± 1.06)	0.13 (± 0.88)	-0.37 (± 1.34)	-0.70 (± 1.04)	<i>n.s.</i>	
Corsi block backward	0.34 (± 1.04)	0.13 (± 1.27)	0.16 (± 0.80)	-0.17 (± 1.16)	<.001	NC>AD**, PD-CN>AD*, PD-MCI>AD*

Note: NC = Normal Controls; PD-CN = cognitively normal Parkinson's disease patients; PD-MCI = Parkinson's disease patients with Mild Cognitive Impairment; AD = patients with early Alzheimer's disease; TAP = Tesbattery of Attentional Performance; TMT = Trail Making Test; RT = Reaction Time. ^ap-values for ANOVA or Kruskal-Wallis Rank Sum Test; ^bp-values for independent t-tests or Mann-Whitney U-tests (only significant differences are indicated): *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (after Bonferroni correction)

Table 4

Intercorrelations between primacy effect, executive function, attention and working memory performance by group

<i>Variables</i>	<i>NC</i> <i>n = 26</i>	<i>PD-CN</i> <i>n = 26</i>	<i>PD-MCI</i> <i>n = 26</i>	<i>AD</i> <i>n = 21</i>
Primacy X Alertness	0.36 <i>n.s</i> ¹	0.04 <i>n.s</i> ¹	-0.03 <i>n.s</i> ¹	0.31 <i>n.s</i> ¹
Primacy X Divided attention	-0.27 <i>n.s</i> ¹	0.00 <i>n.s</i> ¹	0.26 <i>n.s</i> ²	-0.33 <i>n.s</i> ¹
Primacy X Trail Making Test A	0.41 <i>>.05</i> ¹	0.18 <i>n.s</i> ¹	0.37 <i>n.s</i> ²	0.13 <i>n.s</i> ²
Primacy X Semantic Fluency	0.16 <i>n.s</i> ¹	0.12 <i>n.s</i> ¹	0.02 <i>n.s</i> ²	0.21 <i>n.s</i> ²
Primacy X Phonemic Fluency	0.46 <i>>.05</i> ¹	0.47 <i>>.05</i> ¹	0.15 <i>n.s</i> ¹	0.12 <i>n.s</i> ²
Primacy X Digit Span backward	0.02 <i>n.s</i> ¹	0.11 <i>n.s</i> ¹	0.02 <i>n.s</i> ²	0.02 <i>n.s</i> ¹
Primacy X Corsi Block backward	0.25 <i>n.s</i> ¹	-0.08 <i>n.s</i> ¹	-0.08 <i>n.s</i> ¹	0.34 <i>n.s</i> ²

Note: NC = Normal Controls; PD-CN = cognitively normal Parkinson's disease patients; PD-MCI = Parkinson's disease patients with Mild Cognitive Impairment; AD = patients with early Alzheimer's disease. Values represent Spearman Rank¹ Correlation respectively Pearson² Correlation Coefficients

Figures

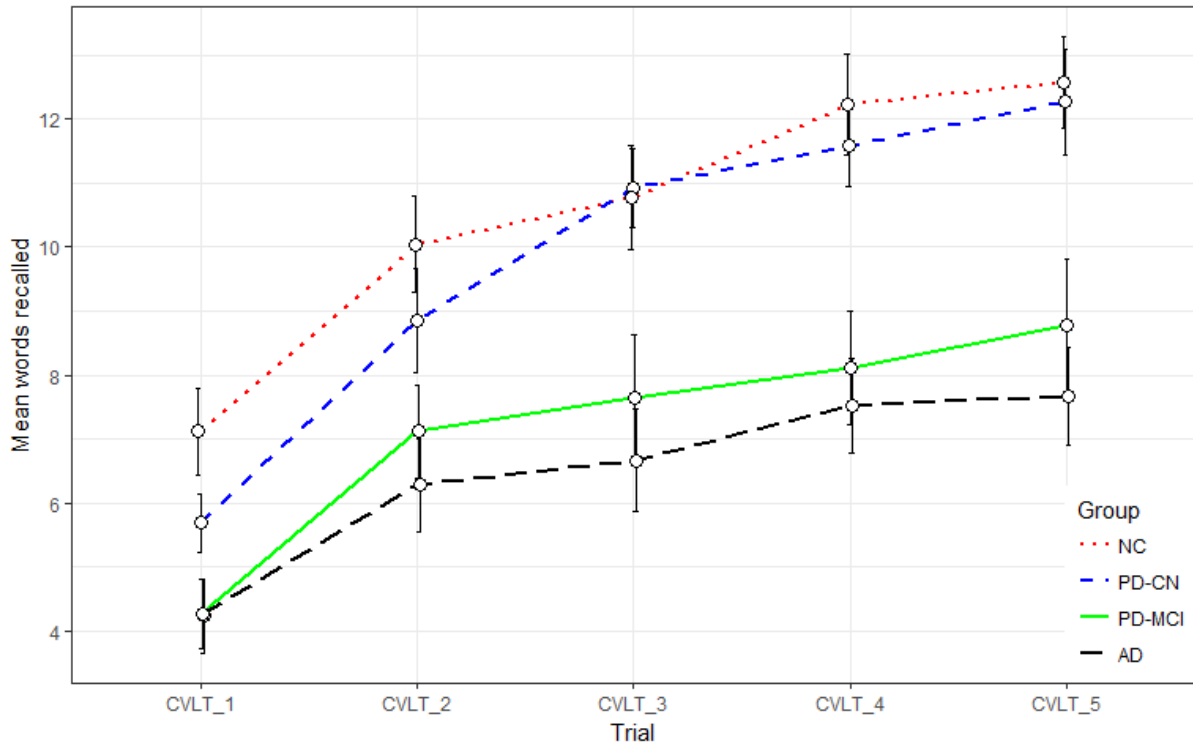


Figure 1. Learning slope on the CVLT (Trial 1-5) in Normal Controls (NC), cognitively normal PD patients (PD-CN), PD patients with MCI (PD-MCI), patients with very mild Alzheimer's disease (AD).

Note: Error bars indicate the standard errors of the mean.

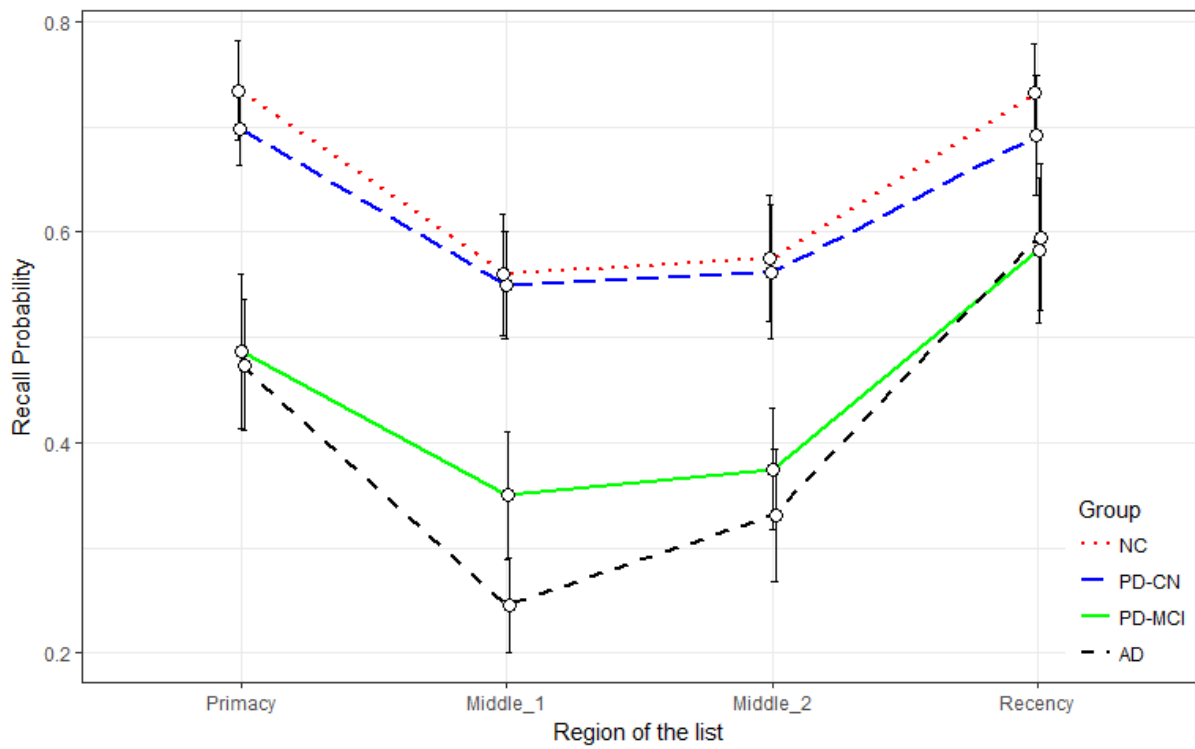


Figure 2. Serial position effects of the CVLT (Trial 1-5) in Normal Controls (NC), cognitively normal PD patients (PD-CN), PD patients with MCI (PD-MCI), patients with very mild Alzheimer's disease (AD).

Note: Error bars indicate standard errors of the mean.

Supplementary Material

In the present study, Mild Cognitive Impairment (PD-MCI) was evaluated along the Movement Disorder Society Task Force guidelines for the diagnosis of PD-MCI (Litvan et al., 2012); in our assessment, we applied Level II diagnostic criteria. Neuropsychological impairment was rated as positive if a patient scored below 1.5 standard deviations when compared to the normative data in at least two cognitive tests; represented by either two impaired tests in one out of five cognitive domains or one impaired test in two different cognitive domains. Additionally, for the MCI diagnosis a significant decline in cognition from premorbid level is required. In the present study, significant cognitive decline was rated as positive if either an informant indicated an IQCODE score >3.29 (Ehrensperger, Berres, Taylor, & Monsch, 2010) and/or the patient reported cognitive changes in an interview.

The definition of neuropsychological impairment was based on performance in five domains in the following cognitive tests:

1) Attention and Working Memory

- Stroop test, naming colors (Stroop, 1935)
- Trail Making Test, part A (Reitan, 1958)
- Digit Span, backwards (Härtig et al., 2000)

2) Executive functions

- Trail Making Test, ratio (part B/A: Reitan, 1958)
- Wisconsin Card Sorting test, number of errors (Nelson, 1976)
- Phonemic fluency, number of correct words (Thurstone, 1948)

3) Language

- Boston Naming Test, number of correct words (Morris et al., 1989)
- Similarities, correct answers (Härtig et al., 2000)

4) Memory

- California Verbal learning Test, Long-delay free recall (Delis, Kramer, Ober, & Kaplan, 1987)
- California Verbal learning Test, Recognition-discriminability (Delis et al., 1987)

5) Visuo-spatial

- Block Design Test (Härtig et al., 2000)
- Rey-Osterrieth Complex Figure, Copy (Duley et al., 1993)

References

- Delis, D., Kramer, J., Ober, B., & Kaplan, E. (1987). *The California Verbal Learning Test: Administration and interpretation*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Duley, J. F., Wilkins, J. W., Hamby, S. L., Hopkins, D. G., Burwell, R. D., & Barry, N. S. (1993). Explicit scoring criteria for the Rey-Osterrieth and Taylor complex figures. *Clinical Neuropsychologist*, 7(1), 29–38. <https://doi.org/10.1080/13854049308401885>
- Ehrensperger, M. M., Berres, M., Taylor, K. I., & Monsch, A. U. (2010). Screening properties of the German IQCODE with a two-year time frame in MCI and early Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics / IPA*, 22(1), 91–100. <https://doi.org/10.1017/S1041610209990962>
- Härtig, C., Markowitsch, H. J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K., & Kessler, J. (2000). *Wechsler Gedächtnis Test - Revidierte Fassung*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., ... Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, 27(3), 349–356. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., ... Clark, C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39(9), 1159–1165.
- Nelson, H. E. (1976). A Modified Card Sorting Test Sensitive to Frontal Lobe Defects. *Cortex*, 12(4), 313–324. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(76\)80035-4](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(76)80035-4)
- Reitan, R. M. (1958). VALIDITY OF THE TRAIL MAKING TEST AS AN INDICATOR OF ORGANIC BRAIN DAMAGE. *Perceptual and Motor Skills*, 8(3), 271–276. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643–662.
- Thurstone, L. (1948). Primary mental abilities. *Science*, 108(2813)

Anhang E

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Antonia Meyer
Geburtsdatum: 27. Februar 1986
Bürgerort: Reisiswil, BE
Nationalität: Schweiz

Berufliche Tätigkeiten

- Seit 01.2014 **Doktorandin**, Neurologie, Universitätsspital Basel
Wissenschaftliche Arbeit für die Dissertation *«Neuropsychologische, neuropsychiatrische und elektroencephalografische Aspekte der Apathie bei Patienten mit der Parkinsonerkrankung»*
- Wissenschaftliche Mitarbeiterin**, im Bereich Neuropsychologie, Neurologie, Universitätsspital Basel in den Forschungsprojekten:
- Computer aided Methods for Diagnosis and Early Risk Assessment for Parkinson`s Disease Dementia (SNF: CR3212_159682)
 - Evaluation einer kognitiven Verhaltenstherapie für Stressreduktion und Coping in Patienten mit der Parkinsonerkrankung
 - Evaluation eines computerbasierten Trainings bei Patienten mit der Parkinsonerkrankung
 - Evaluation von spezifischer und intensiver logopädischen Therapie in Bezug auf Sprach- und Sprechdefizite bei Patienten mit der Parkinsonerkrankung und mit und ohne tiefen Hirnstimulation (THS)
- Seit 01.2015 **Assistenzpsychologin Neuropsychologie**, klinische Tätigkeit mit Schwerpunkt im Bereich Bewegungsstörungen (Patienten mit Morbus Parkinson, Chorea Huntington, psychogene Bewegungsstörungen), Neurologie, Universitätsspital Basel

Schulische und universitäre Ausbildung

- 2011 – 2013 **Master of Science** in klinischer Psychologie und Neurowissenschaften,
Universität Bern, Masterarbeit: *«Apathie bei Patienten mit Morbus Parkinson – die
relevanten Prädiktoren»*
- 2007 – 2011 **Bachelor of Science** in Psychologie, Universität Basel Bachelorarbeit: *«Unterschiede
und Gemeinsamkeiten in neuropsychologischen Tests zwischen alkoholbedingtem und
nicht-alkoholbedingtem Korsakow-Syndrom»*
- 2004 –2007 **Lehrerseminar Hitzkirch/ Baldegg**

Psychologische Praktika

- 9.2012 - 12.2012 Neurologie, Universitätsspital Basel, Studie zur Evaluation eines
computerbasierten Trainings bei Parkinson-Patienten
- 01.2011 – 02.2012 Kantonsspital Baselland, Bruderholz, Rehabilitation/Akute Geriatrie, Klinische
Tätigkeit im Bereich neuropsychologisches Screening bei stationären Patienten/Innen
mit Verdacht auf eine kognitive Störung

Publikationen (Peer Reviewed)

Meyer, A., Handabaka I, Ehrensperger M. M., Hatz, F., Gschwandtner, U., Monsch, A. U., Stieglitz, R. D., Fuhr, P. (2018). Impaired memory consolidation similarly affects verbal episodic memory performance in patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychology* (under review).

Hatz, F., **Meyer, A.,** Zimmermann, R., Gschwandtner, U., & Fuhr, P. (2017). Apathy in Patients with Parkinson's disease Correlates with Alteration of Left Fronto-Polar Electroencephalographic Connectivity. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. doi.org/10.3389/fnagi.2017.00262.

Meyer, A., Hadinia, A., Hatz, F., Martínez-Martín, P., Fuhr, P., Stieglitz, R., & Gschwandtner, U. (2016). Deutsche Übersetzung und Validierung der Checkliste zur Erfassung neuropsychiatrischer Störungen bei Parkinsonerkrankung (CENS-PE). *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, 84(7), 421 - 427. <https://doi.org/10.1055/s-0042-106580>.

Meyer, A., Zimmermann, R., Gschwandtner, U., Hatz, F., Bousleiman, H., Schwarz, N., & Fuhr, P. (2015). Apathy in Parkinson's disease is related to executive function, gender and age but not to depression. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. doi.org/10.3389/fnagi.2014.00350.

Chaturvedi, M., Hatz, F., Gschwandtner, U., Bogaarts, J. G., **Meyer, A.,** Fuhr, P., & Roth, V. (2017). Quantitative EEG (QEEG) Measures Differentiate Parkinson's Disease (PD) Patients from Healthy Controls (HC). *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. doi.org/10.3389/fnagi.2017.00003.

Wiesli, D., **Meyer, A.,** Fuhr, P., & Gschwandtner, U. (2017). Influence of Mild Cognitive Impairment, Depression, and Anxiety on the Quality of Life of Patients with Parkinson Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 7(3), 297–308. doi.org/10.1159/000478849.

Eichelberger, D., Calabrese, P., **Meyer, A.,** Chaturvedi, M., Hatz, F., Fuhr P., Gschwandtner, U. (2017). Correlation of visuospatial ability and EEG slowing in patients with Parkinson's disease. *Parkinson's disease*, 2017, doi:10.1155/2017/3659784.

Cozac, V. V., Auschra, B., Chaturvedi, M., Gschwandtner, U., Hatz, F., **Meyer, A.,** ... Fuhr, P. (2017). Among Early Appearing Non-Motor Signs of Parkinson's Disease, Alteration of Olfaction but Not Electroencephalographic Spectrum Correlates with Motor Function. *Frontiers in Neurology*, 8. doi.org/10.3389/fneur.2017.00545

Dahdal, P., **Meyer, A.**, Menorca, C., Nowak, K., Roesch, A. D., Fuhr, P., & Gschwandtner, U. (2016). Fine Motor Function Skills in Patients with Parkinson Disease with and without Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 127–134. doi.org/10.1159/000448751.

Cozac, V. V., Chaturvedi, M., Hatz, F., **Meyer, A.**, Fuhr, P., & Gschwandtner, U. (2016). Increase of EEG Spectral Theta Power Indicates Higher Risk of the Development of Severe Cognitive Decline in Parkinson's disease after 3 Years. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8. doi.org/10.3389/fnagi.2016.00284.

Hadinia, A., **Meyer, A.**, Bruegger, V., Nowak, K., Taub, E., Nyberg, E., Stieglitz, R.-D., Fuhr, P., & Gschwandtner, U. (2016). Kognitive Behavioural Group Therapy Reduces Stress and Improves the Quality of Life in Patients with Parkinson's disease. *Frontiers in psychology*, 7. doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01975.

Hadinia, A., **Meyer, A.**, Nowak, K., Nyberg, E., Fuhr, P., Stieglitz, R.-D., & Gschwandtner, U. (2016). Kognitive Verhaltenstherapie von Angst und Depression bei Patienten mit Morbus Parkinson. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, 84(6), 336–343. doi.org/10.1055/s-0042-105762.

Cozac, V.V., Ehrensperger, M. M., Gschwandtner, U., Hatz, F., **Meyer, A.**, Monsch, A. U., ... Fuhr, P. (2016). Older Candidates for Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's disease Have a Higher Incidence of Psychiatric Serious Adverse Events. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 132. doi.org/10.3389/fnagi.2016.00132.

Cozac, V.V., Schwarz, N., Bousleiman, H., Chaturvedi, M., Ehrensperger, M.M., Gschwandtner, U., Hatz, F., **Meyer, A.**, Monsch, A.U., Taub, E., Fuhr, P., (2015). The Verbal Fluency Decline After Deep Brain Stimulation in Parkinson's disease: Is There an Influence of Age? *Movement Disorders Clinical Practice*, 3(1), 48-52. doi:10.1002/mdc3.122.

Zimmermann, R., Gschwandtner, U., Hatz, F., Schindler, C., Bousleiman, H., Ahmed, S., Calabrese, P., **Meyer, A.**, Fuhr, P. (2015). Correlation of EEG slowing with cognitive domains in nondemented patients with Parkinson's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 39(3-4), 207–214. doi.org/10.1159/000370110.

Präsentationen

Meyer, A., Handabaka I, Ehrensperger M. M., Hatz, F., Gschwandtner, U., Monsch, A. U., Stieglitz, R. D., Fuhr, P. Impaired memory consolidation similarly affects verbal episodic memory performance in patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Free Communication* at the Congress Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Berlin, Germany, 2018.

Meyer, A., Auschra, B., Bruegger, V., Hatz, F., Stieglitz, R.D., Fuhr, P., Gschwandtner, U. Apathy in Patients with PD is associated with QEEG measures and executive dysfunctions. *Free Communication* at the Congress Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Berlin, Germany, 2016.

Meyer, A., Auschra, B., Bogaarts, G., Bruegger, V., Cozac, V., Hatz, F., Gschwandtner, U., Fuhr, P. Domain-specific Analyses of Cognitive Changes in Patients with Parkinson`s Disease - Results of a 3-years Follow Up Study. *Free Communication* at the 11th International Congress on Non-Motor Dysfunction in Parkinson`s Disease and Related Disorders, Ljubljana, Slovenia, 2016.

Meyer, A., Hadinia, A., Gschwandtner, U., Chaturvedi, M., Cozac, V., Bruegger, V., Hatz, F., Stieglitz, R.D., & Fuhr, P. Training of Psychosocial Skills for Patients with Parkinson`s disease (PD). *Free Communication* at the diss:kurs doctoral research presentation, Basel, Switzerland, 2016.

Meyer, A., Hadinia, A., Nowak, K., Gschwandtner, U., & Fuhr, P. Stress Reduction Training in PD Patients – Influence on Neuropsychiatric Symptoms. *Free Communication* at the XXI World Congress on Parkinson`s disease and Related Disorders, Milan, Italy, 2015.

Meyer, A., Gschwandtner, U., Nowak, K., Hatz, F., & Fuhr, P. QEEG and apathy in patients with PD: alpha power changes in frontal and temporal regions. *Free Communication* at the 1st Congress of the European Academy of Neurology, Berlin, Germany, 2015.

Meyer, A., Zimmermann, R., Gschwandtner, U., Stieglitz, R.D., & Fuhr, P. Validation of Apathy/Mood domain (Scale for Evaluation of the Neuropsychiatric Disorders in Parkinson`s Disease - SEND-PD) with the Apathy Evaluation Scale (AES-S, AES-C). *Free Communication* at the 10th International Congress on Non-Motor Dysfunctions in Parkinson`s Dysfunctions in Parkinson`s Disease and Related Disorders, Nice, France, 2014.

Meyer, A., Zimmermann, R., Gschwandtner, U., Hatz, F., Bousleiman, H., Schwarz, N., & Fuhr, P. Does depression or executive dysfunction predict apathy in patients with Parkinson`s Disease (PD)? *Free Communication* at the XX World Congress on Parkinson`s disease and Related Disorders, Geneva, Switzerland, 2013.