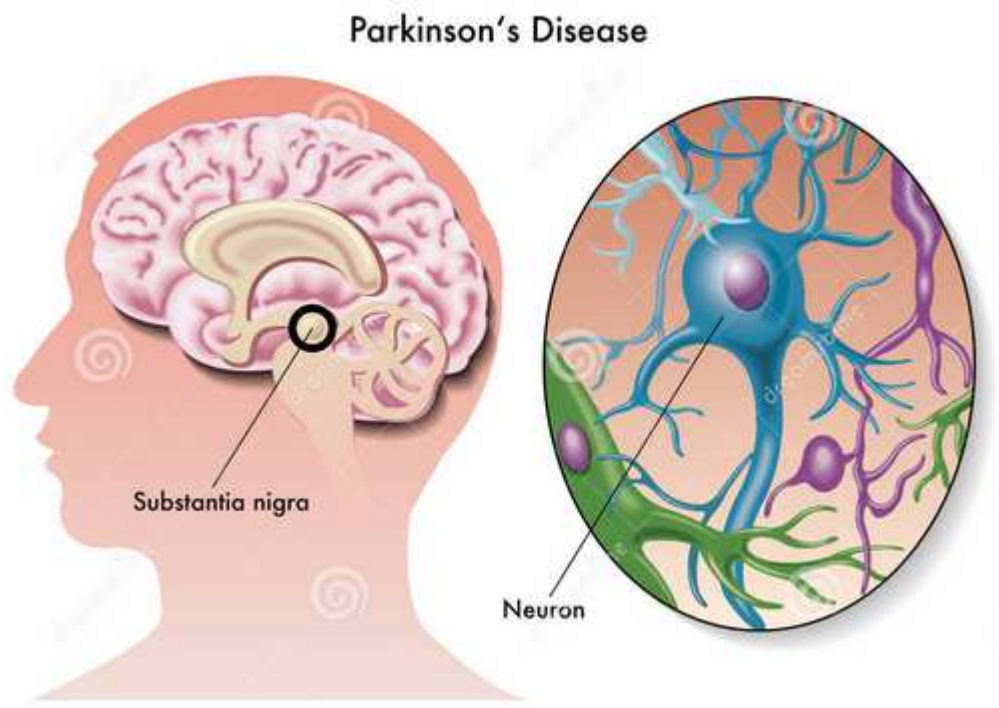


Forskerspirer
2014 - sund

Let faste mod Parkinson



FORSKERSPIRER
TA' FORSKUD PÅ FREMTIDEN



Johanne Blanner Jul
Kolding Gymnasium

Indhold

Indledning:.....	3
Formål og problemformulering:.....	3
Baggrund:	3
Parkinson gennem tiden:.....	3
Årsager til Parkinson:.....	3
Symptomer på Parkinson:	4
Let faste, 5:2 kuren:.....	4
Faste og Parkinson:.....	4
Forsøgsdesign:	4
Metoder:.....	5
Måling af rystegrad:.....	5
Udvikling af sygdommen:	5
Blændet lodtrækning:.....	5
Crossover undersøgelse:	5
Udførelse:	6
Før udførelsen:	6
Informationsmøder:	6
Grunddata:.....	6
Første måling:.....	6
Undervejs:.....	6
Sidste måling:	6
Opsamling:.....	7
Tidsramme:.....	7
Budget:	7
Perspektivering:.....	7
Kontakter:.....	7
Claus Desler Madsen	7
Annette Nyvad.....	7
Gitte Jørgensen.....	8
Referencer:	8
Videnskabelige artikler:.....	8
Hjemmesider:	9
Bøger:	9

Bilag 1 - pilotforsøg:.....	9
Fremgangsmåde:	9
Data:	9
Databehandling:	10
Konklusion:	10
Bilag 2- UPDRS skala:	11
I. MENTATION, BEHAVIOR AND MOOD.....	11
II. ACTIVITIES OF DAILY LIVING	11
III. MOTOR EXAMINATION.....	13
IV COMPLICATIONS OF THERAPY In the past week).....	16

Indledning:

Hvor startede det hele? Jamen som en sundhedsinteresseret ung pige, kan man ikke undgå at høre om den ene kur efter den anden. De fleste lover mirakuløse vægttab og et fantastisk nyt livsmod og livsglæde. Men der skulle en TV-udsendelse til at overbevise min mor, og det var der, det begyndte. Hun startede på 5:2 kuren og købte bogen 5:2 Kuren (Mosley & Spencer, 2013), som jeg også læste. Efterhånden som tiden nærmede sig forskerspirer stod det klart for mig, at der var en masse fordele ved kuren. Min endelige idé kom da jeg fandt ud af at fasten kunne modvirke Alzheimer verdens mest udbredte neurodegenerative sygdom. Hvis fasten kunne hjælpe på Alzheimer kunne det så også hjælpe på verdens næstmest udbredte neurodegenerative sygdom Parkinson?

Formål og problemformulering:

Dette forskerspirerprojekt har til formål at se på let faste som en metode til at afhjælpe symptomerne af Parkinson. Idéen er, at der ved let faste sker nogle processer i kroppen, som fx dannelsen af BDNF og forhøjet mitokondrieaktivitet, som kan være gavnlige i forhold til at hindre udviklingen af Parkinson. Projektet afgrænser sig dog til at se på, hvordan symptomerne udfolder sig i forbindelse med fasten.

Baggrund:

Parkinson gennem tiden:

Parkinson blev første gang beskrevet i 1817 af engelske James Parkinson. Sygdommen var dengang kendt som "shaking palsey". James Parkinson opfordrede til, at sygdommen skulle studeres nøjere, men der skulle gå over 60 år inden franske Jean Martin Charcot gjorde dette. Han indså betydningen af James Parkinsons studier og opkaldte sygdommen efter ham (URL 1). Selvom man siden 1817 har fået en bedre forståelse af sygdomme, står det stadig ikke klart, hvad sygdommen skyldes. Op mod 95% af personerne, der lider af sygdommen, går under kategorien sporadisk Parkinson, fordi der ikke umiddelbart kan findes et genetisk problem, som forårsager det (Dauer & Przedborski, 2003).

Årsager til Parkinson:

Årsagen til Parkinson er, at dopaminproducerende neuroner i substantia nigra (et område i hjernen) dør, men grunden til, at cellerne dør, er ukendt (Dauer & Przedborski, 2003; URL 2). Der er dog forskellige teorier om, hvorfor sporadisk Parkinson opstår.

- Oxidativt stress ved dopaminmetabolismen gør, at der dannes frie radikaler som er toksiske over for neuronerne. De frie radikaler dannes ofte i mitokondrierne. I en normalt fungerende celle bliver niveauet af de frie radikaler kontrolleret, men ved Parkinson kan niveauet af de frie radikaler der slippes ud af mitokondrierne stige, og dette kan skade cellen (Dauer & Przedborski, 2003; Floor & Wetzel, 2002; Scharpira, 2006).
- Elektrontransportkæden foregår i mitokondrierne, og det er den proces, der skal forsyne cellen med energi. Første trin i elektrontransportkæden katalyseres af et enzymkompleks kaldet kompleks 1. Kompleks 1 hæmmes af fejl i mitokondrie DNA og frie radikaler, som resulterer i reduceret mitokondriel aktivitet. Dette betyder at cellen ikke har nok energi til at transmittere nervesignalet og kan føre til celledød (Scharpira, 2006).
- Jern katalyserer Fenton reaktionen, hvor hydrogenperoxid omdannes til frie radikaler, et forhøjet niveau af jern er ofte observeret i Parkinson patienter, og det forhøjede niveau af jern kan være med til at danne et forhøjet niveau af frie radikaler, der skader cellerne (Scharpira, 2006).

- Mutation i α -synuclein proteinet kan gøre at det misfoldes og derved danne en kanal ind til celler som tillader toksiske stoffer at passere, hvilket fører til celledød (Lashuel et al., 2002).

Symptomer på Parkinson:

Substantia nigra i hjernen indgår sammen med corpus striatum og den subthalamiske kerne i basalganglierne som er det område i hjernen, der styrer bevægelser. Dopamin, acetylcholin og glutamat er de signalstoffer, som findes i basalganglierne. Disse sørger for at kroppens bevægelser bliver flydende og bløde (Stocco et al., 2010; URL2). Når mængden af dopamin ikke er tilstrækkelig, bliver signalerne ikke ordentligt overført (Tziortzi et al., 2011), og det kan medføre:

- Langsomhed – bevægelser og reflekser bliver langsommere, det samme gælder for automatiske bevægelser som blinke med øjnene eller synkning af spyt.
- Stivhed – i musklerne.
- Rysten – ofte er det en hånd eller fod der ryster. Rysten bliver typisk værre i hvile (Scharpira, 2006)

Let faste, 5:2 kuren:

Let faste, i dette tilfælde 5:2 kuren er blevet en populær kur hos mange de sidste år. Ifølge kuren må man spise normalt 5 dage om ugen, men de resterende to dage (behøver ikke at være i træk) må man kun indtage 500 kilokalorier som kvinde og 600 som mand (Mosley & Spencer 2013). På spisedagene skal der spises normalt, dvs. man må indtage 2000 kilokalorier for kvinder og 2500 for mænd. Kosten skal være normalt varierende, hvilket betyder man ikke udelukkende kan indtage én fødevarer på sine fastedage. Som vejledning kan kostrådende følges. Normalt bruges denne kur til at opnå et vægttab.

Faste og Parkinson:

- Der sker mange processer i kroppen når der fastes, en af dem er, at niveauet af proteinet kaldet brain-derived neurotrophic factor (BDNF) stiger (Halagappa et al., 2007; Ingram et al., 2006). BDNF er medlem af gruppen af neurotrophin-proteiner, der hjælper til overlevelse, udvikling og funktionalitet af neuroner. BDNF har vist sig at kunne sikre overlevelsen af dopamingenererende celler i Substantia Nigra, selvom det ikke står klart om proteinets effekt virker direkte på de dopamingenererende celler eller indirekte (Fumagalli, Racagni, & Riva, 2006; Hyman, Hofer, & Barde, 1991). Neurosignaler svækkes generelt med alderen og særligt i Parkinson patienter, noget tyder på at BDNF kan sørge for neurosignalerne ikke svækkes i samme grad (Mattson, Maudsley, & Martin, 2004).
- NAD^+ som indgår i mitokondriernes dannelse af ATP forøges ved faste. NAD^+ har en stor rolle i hvornår celler skal dø, og dermed kan det forhøjede niveau af NAD^+ have en positiv indflydelse på cellers overlevelse (Yang et al., 2007).

Forsøgsdesign:

Personer med Parkinson går ofte ned i vægt, fordi duft og smag forandres, og nydelsen ved mad ikke længere er den samme (URL 3). Måske vil det derfor ikke virke så svært for personer med Parkinson at følge 5:2 kuren. Niveauet af BDNF kan måles i cerebrospinalvæske, og dopaminaktiviteten kan ses på en PET-scanning. Da det er svært og meget omkostningsfuldt at kigge og måle på niveauet af BDNF og dopamingenererende celler, er dette forsøg designet til at kigge på symptomerne af Parkinson og på, hvordan patienten selv føler udviklingen af sin sygdom. Rystegrad og udviklingen af Parkinson måles før og efter en periode med let faste på 6 måneder.

En gruppe af Parkinson-patienter på 100 deles i 2 grupper.

Personernes rystegrad måles, og deres niveau af sygdommen vurderes efter et spørgeskema.

Metoder:

Måling af rystegrad:

Målingen af rystegraden bliver målt med en app med navnet TR_METER fundet på appstore (<https://itunes.apple.com/us/app/tr-meter/id649857243?mt=8>). Appen bruger accelerometeret som sidder i iphonen til at vurdere rystelser. App'en er udviklet til bl.a. Parkinson-patienter, for at man kan se, hvornår medicin begynder at virke på symptomet rysten. App'en er nemt anvendelig, telefonen spændes fast på hånden eller benet, alt efter hvor man vil tjekke rystegraden, og man trykker start test, herefter får man en graf over rystelserne og et tal for rystegraden. Tallet for rystegraden er relativt, jo mere man ryster, des højere bliver tallet. For at tjekke hvor reproducerbare målingerne er har jeg udført et pilotforsøg og fundet, at det er en pålideligt målemetode (se mere i Bilag 1).

Udvikling af sygdommen:

Udviklingen af sygdommen følges via et spørgeskema kaldet UPDRS som er udviklet til netop Parkinson ramte. Spørgeskemaet har fire dele, som omhandler:

- 1) Den mentale tilstand, evnen til at huske, humør og opførsel
- 2) En selvevaluering på daglige aktiviteter
- 3) Evaluering af bestemte bevægelser
- 4) Evaluering af igangværende behandling (URL 4)

Spøgeskemaet findes som en gratis app kaldet UPDRS

(<https://itunes.apple.com/us/app/updrs/id716673354?mt=8>) så derfor kan testen tages i forbindelse med måling af rystegraden. App'en har dog spørgeskemaet på engelsk så patienten har måske brug for hjælp til at besvare det. Jo lavere scoren er, jo mindre påvirket er man af sygdommen. (Se Bilag 2)

Blændet lodtrækning:

Til forsøget skal jeg bruge en gruppe af 100 personer med Parkinson. De 100 personer bliver delt i to grupper ved blændet lodtrækning, på den måde sikres det, at de to patientgrupper kan sammenlignes.

Crossover undersøgelse:

I en crossover undersøgelse har man to faktorer, som skal testes. I dette tilfælde er de to faktorer let faste og normal kost, og der ønskes undersøgt, hvilken indvirkning de har på symptomerne af Parkinson. Efter en periode med enten let faste eller normal kost, bytter de to grupper, således at den let fastende gruppe derefter skal spise normal kost, og gruppen, der først spiste normalt skal faste let. I alle perioder skal rystegraden og udviklingen af sygdommen måles ved ovenstående beskrevne metoder. Ved at bytte om på grupperne fungerer den gruppe, som ikke faster let i første periode som kontrolgruppe med hensyn til den let fastende gruppe. Hvis det viser sig, at let faste har en forbedrende effekt på symptomerne, testes det om disse effekter varer ved efter let fasten, eller om de hører op, og samtidig testes den anden gruppe for indvirkningen ved let faste.

Udførelse:

Før udførelsen:

Fordi dette forsøg involverer mennesker, skal jeg have lov til at udføre det af Den videnskabetiske Komité før forsøget sættes i gang. Derfor skal der udfyldes og indsendes en ansøgning.

Deltagerne til forsøget skal findes, jeg har haft kontakt med Gitte Jørgensen formand for Parkinson Foreningen i Sydøstjylland, og hun har indvilliget i at hjælpe med at finde personer til forsøget fra Foreningen i Sydøstjylland, da denne forening nok ikke kan finde 100 frivillige til forsøget, bliver en del af forberedelsen også at tage kontakt til Parkinson Foreningen i resten af Danmark og finde de frivillige. Da kuren har været populær skal det også sikres at forsøgspersonerne ikke allerede er i gang med kuren eller har prøvet den. For at gøre forsøget så standardiseret som muligt, er det også vigtigt at patienterne har sygdommen i et tidligt stadie. Alle deltagerne skal instrueres, så skriftlig vejledning skal klargøres, derudover skal der indkøbes et eksemplar af bogen 5:2 kuren til alle deltagerne så de kan finde inspiration til at gennemføre let faste. Instruktion kunne foregå på et infomøde, så et sådant møde skal planlægges og arrangeres.

Informationsmøder:

For at motivere personerne, der er med i forsøget afholdes et informationsmøde. Det estimeres, at der skal afholdes 4 møder rundt om i landet. På disse møder får forsøgspersonerne udleveret et eksemplar af 5:2 kuren, og de modtager vejledning.

Grunddata:

En række grunddata på alle forsøgspersonerne skal registreres. Køn, alder og hvor længe forsøgspersonen har haft konstateret Parkinson. Dette giver mulighed for at opdele data i flere kategorier og kan give et mere nuanceret billede af om flere faktorer spiller ind.

Første måling:

Før de to grupper går i gang, med henholdsvis let faste eller fortsætter med deres normale kost laves en måling af rystegraden og spørgeskemaet udfyldes af hver person. Herefter deles de 100 personer efter blændet lodtrækning i 2 grupper og den gruppe der skal spise efter retningslinjerne for let faste begynder på det.

Undervejs:

- Første grupper der faster, altså overholder 5:2 kuren skal gøre dette i 6 måneder, perioden er fastlagt ud fra lignende forsøg med faste (Maswood et al., 2004). Hver måned foretages en måling af rystegraden og UPDRS besvares.
Den ikke fastende gruppe foretager ligeledes en måling hver måned.
- Når 6 måneder er gået, foretages igen en test, inden de to grupper bytter diæt.
- Den anden gruppe, der nu overholder 5:2 kuren i 6 måneder skal fortsat måle rystegrad og besvare UPDRS hver måned, og det samme gælder for den nu ikke fastende gruppe.
- Alle personerne skal gennem de to perioder (let faste og normal kost) føre kostdagbog.

Sidste måling:

Der laves en sidste måling på begge grupper og resultaterne behandles. Rystegraden kortlægges sammen med scoren for UPDRS, og det analyseres, om der er sket ændringer i rystegraden og scoren i UPDRS.

Opsamling:

Alle resultaterne skal opsamles og sammenlignes. Det vurderes om der er sket en forbedring i forhold til symptomerne og hvis der er sket en forbedring efter 1. fasteperiode, skal det tjekkes om forbedringen er vedligeholdt efter at have spist normalt i en periode. Kostdagbøgerne kan inddrages til at vurdere om kosten i store træk følger kostrådene og evt. bruges til at udelukke afvigende resultater. Desuden kan de bruges til at undersøge resultaterne nærmere.

Tidsramme:

Da hvert af holdene skal faste i 6 måneder kommer projektet her til at forløbe henover et helt år. Foruden arbejdet, der ligger før selve forsøget skal resultaterne behandles bagefter. Jeg estimerer, at projektet kommer til at vare 15 måneder.

Budget:

Udgift:	Antal:	Pris pr. stk:	I alt:
5:2 kuren (bog)	100	100 kr.	10.000 kr.
Print af vejledning	100	3 kr.	300 kr.
Transport:	-	-	5000 kr.
Iphone holder- Elastik (så den kan spændes fast på arm/ben)	100	3 kr.	300 kr.
Belønning til deltagere			0 kr.
Løn til forsker			0 kr.
TR_meter			0 kr.
UPDRS spørgeskema			0 kr.
I alt			15600 kr.

Dette budget forudsætter at deltagerne har en iphone tilgængelig, så der ikke er udgift til dette. Med tilgængelig forstås at en i omgangskredsen, det kan være familie, hjemmehjælper etc., som har tid og lyst til at hjælpe forsøgspersonen med at foretage undersøgelserne, har en iphone.

Perspektivering:

Forsøget, der her er beskrevet, måler på symptomer på Parkinson og ikke direkte på niveauet af dopamingenererende celler i substantia nigra. Hvis fasten viser sig at have en positiv indvirkning på symptomerne, indikerer det, at let faste kan hjælpe på Parkinsons sygdom. Dette forsøg er dog for lille til at kunne konkludere noget, man kan derfor se det som et pilotforsøg. Hvis det giver positive resultater, er det et godt incitament til at arbejde videre med sagen. Ved videre arbejde kunne man foretage PET-scanninger af patienter før og efter let faste, for at se om der sker en udvikling af de dopamingenererende celler.

Kontakter:

Claus Desler Madsen

Adjunkt, Københavns Universitet.

Annette Nyvad

Forskerspirer-koordinater, Kolding Gymnasium

Gitte Jørgensen

Formand for Parkinson Foreningen i Sydøstjylland

Referencer:

Videnskabelige artikler:

- Dauer, W., & Przedborski, S. (2003). Parkinson ' s Disease : Mechanisms and Models, *39*, 889–909.
- Floor, E., & Wetzel, M. G. (2002). Increased Protein Oxidation in Human Substantia Nigra Pars Compacta in Comparison with Basal Ganglia and Prefrontal Cortex Measured with an Improved Dinitrophenylhydrazine Assay. *Journal of Neurochemistry*, *70*(1), 268–275. doi:10.1046/j.1471-4159.1998.70010268.x
- Fumagalli, F., Racagni, G., & Riva, M. a. (2006). Shedding light into the role of BDNF in the pharmacotherapy of Parkinson's disease. *The Pharmacogenomics Journal*, *6*(2), 95–104. doi:10.1038/sj.tpj.6500360
- Halagappa, V. K. M., Guo, Z., Pearson, M., Matsuoka, Y., Cutler, R. G., Laferla, F. M., & Mattson, M. P. (2007). Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, *26*(1), 212–20. doi:10.1016/j.nbd.2006.12.019
- Hyman, C., Hofer, M., & Barde, Y. (1991). BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature*. doi:10.1038/350230a0
- Ingram, D. K., Zhu, M., Mamczarz, J., Zou, S., Lane, M. a, Roth, G. S., & deCabo, R. (2006). Calorie restriction mimetics: an emerging research field. *Aging Cell*, *5*(2), 97–108. doi:10.1111/j.1474-9726.2006.00202.x
- Lashuel, H.A., Hartley, D., Petre, B.M., Walz, T. & Lansbury, P.T. (2002). Amyloid pores from pathogenic mutations. *Nature* *418* (18. July), 4–5.
- Maswood, N., Young, J., Tilmont, E., Zhang, Z., Gash, D. M., Gerhardt, G. A., ... Ingram, D. K. (2004). Caloric restriction increases neurotrophic factor levels and attenuates neurochemical and behavioral deficits in a primate model of Parkinson's disease, (20), 6–11.
- Mattson, M. P., Maudsley, S., & Martin, B. (2004). BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends in Neurosciences*, *27*(10), 589–94. doi:10.1016/j.tins.2004.08.001
- Stocco, A., Lebiere, C. & Anderson, J.R. (2010). Conditional routing of information to the cortex: A model of the basal ganglia's role in cognitive coordination. NIH Public Access, *117*(2), 541–574. doi:10.1037/a0019077
- Tziortzi, a, Searle, G., Tsoumpas, C., Long, C., Shotbolt, P., Rabiner, E., ... Gunn, R. N. (2011). MR-DTI and PET multimodal imaging of dopamine release within subdivisions of basal ganglia. *Journal of Physics: Conference Series*, *317*, 012005. doi:10.1088/1742-6596/317/1/012005
- Yang, H., Yang, T., Baur, J. a, Perez, E., Matsui, T., Carmona, J. J., ... Sinclair, D. a. (2007). Nutrient-sensitive mitochondrial NAD⁺ levels dictate cell survival. *Cell*, *130*(6), 1095–107. doi:10.1016/j.cell.2007.07.035

Hjemmesider:

URL 1: <http://www.parkinsons.org/parkinsons-history.html> (besøgt 23-09-14)

URL 2: http://www.biotechacademy.dk/Bioindeks/Drughunters/parkinsons_sygdom/patologi (besøgt 13-10-14)

URL 3: <http://www.parkinson.dk/fakta-om-parkinson/ikke-l%C3%A6gelig-behandling/di%C3%A6tist> (besøgt 14-10-14)

URL 4: <http://www.epda.eu.com/en/parkinsons/in-depth/parkinsonsdisease/rating-scales/updrs/> (besøgt 15-10-14)

Bøger:

Scharpia, T. (2006). Parkinsons sygdom Lægeserien, Libris, 1. udgave 1. oplag.

Mosley, M., Spencer, M. (2013). 5:2 kuren, Politikens Forlag, 1. udgave 1. oplag.

Bilag 1 - pilotforsøg:

Fremgangsmåde:

Billedet til venstre viser den skræm man kommer ind til ved at åbne app'en. Når man trykker "Take Test" kommer man til billedet til højre. Oppe i øverste højre hjørne ses knappen "Start". Iphonen spændes fast og der trykkes på "start" efter ca. 10 sekunder er målingen færdig og der kommer både et T-index og et R-index.

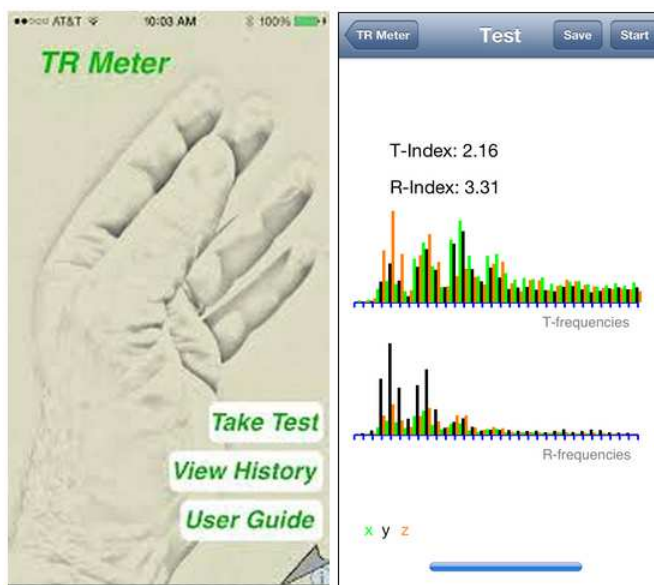
T-index'et er et mål for højre-venstre, frem-tilbage og op-ned rystelser hvor R-index'et måler rotationer om hver af de 3 akser.

For at teste app'en skulle jeg finde noget som rystede konstant, for at se hvor konsekvent app'en er.

Telefonen spændtes på en håndmixer som blev sat på det midterste niveau (af 3). Herefter blev der taget ca. 50 målinger. Data blev opsamlet og skrevet ind i et matematik program (Ti-Nspire cas) og χ^2 -test blev lavet på det.

Data:

Data ses herunder, til venstre i den orden de kom ud, og til højre ordnet efter værdi:



I rækkefølge	sorteret
271	248
277	249
275	251
265	251
278	251
273	252
280	252
280	253
248	254
253	256
277	257
265	259
267	260
275	260
272	260
280	260
279	261
281	261
276	261
284	262
287	262
279	263
282	265
283	265
295	265
281	267
283	268
283	269
281	270
273	271

I rækkefølge	Sorteret
278	272
261	273
270	273
261	273
273	273
251	274
265	274
249	275
284	275
291	276
252	277
268	277
274	278
251	278
257	279
259	279
263	280
256	280
269	280
252	281
260	281
251	281
262	282
260	283
260	283
254	283
260	284
262	284
261	287
273	291
274	295

Databehandling:

Egentlig kom resultaterne ud som decimaltal, altså fx når der står 295 var resultatet 2,95. For at lave χ^2 -test er der ganget med en faktor 100 fordi der ikke kan laves en sådan test med decimaltal. Til testen skal der bruges de observerede data, og så skal der gives den forventede data. Den forventede måling er gennemsnittet af målingerne, som er: 270.

```

χ²GOF observeret,forventet,60: stat.results
┌ "Titel"      "χ²-Goodness of Fit test"
│ "χ²"         54.8296
│ "PVal"       0.664551
│ "df"         60.
└ "CompList"   "{...}"
stat.PVal·100 = 66.4551 %
    
```

Sådan ser beregningen ud, og resultatet er den måler med 66% korrekthed.

Konklusion:

Man plejer med denne testtype at forkaste når der er under 5 % chance for korrekthed. Derfor konkluderes det at denne app er pålidelig.

Bilag 2- UPDRS skala:

UPDRS skala

UPDRS er en forkortelse af den fulde engelske navn: **U**nified **P**arkinson's **D**isease **R**ating **S**cale. UPDRS skala muliggør næste øjebliksbillede af de fremskridt, monitorering af patienter. Den er opdelt i afsnittene nedenfor. I alt er der **199 point** mulige 199 point maksimum, 0 betyder ingen indblanding. Point fordelingen er det tal der står før svaret.

UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS)

I. MENTATION, BEHAVIOR AND MOOD

1. Intellectual Impairment

0 = None.

1 = Mild. Consistent forgetfulness with partial recollection of events and no other difficulties.

2 = Moderate memory loss, with disorientation and moderate difficulty handling complex problems. Mild but definite impairment of function at home with need of occasional prompting.

3 = Severe memory loss with disorientation for time and often to place. Severe impairment in handling problems.

4 = Severe memory loss with orientation preserved to person only. Unable to make judgements or solve problems. Requires much help with personal care. Cannot be left alone at all.

2. Thought Disorder (Due to dementia or drug intoxication)

0 = None.

1 = Vivid dreaming.

2 = "Benign" hallucinations with insight retained.

3 = Occasional to frequent hallucinations or delusions; without insight; could interfere with daily activities.

4 = Persistent hallucinations, delusions, or florid psychosis. Not able to care for self.

3. Depression

0 = None.

1 = Periods of sadness or guilt greater than normal, never sustained for days or weeks.

2 = Sustained depression (1 week or more).

3 = Sustained depression with vegetative symptoms (insomnia, anorexia, weight loss, loss of interest).

4 = Sustained depression with vegetative symptoms and suicidal thoughts or intent.

4. Motivation/Initiative

0 = Normal.

1 = Less assertive than usual; more passive.

2 = Loss of initiative or disinterest in elective (nonroutine) activities.

3 = Loss of initiative or disinterest in day to day (routine) activities.

4 = Withdrawn, complete loss of motivation.

II. ACTIVITIES OF DAILY LIVING (for both "on" and "off")

5. Speech

0 = Normal.

1 = Mildly affected. No difficulty being understood.

2 = Moderately affected. Sometimes asked to repeat statements.

3 = Severely affected. Frequently asked to repeat statements.

4 = Unintelligible most of the time.

6. Salivation

0 = Normal.

1 = Slight but definite excess of saliva in mouth; may have nighttime drooling.

2 = Moderately excessive saliva; may have minimal drooling.

3 = Marked excess of saliva with some drooling.

4 = Marked drooling, requires constant tissue or handkerchief.

7. Swallowing

0 = Normal.

1 = Rare choking.

2 = Occasional choking.

3 = Requires soft food.

4 = Requires NG tube or gastrostomy feeding.

8. Handwriting

0 = Normal.

1 = Slightly slow or small.

2 = Moderately slow or small; all words are legible.

3 = Severely affected; not all words are legible.

4 = The majority of words are not legible.

9. Cutting food and handling utensils

0 = Normal.

1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed.

2 = Can cut most foods, although clumsy and slow; some help needed.

3 = Food must be cut by someone, but can still feed slowly.

4 = Needs to be fed.

10. Dressing

0 = Normal.

1 = Somewhat slow, but no help needed.

2 = Occasional assistance with buttoning, getting arms in sleeves.

3 = Considerable help required, but can do some things alone.

4 = Helpless.

11. Hygiene

0 = Normal.

1 = Somewhat slow, but no help needed.

2 = Needs help to shower or bathe; or very slow in hygienic care.

3 = Requires assistance for washing, brushing teeth, combing hair, going to bathroom.

4 = Foley catheter or other mechanical aids.

12. Turning in bed and adjusting bed clothes

0 = Normal.

1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed.

2 = Can turn alone or adjust sheets, but with great difficulty.

3 = Can initiate, but not turn or adjust sheets alone.

4 = Helpless.

1. **Falling** (unrelated to freezing)

0 = None.

1 = Rare falling.

2 = Occasionally falls, less than once per day.

3 = Falls an average of once daily.

4 = Falls more than once daily.

2. **Freezing when walking**

0 = None.

1 = Rare freezing when walking; may have start hesitation.

2 = Occasional freezing when walking.

3 = Frequent freezing. Occasionally falls from freezing.

4 = Frequent falls from freezing.

15. Walking

0 = Normal.

1 = Mild difficulty. May not swing arms or may tend to drag leg.

2 = Moderate difficulty, but requires little or no assistance.

3 = Severe disturbance of walking, requiring assistance.

4 = Cannot walk at all, even with assistance.

16. Tremor (Symptomatic complaint of tremor in any part of body.)

0 = Absent.

1 = Slight and infrequently present.

2 = Moderate; bothersome to patient.

3 = Severe; interferes with many activities.

4 = Marked; interferes with most activities.

17. Sensory complaints related to parkinsonism

0 = None.

1 = Occasionally has numbness, tingling, or mild aching.

2 = Frequently has numbness, tingling, or aching; not distressing.

3 = Frequent painful sensations.

4 = Excruciating pain.

III. MOTOR EXAMINATION

18. Speech

0 = Normal.

1 = Slight loss of expression, diction and/or volume.

2 = Monotone, slurred but understandable; moderately impaired.

3 = Marked impairment, difficult to understand.

4 = Unintelligible.

19. Facial Expression

0 = Normal.

1 = Minimal hypomimia, could be normal "Poker Face".

2 = Slight but definitely abnormal diminution of facial expression.

3 = Moderate hypomimia; lips parted some of the time.

4 = Masked or fixed facies with severe or complete loss of facial expression;

lips parted 1/4 inch or more.

1. Tremor at rest (head, upper and lower extremities)

0 = Absent.

1 = Slight and infrequently present.

2 = Mild in amplitude and persistent. Or moderate in amplitude, but only intermittently present.

3 = Moderate in amplitude and present most of the time.

4 = Marked in amplitude and present most of the time.

2. Action or Postural Tremor of hands

0 = Absent.

1 = Slight; present with action.

2 = Moderate in amplitude, present with action.

3 = Moderate in amplitude with posture holding as well as action.

4 = Marked in amplitude; interferes with feeding.

1. Rigidity (Judged on passive movement of major joints with patient relaxed in sitting position.

Cogwheeling to be ignored.)

0 = Absent.

1 = Slight or detectable only when activated by mirror or other movements.

2 = Mild to moderate.

3 = Marked, but full range of motion easily achieved.

4 = Severe, range of motion achieved with difficulty.

2. Finger Taps (Patient taps thumb with index finger in rapid succession.)

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

3. Hand Movements (Patient opens and closes hands in rapid succession.) 0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

4. **Rapid Alternating Movements of Hands** (Pronation-supination movements of hands, vertically and horizontally, with as large an amplitude as possible, both hands simultaneously.)
0 = Normal.
1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.
2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.
3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.
4 = Can barely perform the task.

5. **Leg Agility** (Patient taps heel on the ground in rapid succession picking up entire leg. Amplitude should be at least 3 inches.)
0 = Normal.
1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.
2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.
3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.
4 = Can barely perform the task.

6. **Arising from Chair**

(Patient attempts to rise from a straightbacked chair, with arms folded across chest.)

- 0 = Normal.
1 = Slow; or may need more than one attempt.
2 = Pushes self up from arms of seat.
3 = Tends to fall back and may have to try more than one time, but can get up without help.
4 = Unable to arise without help.

28. **Posture**

- 0 = Normal erect.
1 = Not quite erect, slightly stooped posture; could be normal for older person.
2 = Moderately stooped posture, definitely abnormal; can be slightly leaning to one side.
3 = Severely stooped posture with kyphosis; can be moderately leaning to one side.
4 = Marked flexion with extreme abnormality of posture.

29. **Gait**

- 0 = Normal.
1 = Walks slowly, may shuffle with short steps, but no festination (hastening steps) or propulsion.
2 = Walks with difficulty, but requires little or no assistance; may have some festination, short steps, or propulsion.
3 = Severe disturbance of gait, requiring assistance.
4 = Cannot walk at all, even with assistance.

1. **Postural Stability** (Response to sudden, strong posterior displacement produced by pull on shoulders while patient erect with eyes open and feet slightly apart. Patient is prepared.) 0 = Normal.
1 = Retropulsion, but recovers unaided.
2 = Absence of postural response; would fall if not caught by examiner.

- 3 = Very unstable, tends to lose balance spontaneously.
- 4 = Unable to stand without assistance.

2. **Body Bradykinesia and Hypokinesia** (Combining slowness, hesitancy, decreased armswing, small amplitude, and poverty of movement in general.)

0 = None.

1 = Minimal slowness, giving movement a deliberate character; could be normal for some persons. Possibly reduced amplitude.

2 = Mild degree of slowness and poverty of movement which is definitely abnormal. Alternatively, some reduced amplitude.

3 = Moderate slowness, poverty or small amplitude of movement.

4 = Marked slowness, poverty or small amplitude of movement.

IV COMPLICATIONS OF THERAPY In the past week)

A. DYSKINESIAS

32. Duration: What proportion of the waking day are dyskinesias present?

(Historical information.)

0 = None.

1 = 1-25% of day.

2 = 26-50% of day.

3 = 51-75% of day.

4 = 76-100% of day.

33. Disability: How disabling are the dyskinesias?

(Historical information; may be modified by office examination.)

0 = Not disabling.

1 = Mildly disabling.

2 = Moderately disabling.

3 = Severely disabling.

4 = Completely disabled.

34. Painful Dyskinesias: How painful are the dyskinesias?

0 = No painful dyskinesias.

1 = Slight.

2 = Moderate.

3 = Severe.

4 = Marked.

35. Presence of Early Morning Dystonia (Historical information.)

0 = No

1 = Yes

B. CLINICAL FLUCTUATIONS

36. Are "off" periods predictable?

0 = No

1 = Yes

37. Are "off" periods unpredictable?

0 = No

1 = Yes

38. Do "off" periods come on suddenly, within a few seconds?

0 = No

1 = Yes

39. What proportion of the waking day is the patient "off" on average?

0 = None

1 = 1-25% of day.

2 = 26-50% of day.

3 = 51-75% of day.

4 = 76-100% of day.

C. OTHER COMPLICATIONS

40. Does the patient have anorexia, nausea, or vomiting?

0 = No

1 = Yes

41. Any sleep disturbances, such as insomnia or hypersomnolence?

0 = No

1 = Yes

42. Does the patient have symptomatic orthostasis?

(Record the patient's blood pressure, height and weight on the scoring form)

0 = No

1 = Yes