

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie
Klinik für Neurologie – Funktionsbereich Neuroonkologie
Direktor: Prof. Dr. Helmuth Steinmetz

**Hippocampusmorphometrie bei Patienten mit idiopathischem
Parkinson-Syndrom und kognitiver Beeinträchtigung**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Melina Lucie Francesca Lehnerer
aus München

Frankfurt am Main, 2016

Dekan: Prof. Dr. Josef Pfeilschifter
Referent: Prof. Dr. Rüdiger Hilker-Roggendorf
Korreferent: Prof. Dr. Horst-Werner Korf

Tag der mündlichen Prüfung: 03.02.2017

In Liebe meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
1. Einleitung	7
1.1 Thema der Dissertation	7
1.2 Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS).....	9
1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie des IPS	9
1.2.2 Pathophysiologie des IPS.....	9
1.2.3 Diagnose und Symptome des IPS	10
1.2.4 Therapie des IPS	11
1.2.5 Verlauf des IPS	12
1.3 Idiopathisches Parkinsonsyndrom und Kognition	15
1.3.1 Kognitive Symptomatik bei MCI und Parkinsondemenz	15
1.3.2 Diagnosekriterien von MCI und Parkinsondemenz.....	17
1.3.3 Epidemiologie	18
1.3.4 Pathogenese.....	18
1.3.5 Risikofaktoren.....	21
1.3.6 Differentialdiagnosen.....	22
1.3.7 Therapie	23
1.4 Die Magnetresonanztomographie (MRT).....	24
1.5 Fragestellungen der Arbeit.....	27
2. Patienten und Methoden.....	29
2.1 Patientenkollektiv	29
2.1.1 Rekrutierung, Einschluss- und Ausschlusskriterien	29
2.1.2 Gruppeneinteilung nach Diagnosekriterien	29
2.1.3 Weitere Parameter.....	30
2.2 Neurologische und neuropsychiatrische Untersuchungen	30
2.2.1 Hoehn und Yahr (H&Y)	31
2.2.2 Minimal Mental State Examination (MMSE).....	31
2.2.3 Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)	31
2.2.4 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)	32
2.2.5 Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT).....	33
2.2.6 Brief Test of Attention (BTA)	33
2.2.7 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-Plus)	34
2.2.8 Modified Card Sorting Test (MCST).....	35

2.2.9	Leistungsprüfsystem 50+ (LPS 50+)	36
2.2.10	Übersicht der durchgeführten klinischen und Kognitionstests	37
2.3	Übersicht über die Auswertung der Daten	38
2.4	Bildgebung des Kopfes: MRT	39
2.4.1	Aufnahmen.....	39
2.4.2	Datennachverarbeitung	39
2.4.3	Analyse der Bilddaten.....	39
2.4.4	Hirnvolumetrie mit Freesurfer	39
3.	Ergebnisse	46
3.1	Auswahl der MRT-Daten.....	46
3.2	Demographische Daten	47
3.3	Ergebnisse der Neuropsychologischen Testungen.....	48
3.4	Ergebnisse der MR-Volumetrie mittels Freesurfer	50
3.5	Korrelation zwischen Neuropsychologie und Hirnvolumina	56
3.5.1	Einfache Korrelation zwischen Hirnvolumina und Neuropsychologie ..	56
3.5.2	Lineare Regressionsanalyse von Hirnvolumen und Neuropsychologie .	60
3.5.3	Lineare Regressionsanalyse der Determinanten von Hirnvolumina.....	64
4.	Diskussion.....	65
4.1	Atrophiemuster der Parkinsondemenz und ihrer klinischen Vorstufen	66
4.1.1	Volumenveränderungen der grauen Substanz	66
4.1.2	Veränderungen der Ventrikelvolumina.....	67
4.1.3	Veränderungen der weißen Substanz.....	68
4.1.4	Volumenreduktion der Hippocampi	70
4.1.5	Determinanten der Hirnvolumina als Risikofaktor der Demenz- entwicklung.....	75
4.2	Neuropsychologie bei Parkinsonpatienten.....	77
4.2.1	Neuropsychologische Charakterisierung der Parkinsonpatienten	77
3.2.2	Repräsentation neuropsychologischer Prozesse in umschriebenen Hirnstrukturen	79
4.3	Kritische Bewertung der Arbeit	83
5.	Zusammenfassung.....	86
Summary		87
6.	Anhang	90
6.1	Abkürzungsverzeichnis	90
6.2	Abbildungsverzeichnis.....	92
6.3	Tabellenverzeichnis	93

6.4	Diagnosekriterien	95
6.4.1	Diagnosekriterien des IPS nach den „United Kingdom Parkinson’s Disease Society brain bank diagnostic criteria for Parkinson’s disease“	95
6.4.2	Diagnosekriterien des amnestischen MCI nach Petersen	97
6.4.3	Diagnosekriterien des PD-MCI nach der Movement Disorder Society Task Force.....	98
6.4.4	Diagnosekriterien der Parkinsondemenz nach der Movement Disorder Society Task Force.....	99
6.5	Neuropsychologische Testungen	101
6.5.1	Hoehn und Yahr	101
6.5.2	Mini Mental Status Examination (MMSE).....	102
6.5.3	Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS)	103
6.5.4	Modified Card Sorting Test (MCST).....	107
6.5.5	Leistungsprüfsystem 50+ (LPS 50+)	108
6.6	Beispiele der konstruktiven Praxis bei kognitiv eingeschränkten Parkinsonpatienten	109
	Literaturverzeichnis	112
	Lebenslauf	123
	Schriftliche Erklärung.....	124

1. Einleitung

1.1 Thema der Dissertation

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) wurde durch James Parkinson im Jahr 1817¹ vornehmlich als neurologische Bewegungsstörung beschrieben. Durch die Verdienste umfassender Forschung und klinischer Diagnostik der letzten Jahrzehnte wird das IPS heute als Syndrom aufgefasst, das neben motorischen auch durch neuropsychiatrische, vegetative und sensible Symptome charakterisiert ist. Eines dieser sogenannten „nicht-motorischen Symptome“ bildet die (milde) kognitive Beeinträchtigung, die jeden vierten nicht-dementen Parkinsonpatienten betrifft² und die im oft langjährigen Krankheitsverlauf in eine Parkinsondemenz münden kann, an der 8 Jahre nach Krankheitsbeginn bis zu 78% der Parkinsonpatienten leiden.³ Durch die steigende Lebenserwartung der Patienten und die besseren Therapieoptionen der motorischen Komponente eines IPS finden derzeit gerade die nicht-motorischen Symptome sowohl in der Forschung als auch der Klinik zunehmend stärkere Beachtung.

Die motorische Symptomatik des IPS wird vorrangig durch die Degeneration dopaminerger Neuronen in bestimmten Strukturen des Hirnstamms hervorgerufen.⁴ Die Entwicklung kognitiver Symptome ist komplexer und umfasst vermutlich neben der (genannten) dopaminergen Degeneration die Beeinträchtigung weiterer Neurotransmitter sowie degenerative Prozesse an anderer Stelle des ZNS.⁵ Insbesondere die Atrophie von frontalem, parietalem und (medio-)temporalem Cortex scheint mit der Parkinsondemenz assoziiert.⁶⁻⁸ Auch gleichzeitig auftretende histopathologische Prozesse, die für die Alzheimer-Demenz charakteristisch sind, werden diskutiert.⁹

Der Hippocampus, eine Struktur des Mediotemporallappens, leistet einen bedeutenden Beitrag zum deklarativen räumlichen Gedächtnis und zum Arbeitsgedächtnis sowie zur Verarbeitung von Emotionen, sodass er beim normalen Altern, aber auch vielen Erkrankungen, eine wichtige Rolle einnimmt.¹⁰⁻¹² Vor allem bei der Alzheimer-Demenz ist der Hippocampus eine sehr früh von der Atrophie betroffene Struktur.¹³ In den letzten Jahren mehren sich die Hinweise, dass dies auch bei der Parkinsondemenz der Fall ist.¹⁴⁻¹⁶ Aus diesem Grund wird im Folgenden ein besonderes Augenmerk auf diese Struktur gelegt.

Die vorliegende Studie setzt sich mit der Fragestellung auseinander, ob und inwiefern sich Parkinsonpatienten mit unterschiedlich ausgeprägten kognitiven Einschränkungen in den Volumina ausgewählter Hirnstrukturen – darunter die corticale graue und weiße

Substanz, der Hippocampus und die Hirnventrikel – sowie in den neuropsychologischen Domänen Gedächtnis, Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit, Sprache und visuell-räumliche Funktionen unterscheiden. Außerdem wird untersucht, ob zwischen den Hirnvolumina und dem Grad der kognitiven Einschränkung ein Zusammenhang besteht. Hierzu werden Parkinsonpatienten ohne Demenz (PD), Parkinsonpatienten mit milder kognitiver Beeinträchtigung (PD-MCI) und Patienten mit Parkinsondemenz (PDD) neuropsychologisch untersucht und magnetresonanztomographische Aufnahmen des Gehirns erstellt. Die mit einem automatisierten Messprogramm ermittelten Hirnvolumina werden in Korrelation zu Testungen des Gedächtnisses, der Exekutive und Aufmerksamkeit, der Sprache und visuell-räumlicher Funktionen gesetzt.

Die Arbeit gliedert sich wie folgt: Zum besseren Verständnis der kognitiven Symptomatik werden im ersten Kapitel die nicht-kognitiven Symptome des IPS charakterisiert sowie der aktuelle Wissensstand über Kognition beim IPS wiedergegeben. Anschließend werden die technischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie und Methoden zur Auswertung struktureller MRT-Bilder erläutert. Darauf aufbauend wird die Fragestellung konkretisiert, bevor im zweiten Teil der Arbeit die Vorstellung des Studiendesigns, die Präsentation der Ergebnisse und im letzten Teil die Diskussion erfolgen.

1.2 Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS)

1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie des IPS

In Europa sind ca. 100-250 von 100.000 Einwohnern am idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS) erkrankt und jährlich kommen etwa 10-20 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner hinzu.¹⁷ Jenseits des 65. Lebensjahres steigen Prävalenz und Inzidenz an, weshalb das IPS als Erkrankung des höheren Lebensalters gilt.^{17,18} Männer erkranken etwa doppelt so häufig wie Frauen und sind bei Erkrankungsbeginn etwas jünger als Frauen.¹⁹

Im Gegensatz zu den sekundären Parkinsonsyndromen, wie beispielsweise dem arzneimittelinduzierten Parkinson-Syndrom, ist die dem IPS zugrunde liegende Ätiologie noch nicht hinreichend bekannt.²⁰ Allerdings werden in der Literatur verschiedene Risikofaktoren und Entstehungshypothesen für das IPS beschrieben. Epidemiologischen Daten lassen vermuten, dass ein hohes Lebensalter und das männliche Geschlecht die Entstehung des IPS begünstigen.²¹ Ein kleiner Teil der Fälle, vor allem Erkrankungen mit familiärer Häufung, aber auch Fälle von sporadischem IPS, können durch genetische Variationen hervorgerufen werden.²²⁻²⁶ Vermutlich gibt es auch eine Reihe von Chemikalien, Metallen und Pestiziden, die in ätiologischem Zusammenhang mit dem IPS stehen, allerdings ist die vorliegende Evidenz dieser Hypothese gering.²⁶

Einen protektiven Einfluss scheinen Zigarettenrauchen und Kaffeekonsum, sowie - mit geringerer Evidenzlage - Alkoholkonsum und körperliche Aktivität zu haben.²⁶

1.2.2 Pathophysiologie des IPS

Das IPS zählt zu den neurodegenerativen Erkrankungen, wobei der Verlust der Nervenzellen an verschiedenen Orten des ZNS stattfindet und abhängig von der Lokalisation motorische wie nicht-motorische Symptome hervorruft.

In den betroffenen Neuronengruppen werden Einschlusskörper gefunden, die nach ihrem Erstbeschreiber als Lewy bodies und Lewy neurites bezeichnet werden.²⁷ Sie sind das Resultat von abnormal gefalteten Proteinen, mitochondrialer Dysfunktion, Entzündung und oxidativem Stress und gelten als ein wichtiger Marker der Neurodegeneration.²⁸⁻³⁰ Da α -Synuclein der Hauptbestandteil der Lewy bodies ist, werden Erkrankungen, bei denen Lewy bodies gefunden werden, auch als Synucleinopathien bezeichnet. Hierunter

fallen neben dem IPS und der Parkinsondemenz die Lewy-Body-Demenz und die Multisystematrophie.³¹ Aber auch bei der Alzheimer-Demenz (AD), die nicht zu den α -Synucleinopathien gezählt wird, sowie bei vormals hirngesunden, im höheren Alter Verstorbenen können Lewy bodies gefunden werden.³² Weitere Proteinopathien werden in *Kapitel 1.3.4* vorgestellt.

Die Neurodegeneration, die für die motorischen Symptome verantwortlich ist, findet vorrangig in den subcortical gelegenen Basalganglien, vor allem in der Substantia nigra pars compacta, statt. Die Funktion der Basalganglien, nämlich Initiierung und gleichmäßiges Ausführen der Willkürmotorik, wird dadurch gestört,³³ sodass Bewegungsarmut in Form von Hypo-, Brady- oder Akinese, und Bewegungsstörungen mit pathologisch erhöhter Muskelaktivität wie Rigor oder Tremor resultieren.^{4,33}

Pharmakologisch und therapeutisch entscheidend ist der Mangel des Neurotransmitters Dopamin in seinen unterschiedlichen Projektionen zugunsten eines Überschusses an Acetylcholin und Glutamat.^{5,34} Die Degeneration nigrostriataler Projektionen des Dopamins – also von der Substantia nigra zum Striatum – verursachen vorwiegend die motorischen Symptome, die Degeneration nigrocorticaler Bahnen – von der Substantia nigra zum frontalen Neocortex – steht im Zusammenhang mit nicht-motorischen Symptomen, worauf genauer im *Kapitel 1.3.4* eingegangen wird.

1.2.3 Diagnose und Symptome des IPS

Eine definitive Diagnose des IPS gelingt lediglich anhand des histopathologischen Nachweises von Lewy bodies im Gehirn. Da eine Hirnbiopsie beim lebenden Patienten einen in ethischer Hinsicht inadäquaten diagnostischen Eingriff darstellen würde, ist man auf klinisch erfassbare Kriterien angewiesen.³⁵ Seit der Erstbeschreibung haben sich die Diagnosekriterien des IPS mehrfach gewandelt. Die „United Kingdom Parkinson’s Disease Society brain bank diagnostic criteria for Parkinson’s disease“³⁶ werden aktuell weltweit am häufigsten verwendet. Sie sind im Anhang (*Kapitel 6.1*) zu finden.

Entgegen James Parkinsons ursprünglicher Beschreibung, dass „die Sinnesorgane und der Intellekt unbeschädigt sind“⁴¹ weiß man heute, dass sich das IPS auch in sogenannten nicht-motorischen Symptomen (NMS) manifestiert. Sie können früher als die motorischen Symptome auftreten und werden von den Patienten häufig als belastender empfunden,³⁷ vor allem wenn sie durch gute medikamentöse Kontrolle der motorischen

Symptome in den Vordergrund treten.²⁶ Eine Übersicht über die häufigsten NMS gibt die folgende Tabelle:

Neuropsychiatrische Symptome	
Kognitive Einschränkungen	Angststörungen
Bradyphrenie	Persönlichkeitsveränderungen
Motivationslosigkeit	Optische und akustische Halluzinationen
Depression	
Vegetative Symptome	
Orthostatische Hypotension	Miktionsstörung
Obstipation	Sexuelle Dysfunktion
Seborrhoe	Nächtlicher Speichelfluss
Sensible Symptome	
Hyposmie	Gelenk- und Muskelschmerzen
Dysästhesie	
REM-Schlaf-Verhaltensstörungen	

Tabelle 1: Nicht-motorische Symptome des IPS.^{26,38-40}

1.2.4 Therapie des IPS

Bis heute stehen lediglich symptomatische Therapieansätze des IPS zur Verfügung, die allen voran die motorischen Symptome verbessern. Mit unterschiedlichen Pharmaka, in erster Linie Dopaminagonisten und L-Dopa, wird der relative Dopaminmangel in den Basalganglien ausgeglichen. Ein weiteres etabliertes Verfahren ist die sogenannte Tiefe Hirnstimulation insbesondere des Nucleus subthalamicus (seltener des motorischen Thalamus und des Globus pallidus).³⁸ Sowohl durch medikamentöse als auch neurochirurgische Verfahren werden pathologische Oszillationen innerhalb der Basalganglienschleifen, welche aus dem Ungleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern resultieren und nach aktuellem Kenntnisstand die motorische Symptomatik entscheidend verursachen, gebremst.^{34,38,41} Einen Überblick über etablierte und innovative Therapieansätze verschaffen Stayte et al.⁴²

Konservative aktivierende Verfahren wie Ergotherapie, Physiotherapie, Logopädie, eigenständige Übungen und körperliches Training verbessern den funktionellen Bewegungserhalt bei Parkinsonpatienten und bilden eine weitere wichtige Grundlage der Therapie.^{26,39} Die Therapiemöglichkeiten der nicht-motorischen Symptome werden im *Kapitel 1.3.7* erörtert.

1.2.5 Verlauf des IPS

Braak et al.³² untersuchten Gehirne verstorbener Parkinsonpatienten hinsichtlich der Verteilung von Lewy bodies und setzten die Befunde in den Kontext der Schwere der klinischen Symptomatik der Patienten, gemessen mittels des Hoehn&Yahr Stadiums (H&Y).⁴³ Die Forschergruppe beobachtete, dass die Lewy Bodies in früheren Erkrankungsstadien vornehmlich im Hirnstamm und erst später in höher gelegenen Hirnarealen vorkamen. Sie postulierten daher eine Aszension des Krankheitsprozesses und teilten die Progression der Erkrankung in sechs Stadien ein:

Braak Stadium	Beteiligte Hirnstruktur
I	Bulbus olfactorius, Ncl. olfactorius anterior, Ncl. dorsalis nervi vagi et glossopharyngei
II	Tegmentum pontis: Locus coeruleus, Ncl. reticularis magnocellularis, untere Raphekerne
III	Ncl. pedunculopontinus, Ncl. basalis magnocellularis (Meynert), Substantia nigra pars compacta
IV	Hypothalamus, Thalamus, anteromedialer temporaler Mesocortex
V	Höher gelegene neocorticale Assoziationsareale
VI	Assoziationsfelder, Primärfelder

Tabelle 2: Braak Stadien.³²

In Analogie zu den Stadien kann der klinische Verlauf des IPS folgendermaßen zusammenfasst werden: Durchschnittlich fünf bis sieben Jahre,⁴⁴ teilweise bis zu Jahrzehnte^{42,45} vor der Diagnosestellung machen sich Symptome bemerkbar, die den Strukturen der Braak Stadien 1 und 2 zugeordnet werden können. Zu ihnen zählen ein verminderter Geruchs- und Geschmackssinn, REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, autonome Funktionsstörungen, Hypersalivation, Dysphagie, Obstipation, Depression und Schmerzen.^{40,46-48} Da es sich hierbei nicht um die „klassischen“ motorischen Symptome, die zur Diagnosestellung des IPS nötig sind, handelt und diese außerdem in der älteren Bevölkerung allgemein verbreitet sind, verzögert sich die Diagnosestellung des IPS häufig.⁴⁴

Prämotorische nicht-motorische Symptome	
Hyposmie	Braak Stadium 1: Bulbus olfactorius, Ncl. olfactorius anterior ⁴⁵ 10-fach erhöhtes Risiko, ein IPS zu entwickeln ⁴⁹
Obstipation	Braak Stadium 1: Ncl. dorsalis nervi vagi 2.7-4.5-fach erhöhtes Risiko, ein IPS zu entwickeln ⁴⁹
Depression	Braak Stadium 2: Locus coeruleus, Raphe-Kerne ⁴⁵ 2.4-fach erhöhtes Risiko, ein IPS zu entwickeln ⁴⁹
REM-Schlaf-Verhaltensstörungen	Braak Stadium 2: Locus subcoeruleus, Ncl. pedunculopontinus ⁴⁵ Um 25-40% erhöhtes Risiko, eine Synucleinopathie innerhalb 5 Jahren zu entwickeln ⁴⁹
Übermäßige Tagesmüdigkeit	3.3-fach erhöhtes Risiko, ein IPS zu entwickeln ⁴⁹
Ermüdungserscheinungen	Bei 45% des IPS ein prämotorisches Symptom ⁴⁹
Schmerzen	Um 34% erhöhtes Risiko, ein IPS zu entwickeln ⁴⁹
Erektile Dysfunktion	3.8-fach erhöhtes Risiko, ein IPS zu entwickeln ⁴⁹

Tabelle 3: Prämotorische NMS.^{45,49}

Erst in den Braak-Stadien 3 und 4 treten motorische Symptome auf, die medikamentös für etwa 5-10 Jahre sehr gut kontrolliert werden können.^{20,50} Nach dieser „Honeymoon“-Phase entwickeln sich regelmäßig Medikamentennebenwirkungen wie L-Dopa-induzierte Dyskinesien, motorische Fluktuationen, Orientierungsstörungen und Halluzinationen.^{34,39,41} Durch den Befall neocorticaler Strukturen in den Braak Stadien 5 und 6 treten zusammen mit den unerwünschten Arzneimittelwirkungen auch die NMS mehr in den Vordergrund.^{20,51} Etwa die Hälfte der Patienten weist zu diesem Zeitpunkt klinisch eine Demenz auf.⁵ Die kognitiven Einschränkungen werden durch eine corticale Neurodegeneration und verminderte Aktivierung bestimmter Cortexareale durch subcorticale Strukturen hervorgerufen,⁵ die im *Kapitel 1.3.4* genauer vorgestellt werden. Nach 10-20 Jahren müssen 45% der Parkinsonpatienten in Pflegeheimen versorgt werden,^{39,51} wobei eine Parkinsondemenz ein entscheidender Risiko für die Pflegebedürftigkeit ist.⁹

Durchschnittlich 12,4 Jahre nach Diagnosestellung des IPS versterben die Patienten, Männer durchschnittlich im Alter von 75 Jahren, Frauen im Alter von 78 Jahren. Die Differenz entspricht hierbei der allgemein unterschiedlichen Lebenserwartung der Geschlechter.⁵¹ Die Lebenserwartung bei Parkinsonpatienten mit kognitiver Einschränkung ist geringer als bei solchen ohne kognitive Beeinträchtigung.³

Die motorischen Symptome, die „die Spitze des Eisberges“⁴² des IPS bilden, stehen durch ihre diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten seit James Parkinsons „Essay on the shaking palsy“⁴¹ im Mittelpunkt des Interesses. In den letzten Jahren wird der Fokus jedoch zunehmend auf die NMS gelenkt, da sie therapeutisch bislang weniger gut

kontrolliert werden können,⁵² aber die Lebensqualität der Parkinsonpatienten stark beeinträchtigen.^{40,51-53}

1.3 Idiopathisches Parkinsonsyndrom und Kognition

1.3.1 Kognitive Symptomatik bei MCI und Parkinsondemenz

Der Begriff „Kognition“ umfasst verschiedene Hirnfunktionen, unter anderem Konzentration, Lernen, Erinnern, Wortfindung, Sprachverständnis, Lesen, Schreiben, Rechnen und räumliche Orientierung.⁵⁴ Beim IPS sind hauptsächlich fünf Bereiche betroffen: die Merkfähigkeit (auch Gedächtnisfunktion, „memory“) und die sogenannten nicht-amnestischen Bereiche Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, visuell-räumliche Funktion und Sprache.^{55,56}

Eine Einschränkung der Merkfähigkeit ist bei IPS-Patienten am häufigsten zu finden,⁵⁷ sie ist jedoch in der Regel nicht so deutlich ausgeprägt wie bei der Alzheimer-Demenz (AD), wo der Verlust der Gedächtnisfunktion im Vordergrund steht. Das Langzeitgedächtnis, das bei AD sehr früh betroffen ist,⁵⁴ sowie das Merken und das Abrufen gelernter Information sind bei Parkinsondemenz eher spät beeinträchtigt.⁵⁸ Parkinsonpatienten haben zwar Schwierigkeiten beim Erlernen neuer Inhalte und dem Wiedererkennen zuvor gelernter Informationen, diese Defizite sind in der Regel aber nicht so stark ausgeprägt wie bei der AD.⁹ Außerdem sind Schwierigkeiten beim Abrufen von Gedächtnisinhalten möglicherweise auch die Folge gestörter Exekutivfunktionen. Während Patienten mit einer Alzheimer-Demenz neue Informationen nicht abspeichern können,⁵⁹ ist diese Fähigkeit bei Parkinsonpatienten weitgehend intakt, sie haben eher Schwierigkeiten, an die Informationen zu gelangen.⁹ Durch Hinweise oder einen Fingerzeig kann der Gedächtnisinhalt dann oft doch wiedergegeben werden, was für eine Zugriff- und gegen eine Speicherproblematik des Gedächtnisinhalts spricht.^{57,60}

Exekutive Dysfunktionen machen sich, neben den oben erwähnten Gedächtnisproblemen, vor allem auch in anderen Bereichen bemerkbar. Parkinsonpatienten haben Probleme beim Planen, Organisieren und zielgerichteten Ausführen von Aktionen,⁹ sie weisen zudem oft eine verminderte Aufmerksamkeitsspanne und ein schlechteres Arbeitsgedächtnis auf.⁵⁹ Das Arbeitsgedächtnis ist einer der am frühesten betroffenen Bereiche und spiegelt sich in dem Symptom der sogenannten Bradyphrenie wieder.⁵⁸ Die Aufmerksamkeit unterliegt starken Fluktuationen,⁹ was vor allem für die Lewy-Body-Demenz charakteristisch ist.⁵⁴ Aufmerksamkeitsdefizite können sich negativ auf die anderen neuropsychologischen Domänen auswirken, sodass „die kognitiven Störungen mit einer einmaligen Durchführung einfacher, globaler Screeningverfahren [...] in der

Regel nicht erkannt werden.“⁶¹ Insgesamt prägt die Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen die kognitiven Symptome beim IPS am deutlichsten.^{9,59,61}

Die visuell-räumlichen Funktionen sind komplex und beinhalten motorische und kognitive Fähigkeiten wie die Wahrnehmung (Visuoperzeption) und die Verarbeitung visueller Reize. Letztere erfordert semantische Prozesse, also die Auseinandersetzung mit der Bedeutung einer Information, unter Einbindung des visuellen Gedächtnisses sowie der Exekutivfunktionen. Im Gegensatz zur Visuoperzeption scheinen die nachfolgenden Verarbeitungsprozesse bei Parkinsonpatienten nicht intakt zu sein, da sie durch dopaminerge Mechanismen in den Basalganglien, im Neostriatum und im Temporallappen unterhalten werden. Defizitäre semantische Prozesse, visuelle Gedächtnisstörungen und Exekutivfunktionen sind daher hauptsächlich für die visuell-räumliche Dysfunktion beim IPS verantwortlich.^{9,57,62} Die Schwierigkeiten, die Parkinsonpatienten beispielsweise beim Abzeichnen sich zwei überschneidender Fünfecke bzw. Rechtecke oder eines Würfels aufweisen, sind in *Kapitel 6.6* des Anhangs veranschaulicht.

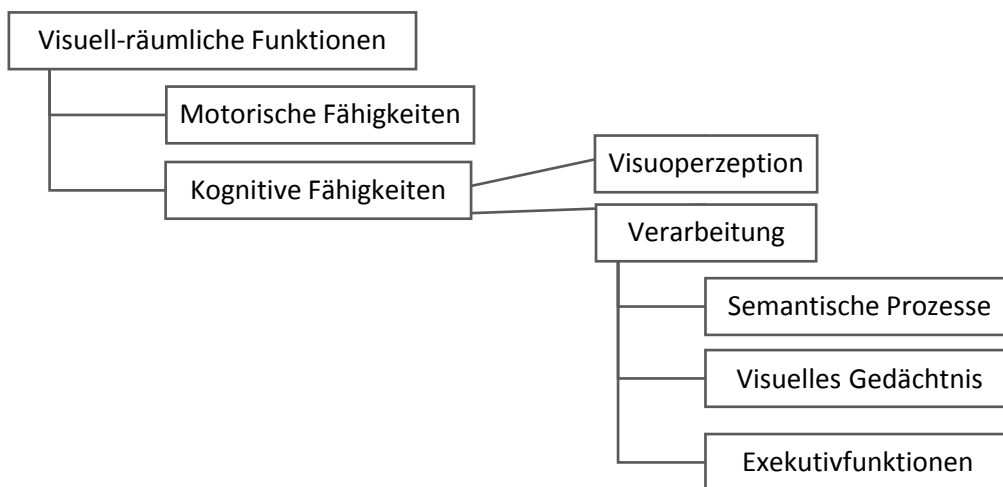


Abbildung 1: Aufgliederung der visuell-räumlichen Funktionen in die einzelnen kognitiven Bereiche.

Sprachliche Probleme sind bei Parkinsondemenz in der Regel weniger ausgeprägt als bei AD und äußern sich in verringerter verbaler Flüssigkeit und Schwierigkeiten, Dinge zu benennen.⁹ Die kategorische Wortflüssigkeit, beispielsweise das Produzieren von Wörtern mit demselben Anfangsbuchstaben, ist dabei mehr betroffen als die semantische, bei der Begriffe mit gleicher Bedeutung, zum Beispiel Tiere oder Kleidungsstücke, genannt werden sollen.^{62,63} Man geht davon aus, dass die sprachlichen Probleme auf einem dysfunktionalen Arbeitsgedächtnis basieren, da die Sprachzentren beim IPS nicht

betroffen sind, sondern vielmehr die „phonologische“ Schleife zwischen präfrontalem Cortex und den Basalganglien.⁶²

1.3.2 Diagnosekriterien von MCI und Parkinsondemenz

Eine „kognitive Beeinträchtigung“ umfasst im Allgemeinen die beiden Krankheitsbilder leichte kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI) und Demenz. Treten MCI oder Demenz frühestens ein Jahr nach der Diagnose eine IPS auf, spricht man von MCI bei idiopathischem Parkinsonsyndrom (PD-MCI) und Demenz bei idiopathischem Parkinsonsyndrom bzw. Parkinsondemenz (PDD).^{57,64}

Unabhängig von seiner Ursache wird als MCI das Krankheitsstadium zwischen „normaler“ Altersvergesslichkeit und tatsächlicher Demenz angesehen. Es stellt das zum frühestmöglichen Zeitpunkt erkennbare Stadium der Parkinsondemenz dar⁵⁸ und manifestiert sich in mehr als einer der fünf oben genannten Domänen.⁵⁵ In der Regel wird die kognitive Beeinträchtigung von einer dem Patienten nahestehenden Person zuerst bemerkt und kann mithilfe neuropsychologischer Testungen objektiviert werden. Die Beeinträchtigungen dürfen jedoch per definitionem nicht so schwerwiegend sein, dass sie die Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken.^{56,64}

Im Jahr 2012 veröffentlichte die Movement Disorder Society Task Force⁶⁴ auf das PD-MCI zugeschnittene Diagnosekriterien, die in der Literatur bereits Verwendung finden. Sie beinhalten die wichtigsten, soeben schon angeführten Charakteristika eines MCI, weitere sind den Diagnosekriterien in den *Kapiteln 6.4.2* und *6.4.3* des Anhangs zu entnehmen.

Die gängigen Diagnosekriterien der Parkinsondemenz wurden ebenfalls von der Movement Disorder Society Task Force definiert.⁵⁷ Danach muss sich die Parkinsondemenz im Rahmen eines IPS, frühestens ein Jahr nach Diagnosestellung, in mehr als einer der oben genannten kognitiven Domänen manifestieren. Die kognitive Beeinträchtigung muss die Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken, wobei diese Defizite nicht auf motorische oder autonome Störungen des IPS zurückzuführen sein dürfen. Die vollständigen Diagnosekriterien der Parkinsondemenz sind im *Kapitel 6.4.4* aufgeführt.

1.3.3 Epidemiologie

Durchschnittlich etwa 26% der nicht-dementen Parkinsonpatienten haben ein MCI, wobei der Anteil bei unbehandelten Patienten 19% beträgt, bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien 39%.² Am häufigsten ist die Merkfähigkeit eingeschränkt (13²-15%⁶⁵), am zweithäufigsten visuell-räumliche Funktionen (11²-13%⁶⁵), gefolgt von Aufmerksamkeit (12%⁶⁵), Exekutivfunktionen (13%⁶⁵) und in seltenen Fällen der Sprache (5%⁶⁵).

Eine Demenz unter Parkinsonpatienten kommt sechsmal häufiger vor als in der Normalbevölkerung.⁹ Somit leiden möglicherweise bis zu 40% aller Parkinsonpatienten an einer Demenz,⁶⁶ wobei Lebensalter und Dauer der Erkrankung eine wichtige Rolle spielen.⁹ So stieg in einer Untersuchung die Prävalenz von 28% 5 Jahren nach Studienbeginn auf 48% nach 15 Jahren und auf 83% nach 20 Jahren an. Insgesamt entwickelten 75% der Parkinsonpatienten vor ihrem Tod eine Demenz.⁶⁶ In ersten epidemiologischen Studien, wie sie im Review von Emre et al.⁹ zusammengefasst sind, lagen die Inzidenzen bei 30%, diese Zahlen wurden nach heutigem Kenntnisstand stark nach oben korrigiert. Vom Diagnosezeitpunkt eines IPS bis zum Auftreten einer Parkinsondemenz vergehen durchschnittlich 10 Jahre.⁵¹ Über die Ausprägung der Störungen in den unterschiedlichen kognitiven Domänen bei der Parkinsondemenz gibt es keine vollständigen Zahlen, jedoch berichten 67% aller Parkinsonpatienten über Gedächtniseinschränkungen und 29% der dementen Parkinsonpatienten über Fluktuationen in der Aufmerksamkeit.⁵⁷

1.3.4 Pathogenese

Dem aktuellen Wissensstand zufolge werden drei Prozesse für das Entstehen der Parkinsondemenz verantwortlich gemacht: subcorticale Neurodegeneration, limbische und/ oder corticale Atrophie sowie eine gleichzeitig auftretende Alzheimer-Pathologie.^{5,9,67} Alle drei Mechanismen werden durch neurodegenerative Prozesse hervorgerufen, sodass auch die Parkinsondemenz, wie das IPS (vgl. *Kapitel 1.2.2*) und die am häufigsten⁶⁸ auftretende Alzheimer-Demenz (AD), zu den neurodegenerativen Erkrankungen gezählt wird.

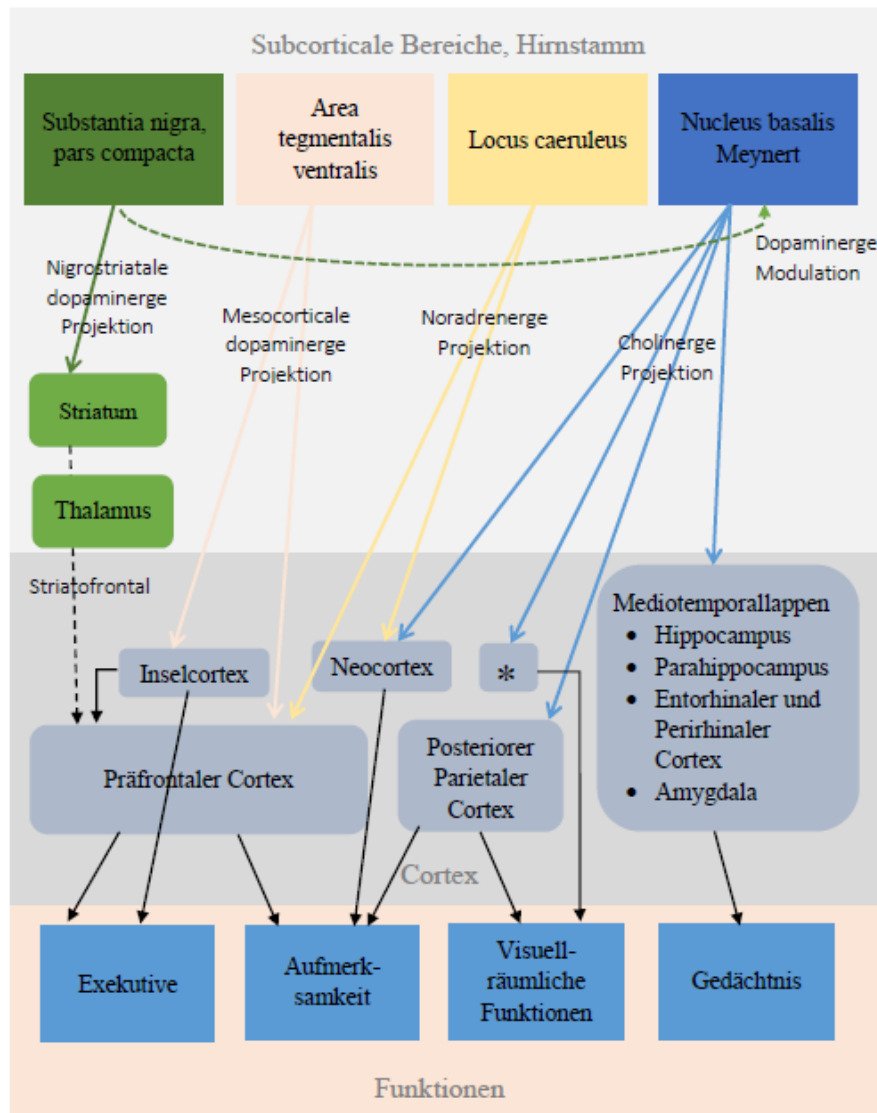


Abbildung 2: Neuronales Netzwerk der Parkinsondemenz. Angelehnt an Gratwicke et al.⁵ *Lobulus parietalis superior, Gyrus occipitalis superior, Lobulus parietalis inferior, Cuneus Gyrus lingualis, Gyrus occipitalis medialis, Parahippocampus, Gyrus fusiformis

Die subcorticale Neurodegeneration betrifft die Substantia nigra, Area tegmentalis ventralis, Locus caeruleus und Nucleus basalis Meynert (vgl. *Abbildung 2*). Die Abnahme der nigrostriatalen dopaminergen Projektion führt nicht nur zur motorischen Symptomatik (vgl. *Kapitel 1.2.2*), sondern auch zur Abnahme striatofrontaler Verbindungen und damit zur Beeinträchtigung exekutiver Funktionen.⁵ Dopaminvermittelte mesocorticale Verknüpfungen – genauer von der Area tegmentalis ventralis im Mesencephalon zum insulären und frontalen Cortex – vermitteln ebenfalls Exekutivfunktionen und sind bei der Parkinsondemenz degeneriert.^{5,60} Der Dopaminverlust in Striatum und Mesencephalon steht auch im Zusammenhang mit verminderter Aktivität cholinergischer Zellen im Nucleus basalis Meynert,⁶⁹ teilweise scheinen dopaminerge Neuronen die Aktivität der cholinergischen Zellen direkt zu

modulieren.⁷⁰ Unabhängig von dopaminergen Einflüssen degeneriert der Nucleus basalis Meynert (NBM) beim IPS ebenfalls. Dieses trifft insbesondere bei der Entwicklung einer Parkinsondemenz zu,⁷¹ sodass die zahlreiche Projektionen des NBM in verschiedene corticale Bereiche (vgl. *Abbildung 2*) abnehmen und infolgedessen Beeinträchtigungen von Aufmerksamkeit, visuell-räumlichen Funktionen und Gedächtnisleistung hervorgerufen werden.^{5,9,72,73}

Die (neo-) corticalen Lewy bodies sind in bestimmten Bereichen vermehrt aufzufinden, sodass die damit einhergehende Atrophie des Cortex unterschiedlich stark ausgeprägt ist.³² Hierfür besonders anfällige Strukturen sind der Frontal- und Temporallappen, der Parietal- und Okzipitallappen sowie der Mediotemporallappen (siehe *Abbildung 2*), hier insbesondere der Hippocampus (Hc). Infolgedessen erweitern sich vorzugsweise der dritte Ventrikel und die Vorderhörner der Seitenventrikel.⁶⁻⁸

Histopathologisch können sich neben den Lewy bodies auch Proteinablagerungen, allen voran β -Amyloid und Protein Tau, finden, die eigentlich für andere Demenzen wie die Alzheimer-Demenz, die Corticobasale Degeneration und die Progressive supranukleäre Paralyse, charakteristisch sind.^{29,74} Die Überlappung der Histopathologie bei den verschiedenen Proteinopathien des Gehirns ist in *Abbildung 3* dargestellt. Bei PDD findet man Amyloid-Plaques, allerdings in nicht so großer Anzahl und mit anderem Verteilungsmuster als bei der AD.⁷¹ Beim Parkinsonpatienten sind β -Amyloid-Ablagerungen im Entorhinalen Cortex, im Hippocampus und im temporalen Cortex zu beobachten.⁷¹ Sie scheinen die Bildung von Lewy Bodies zu begünstigen²⁹ und die Entwicklung kognitiver Symptome wahrscheinlicher zu machen,⁹ die Studienlage ist diesbezüglich allerdings nicht eindeutig.

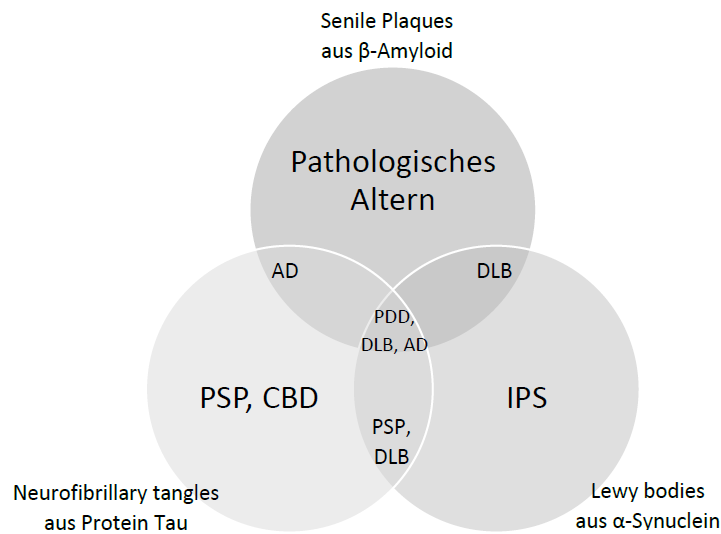


Abbildung 3: Modell von Überschneidungen der Proteinopathien nach Jellinger et al.²⁹ | AD= Alzheimer-Demenz, CBD= Corticobasale Degeneration, DLB= Lewy-Body-Demenz, IPS= idiopathisches Parkinsonsyndrom, PDD= Parkinsondemenz, PSP= Progressive supranukleäre Paralyse

Zahlreiche MRT-Studien unterstreichen die zentrale Rolle, die der Hippocampus innerhalb der oben diskutierten möglichen Pathomechanismen der Parkinson-Demenz einnimmt. Bereits bei kognitiv unbeeinträchtigten Parkinsonpatienten, die sich in frühen Krankheitsstadien befinden und noch nicht medikamentös behandelt wurden, ist der Hippocampus atrophiert.⁷⁵ Die Atrophie des Hippocampus ist bei Patienten mit PD-MCI stärker ausgeprägt als bei anderen Formen von MCI⁷. Sowohl die Dichte von Lewy bodies im Hippocampus als auch sein Volumen korrelieren mit der kognitiven Performance.^{76,77} Tam et al. ziehen aus ihrer Studie sogar den Schluss, dass eine Atrophie des Hippocampus in Verbindung mit kognitiven Symptomen als prognostischer Marker für die Entwicklung einer PDD verwendet werden können.⁷⁸ Auch eine weitere Studie ergab Hinweise darauf, dass das reduzierte Hippocampusvolumen ein Prädiktor für eine progressive kognitive Verschlechterung ist.⁷⁹

1.3.5 Risikofaktoren

Patienten mit bestimmten Genmutationen von α -Synuclein und der Glucocerebrosidase sowie mit Vorhandensein des Apolipoprotein- ϵ 4-Allels haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, ein kognitives Defizit bei IPS zu entwickeln.⁸⁰ Weitere Risikofaktoren sind das Auftreten visueller Halluzinationen, ein Alter über 60 Jahre, das männliche Geschlecht, ein niedriger Bildungsstand, schwere motorische Symptome zu

Erkrankungsbeginn, der akinetisch-rigide Krankheitstyp, REM-Schlaf-Störungen, eine mittlere bis schwere Tagesschläfrigkeit, posturale Instabilität sowie Depressionen.^{9,21,66,74,77,81}

Den wichtigsten Risikofaktor für die PDD bildet das PD-MCI.⁷³ 60% der Patienten mit PD-MCI entwickeln innerhalb von vier Jahren eine Demenz, während dieses dagegen bei nur 20% der kognitiv unauffälligen Parkinsonpatienten der Fall ist.⁶⁶

1.3.6 Differentialdiagnosen

Die beiden bedeutendsten Differentialdiagnosen zur PDD bilden die Lewy-Body-Demenz (DLB) und die Demenz vom Alzheimer Typ (AD).

Hinsichtlich des Auftretens von Lewy Bodies und der Symptomatik überschneiden sich DLB und PDD stark und sind im Vollbild pathologisch und klinisch kaum voneinander zu trennen.⁶¹ Daher ist die Unterscheidung der beiden Erkrankungen, die man auch als „Lewy body diseases“ zusammenfasst, oftmals nur schwer möglich.^{72,82} Das wichtigste und oft einzige Unterscheidungskriterium zwischen DLB und PDD stellt der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Auftreten von motorischer und kognitiver Symptomatik dar. Während die PDD im Rahmen eines vorbestehenden IPS mit etabliertem typischem motorischem Defizit auftritt (vgl. *Kapitel 1.3.1*), werden die kognitiven Symptome bei der DLB vor oder zeitgleich mit dem Auftreten des motorischen Parkinson-Syndroms manifest. Klinisch präsentiert sich die DLB mit ausgeprägt fluktuierender kognitiver Leistung, Aufmerksamkeit und Vigilanz und wiederkehrenden visuellen Halluzinationen. Die motorischen Parkinsonsymptome sind dabei unterschiedlich stark ausgeprägt.^{9,82,83} Auch die PDD und AD zeigen histopathologische Überschneidungen, einige Patienten mit PDD erfüllen post mortem sogar die histopathologischen Kriterien einer AD.⁸⁴ Klinisch stehen bei der AD eine beeinträchtigte Merkfähigkeit und sprachliche Probleme wie Wortfindungsstörungen, ein vermindertes Sprachverständnis und Echolalie im Vordergrund und die Symptome sind stärker ausgeprägt als bei einer PDD. Im Verlauf kommen vermehrt psychiatrische Phänomene hinzu, darunter depressive Episoden, Wahnideen, Halluzinationen und Affektlabilität. Andere Symptome, vor allem Aufmerksamkeitsdefizite und Gedächtnisstörungen, fluktuieren weniger stark als bei der PDD. Die motorischen Symptome eines IPS liegen in der Regel nicht vor.^{9,54,57,80}

1.3.7 Therapie

Bei der PDD gibt es weder beeinflussbare Risikofaktoren noch andere primärpräventive Maßnahmen, die die komplexe und multifaktorielle Neurodegeneration verhindern können. Die Therapie von PD-MCI und PDD beruht, wie auch bei anderen Demenzen, auf mehreren Pfeilern: der medikamentösen Therapie, einer Milieu-, Psycho- und Soziotherapie, der Einbindung von Angehörigen und Pflegekräften und einer allgemeinen guten medizinischen Versorgung der Betroffenen.⁸³

Die konventionelle Parkinsontherapie mittels Dopaminsubstitution hat in der Regel keinen so deutlich positiven Einfluss auf die NMS wie auf die motorischen Symptome,^{60,80} da die NMS nicht nur aus einem dopaminergen, sondern auch aus der Dysfunktion anderer Neurotransmitter resultieren^{9,73} (vgl. *Kapitel 1.3.4*). Aus diesem Grund sind aber Medikamente, die an diesen Transmittersystemen ansetzen, erfolgversprechend. Der Acetylcholinesterase-Inhibitor Rivastigmin kompensiert das cholinerge Defizit, der NMDA-Antagonist Memantine vermindert den glutamatergen Überschuss. Diese beiden Antidementiva werden bereits bei der AD eingesetzt, bei der PDD verbessern vor allem Acetylcholinesterase-Inhibitoren die kognitiven Leistungen und fördern die Aktivitäten im täglichen Leben.^{83,85-87}

Über weitere Therapiemöglichkeiten der PDD bietet die folgende Tabelle einen Überblick:

Syndrom	Nichtmedikamentös	Medikamentös
Basisfunktionen	Prothetische Umgebung, Stützung erhaltener Funktionen, Kontinenztraining, Ernährung	Medikamentöse Interventionen kritisch prüfen (z.B. Elektrolyte, Schilddrüsenfunktion, Blutdruck, Zuckerstoffwechsel)
Kognition	Alltagstraining, Realitätsorientierungstraining	Antidementiva
Depression	Stützend: Erinnerungstherapie, Selbsterhaltungstherapie	Antidepressiva
Paranoid	Stabilisierende Milieuthherapie, Eindeutigkeit	Neuroleptika
Unruhe	Tagesstrukturierung, basale Stimulation, Validation, Psychoedukation der Pflegenden	Neuroleptika, Carbamazepin
Angst	Verhaltenstherapie, Eindeutigkeit in der Kommunikation, Orientierungshilfen	Neuroleptika, SSRI
Schlaf-Wach-Rhythmus	Tagesstrukturierung, Lichtregie, Aktivitätsförderung	Clomethiazol, Melatonin

Tabelle 4: Zielsyndrome und Interventionsstrategien (aus Förstl⁸³).

1.4 Die Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein nicht-invasives, bildgebendes Verfahren, das durch das Phänomen der kernmagnetischen Resonanz und dessen digitale Weiterverarbeitung, Visualisierung und Analyse ermöglicht wird. Die physikalischen Grundlagen der MRT sind unter anderem in den Veröffentlichungen von Longmore et al.⁸⁸, Galloway et al.⁸⁹ und Weishaupt et al.⁹⁰ dargestellt. Es werden verschiedene Bildkontraste generiert, wodurch unterschiedliche Gewebe dargestellt werden können. Die Messung feiner Signale und die hoch technisierte Weiterverarbeitung machen hohe Auflösungen möglich. Die MRT zeichnet sich durch eine gute Darstellung von Weichteilen und durch das Fehlen von Knochenartefakten aus. Die Methode wird daher insbesondere zur Darstellung des zentralen Nervensystems (ZNS) an der Schädelbasis und im Spinalkanal bevorzugt eingesetzt. Aufgrund des guten Weichteilkontrasts sind pathologische Veränderungen der Hirnsubstanz wie Atrophien, Volumenverschiebungen des Liquorraums, vaskuläre Läsionen oder Hirntumor in der Regel gut zu erkennen. Aus diesem Grund hat die cerebrale MRT seit den 1980er Jahren stetig an Bedeutung zugenommen und ist mittlerweile ein fester Bestandteil der modernen klinischen Neurologie und Neuroradiologie.^{22,90-92}

Neben der konventionellen strukturellen Bildgebung, die beispielsweise zum Ausschluss symptomatischer Parkinsonsyndrome in der klinischen Routine zum Einsatz kommt,⁹² eröffnet der Einsatz spezieller MR-Sequenzen eine Vielzahl weiterer Analysemöglichkeiten im Bereich der Neurowissenschaften. Es gibt verschiedene MR-Verfahren, durch welche sich verschiedene biophysikalische Aspekte von Hirngewebe mit variierender Genauigkeit darstellen lassen, beispielsweise Perfusions- und Diffusionsbildgebung, funktionelle MRT, MR-Relaxometrie und suszeptibilitätsgewichtete Bilder (SWI).^{90,93} Im Folgenden soll auf die sogenannte Hirnmorphometrie mittels MRT eingegangen werden.⁹² „Morphometrie befasst sich ganz allgemein mit der Charakterisierung von Objekten durch Maßzahlen [und zielt] in der Neurobiologie auf die quantitative Beschreibung von Hirnstrukturen aus der tomographischen Bildgebung durch Größe, Intensität, Form- und Texturparameter ab.“⁹⁴ Wird dabei das Volumen einer Hirnstruktur erfasst, so spricht man von Volumetrie. Die Morphometrie ermöglicht es, subtile Veränderungen dieses Volumens zu erkennen und somit über die Pathogenese und Progression neurodegenerativer Erkrankungen Auskunft zu geben. „Morphometrie verspricht damit neue Ansätze zur ‘In-vivo-Charakterisierung’

neurologischer und psychiatrischer Krankheitsbilder in großen Patientenkollektiven.“⁹⁴ So wird sie bereits bei Alzheimer Demenz, Multipler Sklerose, fokaler Epilepsie, Amyotropher Lateralsklerose und vielen anderen neurologischen und psychiatrischen Krankheitsbildern eingesetzt.^{92,95}

Grundlage der Morpho- und Volumetrie bildet heute in der überwiegenden Zahl der Fälle⁹⁶ die Segmentierung von MRT-Bildern in Bereiche ähnlicher Eigenschaften. Die Unterteilung kann sich zum Beispiel an der Intensität des Bildkontrastes orientieren, sodass im Fall der craniellen MRT zunächst drei Gewebekompartimente, nämlich weiße Substanz (WM), graue Substanz (GM) und Liquor cerebrospinalis (CSF), unterschieden werden können. Das Resultat ist ein aus den drei Geweben zusammengesetztes Schnittbild (vgl. *Abbildung 4*) mit Abbildung der Grenzen zwischen den drei Strukturen (vgl. *Abbildung 8* in *Kapitel 2.4.4*).⁹⁷ Im Allgemeinen wird die Segmentierung manuell, semi-automatisiert oder vollautomatisiert durchgeführt.

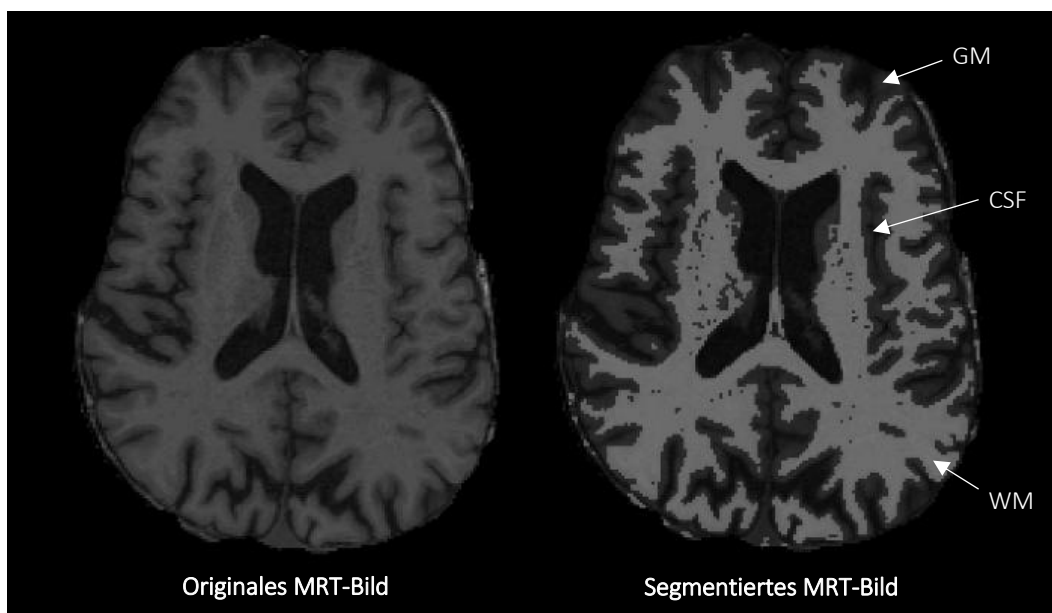


Abbildung 4: Beispiel einer MRT-Segmentierung in die drei Gewebe weiße Substanz (white matter, WM), graue Substanz (grey matter, GM) und Liquor cerebrospinalis (cerebrospinal fluid, CSF). Links das originale MRT-Bild, rechts das segmentierte MRT-Bild. Quelle: Eigene Daten.

Der manuellen Segmentation sind kleinere Strukturen wie der Hippocampus oder andere limbische Strukturen vorenthalten, da hiermit die genauesten Ergebnisse erzielt werden.^{95,98,99} Schnittbild für Schnittbild werden die Strukturen entweder zweidimensional mit Diametern markiert oder dreidimensional mit „regions of interest (ROI)“ umfahren.⁹² Ein Nachteil der manuellen Methode ist, dass die Hirnstruktur meist nur in einer Ebene kongruent segmentiert wird, nicht aber in den anderen beiden Ebenen,

sodass im dreidimensionalen Bild unregelmäßige „Höcker“ entstehen.^{97,100} Außerdem setzt die manuelle Segmentierung eine entsprechende anatomische Expertise des Analysten voraus, ist schlechter reproduzierbar und subjektiven Einflüssen und somit potenziellen Fehlerquellen unterworfen.^{97,100} Beispielsweise präferieren Analysten beim Bearbeiten der Bilder nicht selten eine Hirnseite, sodass die andere Seite weniger akkurat gemessen wird und die Hirnstrukturen seitendifferent ausgewertet werden. Dieses Phänomen könnte umgangen werden, indem das MR-Bild vor der Bearbeitung so gedreht wird, dass es immer auf derselben Seite des Monitors erscheint.⁹⁸

Daher sollte die manuelle Segmentation der MRT-Bilder immer durch zwei unabhängige Analysten und unabhängig von der Fragestellung erfolgen.⁹⁸ Mit der technischen Weiterentwicklung und der höheren Auflösung der MRT wird die Schichtdicke eines MRT-Schnittbildes immer geringer und infolgedessen steigt die Anzahl der zu segmentierenden Bilder. Zudem liegen immer zahlreichere und größere Hirnstrukturen mit ihren Beziehungen untereinander im Interesse der Wissenschaft. Aus diesen Gründen finden die automatisierten Segmentierungsverfahren zunehmend Anwendung.^{95,98}

Inzwischen gibt es viele Programme, die alle nötigen Segmentationsschritte automatisiert vollziehen. Eine Übersicht über manuelle, semi- und vollautomatisierte Programme bietet die Publikation von Giorgio et al.⁹² Eine vollautomatisierte Methode wird im *Kapitel 2.4.4* genauer vorgestellt.

1.5 Fragestellungen der Arbeit

Mithilfe der MRT ist es möglich, in vivo Aufnahmen des Gehirns anzufertigen und pathologische Veränderungen zu detektieren. Insbesondere atrophische Muster, wie man sie bei neurodegenerativen Erkrankungen wie dem IPS, MCI oder der PDD vorfindet, können mit der MRT visualisiert und mittels quantitativer Verfahren wie der Morphometrie analysiert werden.

Die Forschung der letzten Jahrzehnte bietet zahlreiche Anhaltspunkte, dass die kognitiven Symptome des IPS durch subcorticale und corticale Pathologien hervorgerufen werden (vgl. *Kapitel 1.3.4*). Diese degenerativen Veränderungen wurden in Studien mit MR-Volumetrie bestätigt. Hierbei wiesen kognitiv unbeeinträchtigte Patienten gegenüber Kontrollen parietale und temporale Volumenminderungen auf.^{101,102} Auch Patienten mit PD-MCI hatten verminderte Cortexdicken im Temporallappen,^{103,104} was auch im Zusammenhang mit einer Verschlechterung der Exekutivfunktionen stand.¹⁰⁴ Der Hippocampus von kognitiv unbeeinträchtigten Parkinsonpatienten hatte bereits ein geringeres Volumen als von gesunden Kontrollen.^{14,16} Des Weiteren erwies sich in einer anderen Studie ein niedriges Hippocampusvolumen als Prädiktor der kognitiven Verschlechterung.⁷⁹ Auch Patienten mit Parkinsondemenz haben einen kleineren Hippocampus als kognitiv unbeeinträchtigte Parkinsonpatienten.¹⁰⁵ Es gibt insgesamt nur wenige Studien, die Parkinsonpatienten unterschiedlicher kognitiver Beeinträchtigung miteinander vergleichen und nicht mit gesunden Kontrollen.^{79,106,107} Gerade solche Vergleiche eignen sich allerdings sehr gut, Veränderungen aufzudecken, die für die kognitive Verschlechterung unabhängig von IPS-spezifischen Pathologien hervorgerufen werden.

Histopathologisch gibt es Überschneidungen zwischen Alzheimer- und Parkinsondemenz (vgl. *Kapitel 1.3.4*), in der klinischen Präsentation unterscheiden sich die beiden jedoch (vgl. *Kapitel 1.3.1* und *1.3.6*). Die verfügbare Datenlage hinsichtlich des MCI beider Demenzformen ist jedoch geringer. Insofern ist die neuropsychologische Charakterisierung von Parkinsonpatienten mit MCI weiterhin ein wichtiges neurowissenschaftliches Arbeitsfeld.

Im Rahmen der Arbeit sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Mithilfe automatisierter MR-Morphometrie können zuverlässig und valide Hirnvolumina der grauen und weißen Substanz, des Liquor cerebrospinalis und der

Hippocampi bei Parkinsonpatienten gemessen werden. Unterscheiden sich die Volumina dieser Strukturen zwischen Parkinsonpatienten ohne kognitive Beeinträchtigung, mit MCI und mit Parkinson-Demenz (PDD)?

2. Wie schneiden Parkinsonpatienten ohne kognitive Beeinträchtigung, mit MCI und mit Demenz bei neuropsychologischen Untersuchungen ab, die das Gedächtnis, Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit, visuell-räumliche Funktionen und die Sprache testen? Gibt es hierbei statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen?
3. Korrelieren die Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen mit den Volumina der unter 1. genannten Hirnstrukturen? Gibt es einen Zusammenhang zwischen Hirnatrophie und funktionellen Einschränkungen?
4. Wie können die gewonnen Ergebnisse in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext eingebettet und innerhalb dessen interpretiert werden?

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Rekrutierung, Einschluss- und Ausschlusskriterien

Im Zentrum der Neurologie der J.W. Goethe Universitätsklinik Frankfurt am Main konnten Patienten zur Teilnahme an der DEMPARK-Studie¹⁰⁸, einer multizentrischen longitudinalen Studie zur Parkinsondemenz, gewonnen werden. Hierbei wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen 45 und 80 Jahren alt waren, ein IPS nach den Diagnosekriterien der UK Brain Bank Criteria³⁶ (vgl. *Kapitel 1.2.3* sowie *Kapitel 6.4.1*) aufwiesen, und von denen ein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie sowie zusätzlich eine Einverständniserklärung zur kranialen MRT-Bildgebung vorlagen. Eine MRT wurde beim Vorliegen von Kontraindikationen nicht durchgeführt.

Ausschlusskriterien waren atypische Parkinsonsyndrome (Multisystematrophie, Progressive supranukleäre Blickparese, Corticobasale Degeneration), DLB nach McKeith,⁸² andere Ursachen der Demenz (u.a. AD, Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, vaskuläre Demenz, frontotemporale Demenz), das Vorliegen einer Schwangerschaft und nicht einwilligungsfähige Patienten.

Das positive zentrale Ethikvotum für die DEMPARK-Studie wurde im März 2009 von der Ethikkommission der Philipps Universität Marburg (Votum Nr. 178/07) erteilt. Im April 2009 wurde das DEMPARK-Subprojekt „Bildgebung“ von der Ethikkommission der Goethe Universität Frankfurt (Votum Nr. 118/09) genehmigt.

Von November 2011 bis Februar 2012 wurden insgesamt 67 Personen in Frankfurt in die Studie aufgenommen. Die Daten wurden pseudonymisiert erhoben und weiterverarbeitet.

2.1.2 Gruppeneinteilung nach Diagnosekriterien

Die Patienten wurden nach folgenden Kriterien in drei Gruppen eingeteilt:

Kognitiv unbeeinträchtigte Parkinson-Patienten (PD):

Hierzu zählten Patienten, die mindestens 28 von 30 Punkten im MMSE (vgl. *Kapitel 2.2.2* und *6.5.2*) und mindestens 18 von 30 Punkten im PANDA (vgl. *Kapitel 2.2.3*) erzielten. Anamnestisch durfte keine Einschränkung im alltäglichen Leben (Activities of daily living, ADL) vorliegen, die auf eine neuropsychologische Beeinträchtigung zurückzuführen war.

Parkinson-Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (PD-MCI):

Grundlage für die Einteilung der Patienten zur Gruppe PD-MCI bildeten die Kriterien des MCI nach Petersen⁵⁶ (vgl. *Kapitel 1.3.1* und *6.4.2*). Es wurden außerdem die Charakteristika der kognitiven Symptome berücksichtigt, die in einer strukturierten Anamnese zur differentialdiagnostischen Abgrenzung erhoben wurden. Darunter fielen ein schleichender Beginn der kognitiven Beschwerden, ihr Auftreten mindestens ein Jahr nach Beginn der motorischen Symptomatik, ein stetiger Verlauf, eine fehlende Beeinträchtigung von ADL, die Frage nach visuellen oder akustischen (medikamenteninduzierten) Halluzinationen und anderen psychiatrischen Symptomen. Das MCI musste durch mindestens einen neuropsychologischen Test, der den betroffenen Bereich widerspiegelt (mit einem z-Wert $\leq -1,5$), bestätigt werden.

Patienten mit Parkinson-Demenz (PDD):

Die Klassifikation als PDD richtete sich nach den Diagnosekriterien der Movement Disorder Society Task Force⁵⁷ (vgl. *Kapitel 1.3.1* und *6.4.4*). Anamnestisch durften kognitive Beschwerden, welche die Alltagsaktivitäten (ADL) signifikant einschränkten, frühestens ein Jahr nach Beginn der motorischen Parkinsonsymptome mit schleichendem Beginn und langsamer Progression auftreten. Die Einschränkung musste sich auf mindestens zwei von fünf kognitiven Domänen (Gedächtnis, Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, visuell-räumliche Funktion, Sprache) beziehen und durfte nicht auf motorische Symptome zurückzuführen sein. Die kognitive Beeinträchtigung musste durch mindestens einen neuropsychologischen Test für den betroffenen Bereich (mit einem z-Wert $\leq -1,5$) objektiviert werden.

2.1.3 Weitere Parameter

Des Weiteren wurden Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer, und die Anzahl der Ausbildungsjahre, im Folgenden als Ausbildungsdauer bezeichnet, erhoben.

2.2 Neurologische und neuropsychiatrische Untersuchungen

Besonderer Wert wurde auf eine standardisierte Untersuchungsabfolge in fester Reihenfolge gelegt.

2.2.1 Hoehn und Yahr (H&Y)

Anhand der Skala nach Hoehn und Yahr⁴³ (H&Y) erfolgte eine Stadieneinteilung des IPS. Sie orientiert sich am Schweregrad der motorischen Symptome. Insgesamt werden fünf Stadien unterschieden. Die Einteilungskriterien befinden sich im Anhang (*Kapitel 6.5.1*).

2.2.2 Minimal Mental State Examination (MMSE)

Der MMSE ist ein wenige Minuten in Anspruch nehmender Screening-Test, der Aufschluss über den kognitiven Status des Patienten gibt. Der Interviewer testet in Form von Fragen, Lese- und Schreibaufgaben die Domänen Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit und Sprache. Außerdem wird die visuell-räumliche Konstruktion durch das Abzeichnen zweier Fünfecke, die sich zu einem Viereck überschneiden, analysiert. Pro richtiger Antwort erhält der Proband einen Punkt, wobei maximal 30 Punkte erreicht werden können.¹⁰⁹ Abhängig von Alter und Bildungsgrad werden Grenzwerte für eine Demenz von 24 oder 26 Punkten empfohlen, sie sind aber nicht einheitlich.¹¹⁰ In der klinischen Praxis hat sich die Einteilung nach Zaudig⁸³ durchgesetzt, bei dem eine normale kognitive Funktion bei 29 und 30 Punkten, ein MCI bei 23-28 Punkten und eine Demenz bei weniger als 23 Punkten vorliegt.⁸³ (Siehe Anhang *Kapitel 6.5.2* und *Kapitel 6.6*) Weitere Einteilungen sind in folgender Tabelle dargestellt:

Kognitiver Status	Zaudig 1995 ⁸³	Mungas 1991 ¹¹¹	Tombaugh 1992 ¹¹²
Kognitiv nicht beeinträchtigt	30-29	30-27	30-24
MCI	28-23	26-25	23-18
Leichte Demenz	22-0	24-19	17-0
Mittelschwere Demenz		18-10	
Schwere Demenz		9-0	

Tabelle 5: Unterschiedliche Einteilungen des MMSE.

2.2.3 Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)

Der PANDA stellt ein Screeninginstrument dar, mit dem sehr sensitiv kognitive Defizite und affektive Störungen bei Parkinsonpatienten erfasst werden können.¹¹³ In der vorliegenden Studie wurden nur die kognitiven Domänen in fünf Einzeltestungen untersucht:

1. Paarassoziationslernen von Wörtern zu Erfassung sprachlicher Fähigkeiten

2. Auflisten alternierender Wörter der Kategorie Tiere und Möbelstücke zur Überprüfung der Exekutivfunktionen
3. Mentales Spiegeln von Figuren als Ausdruck visuell-räumlicher Funktionen
4. Prüfung des Arbeitsgedächtnisses durch Ordnen von Zahlenreihen in aufsteigender Reihenfolge
5. Verzögerte Abfrage der in 1. Genannten Wortpaare zur Erfassung des verbalen Lernens und Gedächtnisses

Die Rohwerte werden nach dem Alter (bis 59 Jahre und ab 60 Jahre) korrigiert. Die korrigierten Rohwerte werden transformiert und addiert, sodass maximal 30 Punkte erreicht werden können. Unter 18 Punkten geht man von einer kognitiven Beeinträchtigung aus, unter 15 Punkten ist das Vorliegen einer Demenz wahrscheinlich.

2.2.4 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Die UPDRS¹¹⁴ wurde 1987 entwickelt, um Behinderungen und Einschränkungen im Rahmen eines IPS einheitlich zu quantifizieren. Zu diesem Zweck wird die UPDRS im klinischen Alltag und in der Forschung weltweit eingesetzt.¹¹⁵

Die Skala gliedert sich in vier Teile, von denen Teil III die Untersuchung der motorischen Symptome beinhaltet. Alle anderen Teile haben die Form eines Interviews oder können dem Probanden als Fragebogen vorgelegt werden. Die Punktergebnisse der 4 Untertests werden zu einer Gesamtscore addiert. Der Gesamtscore liegt zwischen 0 Punkten (= keine Beeinträchtigung) und 199 Punkten (= maximale Beeinträchtigung). Die Skala ist unabhängig vom Geschlecht oder Alter. Es ist bisher noch nicht definiert, welche Punktebereiche ein minimales, mildes, moderates oder schweres Stadium von IPS darstellen. Aus diesem Grund ist die UPDRS kein vergleichbarer Maßstab für die Schwere eines IPS, sie ist jedoch sehr gut dafür geeignet, den intraindividuellen Krankheitsverlauf zu objektivieren. In der Forschung dient sie vor allem dazu, Patientengruppen bezüglich der Ausprägung motorischer und nicht-motorischer Symptome vergleichen zu können.¹¹⁵

In der folgenden Studie wurden die im Anhang aufgeführten UPDRS Teile I, III und IV verwendet. (Siehe Anhang *Kapitel 6.5.3*)

2.2.5 Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)

Der FWIT,¹¹⁶ nach dem Verfasser auch Stroop-Test¹¹⁷ genannt, prüft die selektive Aufmerksamkeit, die Exekutivfunktionen und die Verarbeitungsgeschwindigkeit von optisch-verbale Prozessen.

In den beiden Kontrollbedingungen wird der Proband aufgefordert, eine Liste aus 100 schwarz gedruckten Farbwörtern GRÜN, ROT, BLAU und GELB (Kontrollbedingung Teil 1 vgl. *Abbildung 5*) oder die Farbe von 100 grünen, roten, blauen oder gelben Balken (Kontrollbedingung Teil 2, vgl. *Abbildung 5*) möglichst schnell und fehlerfrei vorzulesen. Danach muss er inkongruente Farbwörter (z.B. das Wort ROT in blauer Farbe gedruckt, vgl. Teil 3 Interferenzbedingung in *Abbildung 5*) benennen. Die dafür benötigten Zeiten werden unter Berücksichtigung des Alters in t-Werte umgewandelt.



















ROT	BLAU	GELB				ROT	BLAU	GELB
GRÜN	GELB	ROT				GRÜN	GELB	ROT
ROT	GELB	GRÜN				ROT	GELB	GRÜN
BLAU	GRÜN	GELB				BLAU	GRÜN	GELB
ROT	GELB	BLAU				ROT	GELB	BLAU
BLAU	ROT	GRÜN				BLAU	ROT	GRÜN

Abbildung 5: Auszug aus dem Stroop-Test, angelehnt an Hilger et al.¹¹⁸ Die korrekten Antworten der Interferenzbedingung (rechts) lauten pro Spalte: gelb- blau- grün- rot- blau- rot // rot- grün- blau- gelb- grün- blau // grün- gelb- rot- blau- rot- gelb

2.2.6 Brief Test of Attention (BTA)

Der BTA¹¹⁹ wird eingesetzt, um Aufmerksamkeitsdefizite zu erkennen. Dem Probanden werden Reihen mit zufällig vermischten Zahlen und Buchstaben vorgelesen, die immer länger werden und maximal 18 Elemente enthalten. Nach jeder Reihe muss der Proband angeben, wie viele Zahlen (bzw. im zweiten Durchgang wie viele Buchstaben) vorgelesen wurden. Bei einer Falschantwort darf die Reihe zwei weitere Mal vorgelesen werden, bei der dritten Falschantwort ist der Test beendet. Der so ermittelte Rohwert wird altersadaptiert in Perzentile und Z-Werte umgerechnet. Mit dem BTA werden die Wahrnehmungsgabe durch die Unterscheidung von Zahlen und Buchstaben und die Konzeption (Auffassungsgabe) durch das Summieren getestet.¹²⁰

2.2.7 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-Plus)

1986 wurde CERAD⁶³ entwickelt, ein Test zur gezielten Erfassung früher Stadien der AD. Die ursprüngliche Version wurde um zwei Untertests zum CERAD-Plus erweitert und erschien 1998 erstmals in deutschsprachiger Fassung.¹²¹ Der CERAD-Plus besteht aus elf Teilen, die unterschiedliche kognitive Domänen prüfen:

1. Verbale Flüssigkeit, Kategorie „Tiere“	Verbale Produktionsfähigkeit, semantisches Gedächtnis, kognitive Flexibilität
2. Boston Naming Test	Wortfindung und -benennung, visuelle Wahrnehmung
3. Mini Mental Status Examination	Orientierung, Konzentrationsfähigkeit, Merkfähigkeit, Sprache, ideatorische und konstruktive Praxis
4. Wortliste Lernen	Unmittelbare Merkfähigkeit und Lernvermögen von nicht assoziiertem verbalen Material
5. Figuren Abzeichnen	Visuell-konstruktive Fähigkeiten
6. Wortliste Abrufen	Verzögerte verbale Merkfähigkeit, freie Reproduktion
7. Wortliste Wiedererkennen	Verzögerte verbale Merkfähigkeit, Rekognition, Differenzierung von Abruf- vs. Speicherdefizite
8. Figuren Abrufen	Verzögerte figurale Merkfähigkeit, freie Reproduktion
9. Trail Making Test A	Psychomotorische Geschwindigkeit
10. Trail Making Test B	Exekutivfunktionen
11. Phonematische Flüssigkeit, Kategorie „S-Wörter“	Verbale Produktionsfähigkeit, formallexikalisches Gedächtnis, „strategieorientierte“ Wortflüssigkeit

Tabelle 6: Untertests des CERAD-Plus¹²¹⁻¹²³

In der vorliegenden Studie wurden folgende Subtests durchgeführt (in Klammern Kurzbezeichnung des Tests):

1. Verbale Flüssigkeit Kategorie Tiere („CERAD Semantisch“)
2. Phonematische Flüssigkeit Kategorie S-Wörter („CERAD Formallexikalisch“)
3. Wortliste Lernen („CERAD Lernen“)
4. Figuren Abzeichnen („CERAD Figuren“)
5. Wortliste Abrufen („CERAD Abruf“ und „CERAD Savings“)
6. Wortliste Wiedererkennen („CERAD Recognition“)

Beim Test „Verbale Flüssigkeit“ werden die Probanden aufgefordert, innerhalb einer Minute so viele verschiedene Tiere wie möglich aufzuzählen. Bei „Phonematische Flüssigkeit“ sind möglichst viele Wörter, die mit dem Buchstaben „S“ beginnen, zu nennen. Die Anzahl der korrekten Antworten geht in die Auswertung ein. Bei „Wortliste

Lernen“ werden dem Probanden dreimal dieselben zehn Wörter vorgelesen und er soll nach jeder Wiederholung so viele Wörter wie möglich frei wiedergeben. Im Test „Figuren Abzeichnen“ muss der Proband einen Kreis, einen Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke und einen dreidimensionalen Würfel abzeichnen. Für die Auswertung müssen bestimmte Kriterien erfüllt werden. Beispiele sind im Anhang *Kapitel 6.6* zu finden. Bei „Wortliste Abrufen“ soll die Versuchsperson möglichst viele der zehn zuvor erlernten Wörter wiedergeben. Die Anzahl der erinnerten Wörter wird in Relation zur Anzahl der Wörter aus dem dritten Durchgang gesetzt und ergibt den Wert für „Savings“ (Speicherfähigkeit). Zuletzt werden dem Proband 20 Wörter gezeigt, unter denen sich auch die 10 Wörter aus „Wortliste Lernen“ befinden. Er soll jeweils bestimmen, ob es sich um ein altes oder neu hinzugekommenes Wort handelt.

Die Rohwerte wurden mithilfe des von der Memory Clinic Basel zur Verfügung gestellten Onlineprogramms (<http://www.memoryclinic.ch/content/blogcategory/11/16/>) ausgewertet. Das Programm errechnet auf das Alter (49-93 Jahre), Geschlecht und die Anzahl der Ausbildungsjahre (7-20 Jahre) korrigierte z-Werte.

2.2.8 Modified Card Sorting Test (MCST)

Der Wisconsin Card Sorting Test¹²⁴ wurde zur Erkennung frontolobärer Dysfunktionen entwickelt, hat aber mittlerweile eine größere Bedeutung in der Erfassung der Exekutivfunktionen.¹²⁵ Seine modifizierte Form (MCST) ist kürzer als das Original und erlaubt mehr Hilfestellungen vonseiten des Prüfers, sodass er vor allem für ältere Probanden in Frage kommt.^{126,127} Der MCST kann manuell mit Karten oder digital am Computer durchgeführt werden. In der vorliegenden Studie wurde mit der computerunterstützten Version gearbeitet und eine einheitliche Instruktion zu dem Test gegeben.

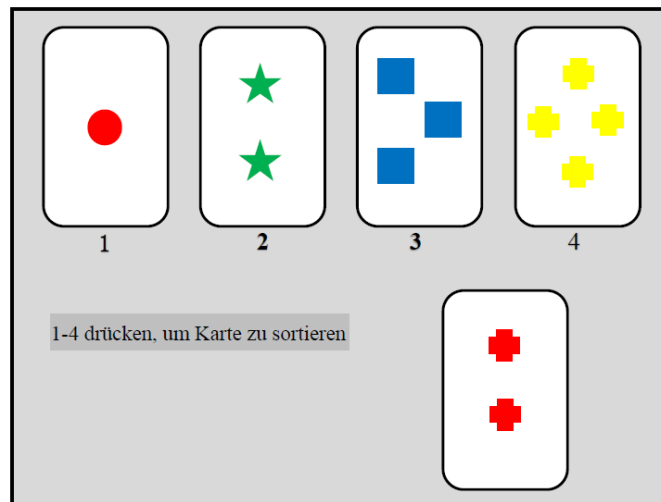


Abbildung 6: Computerunterstützte Version des MCST. Angelehnt an PEBL Website.¹²⁸

Vor dem Proband liegen vier Stapel mit den Karten 1 bis 4, die sich in Form, Anzahl und Farbe der darauf abgebildeten Figuren unterscheiden. Nun werden Karten gezogen und sollen nach einem bestimmten Muster einem der vier Stapel zugeordnet werden. Nach welcher Regel die Zuordnung erfolgt, ist zunächst nicht bekannt, der Proband erhält aber nach der Zuordnung die Rückmeldung, ob diese richtig oder falsch war. Der Proband stellt also Hypothesen einer Zuordnungsregel auf und verifiziert sie über das erhaltene Feedback.¹²⁵ Nach sechs richtig zugeordneten Karten ändert sich die Zuordnungsregel, was dem Probanden mitgeteilt wird. Insgesamt müssen 48 Karten zugeordnet werden. Es werden die korrekt erkannten Kategorien, die nicht-perseverativen Fehler und die Perseverationen gezählt, anhand Alter und Ausbildungsdauer nach Lineweaver¹²⁷ korrigiert und in t-Werte umgewandelt.

Patienten mit einer Störung der Exekutivfunktionen haben eine höhere Rate an Perseverationen, da sie ihre Hypothese nach erhaltenem Feedback schwer verändern können, sowie mehr Fehler insgesamt, da es ihnen schwer fällt, erkannte Regeln beizubehalten.¹²⁵

2.2.9 Leistungsprüfsystem 50+ (LPS 50+)

Das Leistungsprüfsystem wurde 1962 von Wolfgang Horn als Schuleignungstest entworfen und hat sich seitdem zu einem „mehrdimensionalen Intelligenztest [...] vor allem der Berufsdiagnostik“¹²⁹ weiterentwickelt. Es prüft in 15 Subtests die sieben Domänen Sprachverständnis, schlussfolgerndes Denken, Wortflüssigkeit, Gedächtnis,

Raumvorstellung, Auffassungsgeschwindigkeit und Umgang mit Zahlen. Der LPS 50+ ist für Probanden zwischen 50 und 90 Jahren ausgelegt.¹³⁰ Die hier verwendeten Subtests 7 und 9 beanspruchen die visuell-räumlichen Funktionen. Im Subtest 7 sind dem Probanden jeweils fünf um den Mittelpunkt rotierte Zahlen oder Buchstaben gegeben. Eine davon ist spiegelverkehrt und muss vom Proband als solche erkannt werden. Der Test erfordert „die Wahrnehmung räumlicher und geometrischer Beziehungen und deren Manipulation.“¹³¹ Beim Subtest 9 sind verschiedene dreidimensionale geometrische Figuren abgebildet. Nach dreidimensionaler Vorstellung und – bei komplexeren Figuren – imaginärer Rotation der Figuren muss der Proband angeben, wie viele Flächen der abgebildete Körper hat. Dabei steht ihm eine Auswahl von neun Antwortmöglichkeiten zur Verfügung.¹³¹ Die Rohwerte werden abhängig von der Altersklasse (50-69 Jahre und 70-90 Jahre) in t-Werte umrechnet.

2.2.10 Übersicht der durchgeführten klinischen und Kognitionstests

Getesteter Bereich	Untersuchung
Motorische Symptome	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hoehn und Yahr ▪ UPDRS III
Kognitives Screening	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MMSE ▪ PANDA
Gedächtnis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CERAD Lernen ▪ CERAD Abruf ▪ CERAD Savings ▪ CERAD Wiedererkennen
Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stroop-Test ▪ MCST Kategorien ▪ MCST Fehler ▪ MCST Perseverationen ▪ BTA
Sprache	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CERAD Semantische Wörter ▪ CERAD Formallexikalische Wörter
Visuell-räumliche Funktion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CERAD Figuren Abzeichnen ▪ LPS 50+ (7 und 9)

Tabelle 7: Übersicht der durchgeführten klinischen und Kognitionstests

2.3 Übersicht über die Auswertung der Daten

Test	Berücksichtigte Parameter	Angabe in
H&Y	-	Zahlenwert [0-5]
MMSE	-	Zahlenwert [0-30]
PANDA	Alter (bis 59 Jahre und ab 60 Jahre)	Zahlenwert [0-30]
UPDRS	-	Zahlenwert [0-199]
Stroop	Alter (16-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84)	t-Wert
BTA	Alter (17-19, 20-29, 25-34, 30-39, 35-44, 40-49, 45-54, 50-59, 55-64, 60-69, 65-74, 70-79, 75-84)	Perzentile und z-Wert
CERAD	Alter (49-93 Jahre), Geschlecht und Ausbildungsjahre (7-20 Jahre)	z-Wert
MCST	Alter (45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85+), Ausbildungsjahre (6-8, 9-11, 12, 13-15, 16-17, 18+)	t-Wert
LPS 50+	Alter (50-69 Jahre und 70-90 Jahre)	t-Wert

Tabelle 8: Übersicht über die Auswertung der Daten

2.4 Bildgebung des Kopfes: MRT

2.4.1 Aufnahmen

Es wurden T1-gewichtete Datensätze in hoher isotroper Auflösung (1x1x1 mm³) verwendet. Am Uniklinikum Frankfurt erfolgte die Aufnahme von zwei T1-gewichteten Datensätzen auf FLASH-Basis („fast low-angle shot“) an einem 3 Tesla Magnetresonanztomographen (Magnetom Trio, Siemens Medical Solutions, Erlangen) mit folgenden Parametern: 8-Kanal-Spule, TR 7,6 ms, TE 2,4 ms, Flip angle 4° und 18°, Matrixgröße 160 x 224 x 256, Schichtdicke 1mm (z-Richtung).

2.4.2 Datennachverarbeitung

Die quantitativen Datensätze in Frankfurt wurden aus zwei FLASH-Datensätzen berechnet. Die Berechnung der T1-Parameterkarten erfolgte unter Ausnutzung des Kontrastunterschiedes der beiden FLASH-Sequenzen, zudem wurden die Inhomogenitäten des von der Sendespule transmittierten Radiofrequenzfeldes B1 korrigiert. Eine detaillierte Beschreibung des Verfahrens findet sich in der Arbeit von Preibisch et al.¹³² So entstanden räumlich hoch aufgelöste quantitative T1-Datensätze bei kurzer Scandauer.¹³²

2.4.3 Analyse der Bilddaten

Zunächst wurden alle Bilder einer Qualitätskontrolle durch einen neuroradiologisch erfahrenen Kollegen unterzogen und MRT-Bilder mit schlechtem Bildkontrast sowie Bewegungs- und Einfaltungsartefakten (Ohren, Nase) von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Anschließend wurde eine Analyse der Volumina verschiedener Hirnregionen wie dem Hippocampus vorgenommen, welche auf Basis eines vollautomatischen Segmentieralgorithmus¹³³ gewonnen wurden (Freesurfer,¹³⁴ vgl. *Kapitel 2.4.4*).

2.4.4 Hirnvolumetrie mit Freesurfer

Freesurfer¹³⁴ wurde zur vollautomatischen Segmentierung corticaler wie subcorticaler Areale verwendet. Entscheidende Voraussetzung für die Qualität der automatisierten Segmentierung ist ein „preprocessing“,⁹⁷ bei dem zunächst die bei der MRT-Aufnahme

entstandenen Artefakte sowie nicht zur Hirnsubstanz gehöriges Gewebe beseitigt werden. Inhomogenitäten des magnetischen Feldes werden mittels einer Schablone (template) einer „bias field correction“⁹⁷ beseitigt. Anschließend werden die Bilder mit einer rigiden oder einer Affintransformation räumlich normalisiert, sodass sie standardisierte Maße annehmen. Ein häufig und auch bei Freesurfer verwendeter stereotaktischer Standardraum ist der vom Montreal Neurological Institute entwickelte sogenannte „MNI space“.^{101,135}

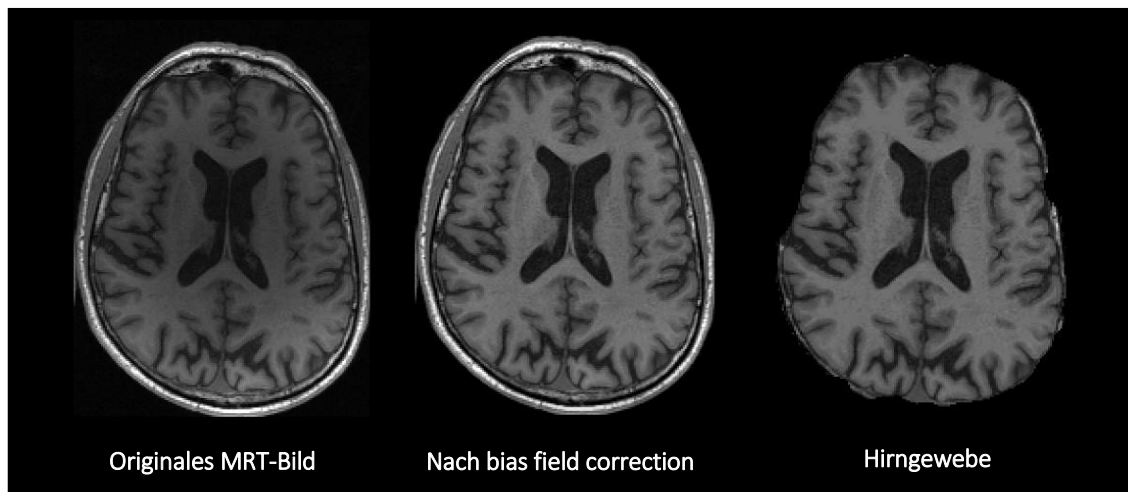


Abbildung 7: Preprocessing des Segmentieralgorithmus: Links: originales MRT-Bild. Mitte: originales MRT-Bild nach dem Ausgleich von Inhomogenitäten durch eine bias field correction. Rechts: räumlich normalisiertes MRT-Bild nach Entfernung von nicht zur Hirnsubstanz gehörigem Gewebe. Quelle: Eigene Daten.

Für die anschließende Segmentation stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, wobei man intensitäts-, atlas- und oberflächen-basierte Verfahren sowie Mischformen der drei Modelle unterscheidet.⁹⁷

Bei der intensitäts-basierten Methode wird jedes Voxel zunächst einer der drei Strukturen GM, WM und CSF zugeteilt, Freesurfer kann weitere 34 Strukturen identifizieren.¹³⁶ Die Zuordnung orientiert sich an einem Wahrscheinlichkeitswert, der aus der Intensität des Voxels, dem Kontrast zur Umgebung und der Lokalisation im Vergleich zu einer a-priori-Wahrscheinlichkeitskarte resultiert.⁹⁷ Bei Freesurfer werden durch diese Methode subcorticale Strukturen segmentiert.¹³⁶

Um atlas-basiert segmentieren zu können, müssen (meist manuell segmentierte) Schablonen einer Vergleichspopulation zur Verfügung stehen, die Auskunft über die Hirnanatomie geben. Das MRT-Bild wird mittels einer Affintransformation diesen Schablonen angepasst und somit die Hirnstrukturen bestimmt. Ist die anatomische

Diskrepanz zwischen MRT-Bild und Schablone zu groß oder ist die Vergleichspopulation nicht adäquat, können ungenaue Ergebnisse resultieren.⁹⁷

Bei der oberflächen-basierten Methode werden in der Regel die Grenze zwischen Pia mater und Liquorraum (pial surface) und die Grenze zwischen grauer und weißer Substanz (white surface) bestimmt (siehe *Abbildung 8*). Dieses geschieht, indem Konturen im zweidimensionalen Raum bzw. Ballons im dreidimensionalen Raum den oben genannten Grenzen angepasst werden. Die Deformierung erfolgt nach geometrischen und physikalischen Gesichtspunkten und orientiert sich sowohl an den Intensitätsgradienten des MRT-Bildes als auch an globalen Informationen über die Verteilung von Regionen im Gehirn.⁹⁷ So kann sie beispielsweise a priori erwartete Formen einer Oberfläche berücksichtigen.¹³⁷ Zur Kalkulation der corticalen Strukturen verwendet Freesurfer die oberflächen-basierte Methode.¹³⁶

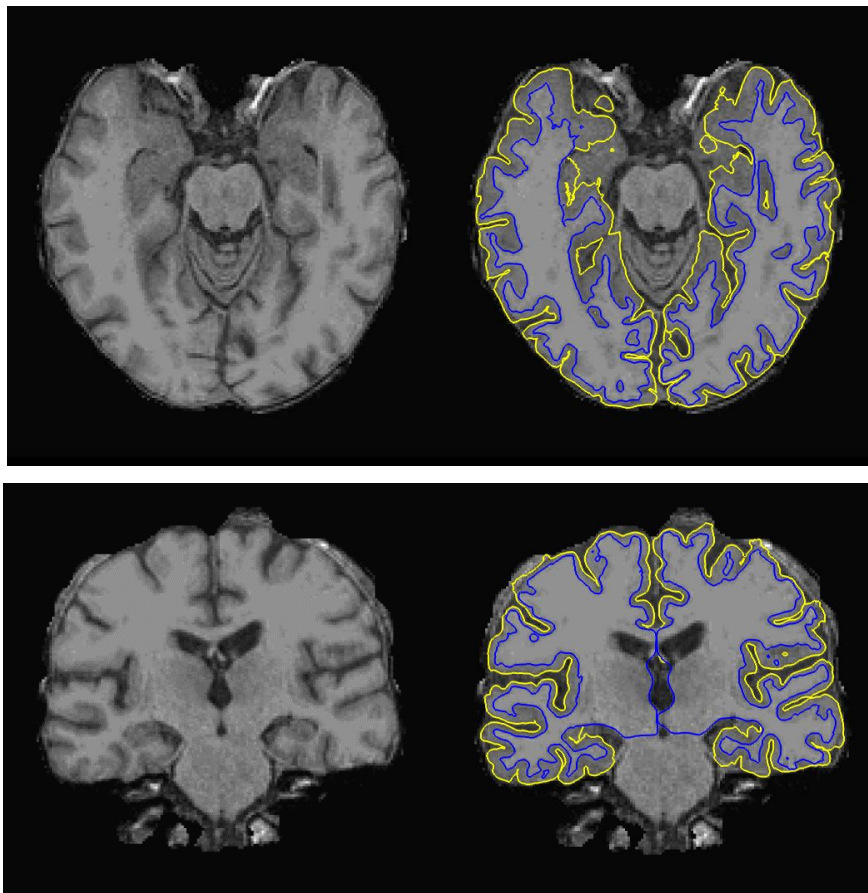


Abbildung 8: Veranschaulichung der oberflächen-basierten automatisierten Segmentierung mit FreeSurfer:¹³⁷ Markierung der pial surface (Grenze zwischen Pia mater und Liquor cerebrospinalis) in Gelb und der white surface (Grenze zwischen grauer und weißer Substanz) in Blau in einem normalisierten craniellen MRT nach Entfernung des Schädelknochens. Quelle: eigene Daten.

Alle drei Methoden der automatisierten Segmentierung liefern die Information über die Zugehörigkeit eines Voxels zu einer Hirnstruktur. Aus den Volumina aller Voxel, die von dem Standardraum der Affintransformation abhängen und in der Regel das Einzelvolumen von 1 mm^3 besitzen, kann das Gesamtvolumen von grauer Substanz, weißer Substanz und Liquor berechnet werden.⁹⁴

Für die Studie wurden das Volumen der gesamten grauen Substanz (definiert als Summe der grauen Substanz der Groß- und Kleinhirnhemisphären sowie der subcorticalen Kernstrukturen), das Volumen der gesamten weißen Substanz, die Größe der Seitenventrikel, des dritten und des vierten Ventrikels sowie der Hippocampi jeder Hemisphäre volumetrisch erfasst.

Die Qualität der Segmentierung ist entscheidend von der Qualität des Ausgangsbildes abhängig und für die korrekte Ermittlung von Volumina intrakranieller Strukturen essentiell. Aufgrund dessen wurde die Qualität der Segmentierung in jedem Fall vor der weiteren Analyse überprüft. Entscheidende Kriterien beinhalteten die Vollständigkeit der Hirnsubstanz ohne Artefakte zur Ermittlung des intracraniellen Volumens (ICV) und eine korrekte Grenze zwischen grauer und weißer Substanz. Besonderes Augenmerk wurde zudem auf die korrekte Abgrenzung des Hippocampus zu benachbarten Hirnstrukturen gelegt, wobei eine Orientierung an den Beschreibungen von Van Leemput et al.¹⁰⁰ erfolgte.

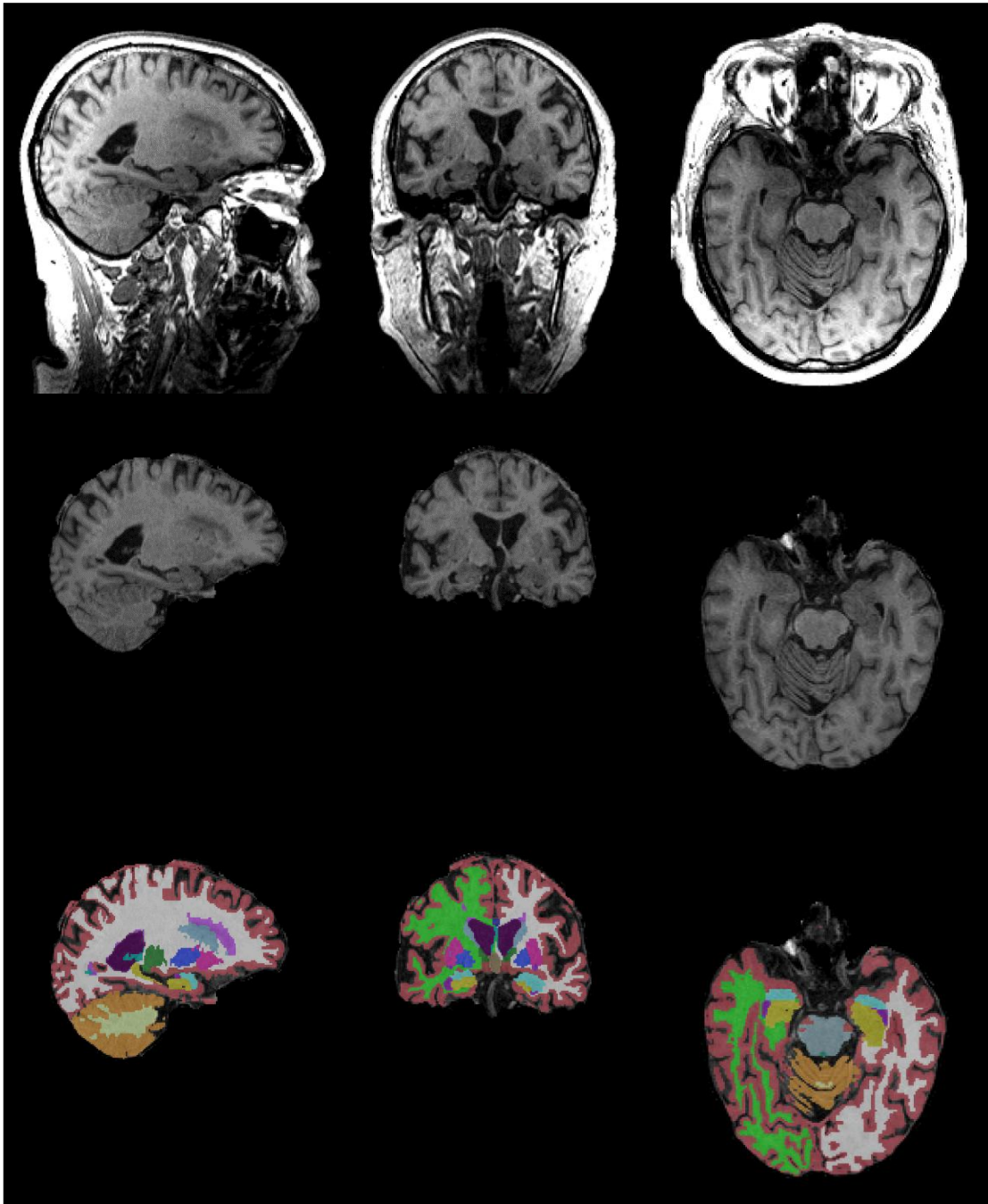


Abbildung 9: Segmentierung der Gehirne mit Freesurfer: Obere Reihe: Originalbilder mit Intensitätsinhomogenitäten von ventral nach dorsal. Mittlere Reihe: Gehirn nach bias field correction, räumlicher Normalisierung und Entfernung von nicht zur Gehirnsubstanz gehörigem Gewebe. Untere Reihe: Segmentierung in corticale graue Substanz (rot), subcorticale graue Substanz (verschiedene Farben: Hippocampus in Gelb, Amygdala in Türkis, Globus pallidus in Dunkelblau, Putamen in Pink) und weiße Substanz (hellgrün in der rechten und weiß in der linken Hemisphäre).

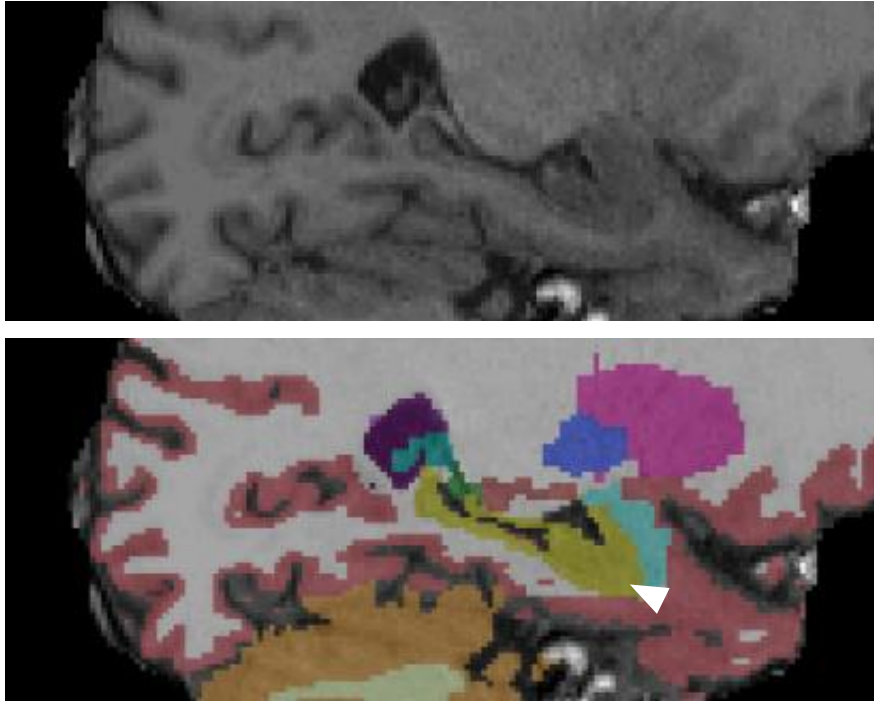


Abbildung 10: Detailaufnahme des Hippocampus in sagittaler Schnittführung. Oben: Darstellung hirneigener Strukturen. Unten: Farbliche Segmentierung der Hirnstrukturen. Der Hippocampus ist gelb und mit weißem Pfeil markiert, Amygdala hellblau, Plexus chorioideus türkis, Seitenventrikel violett.

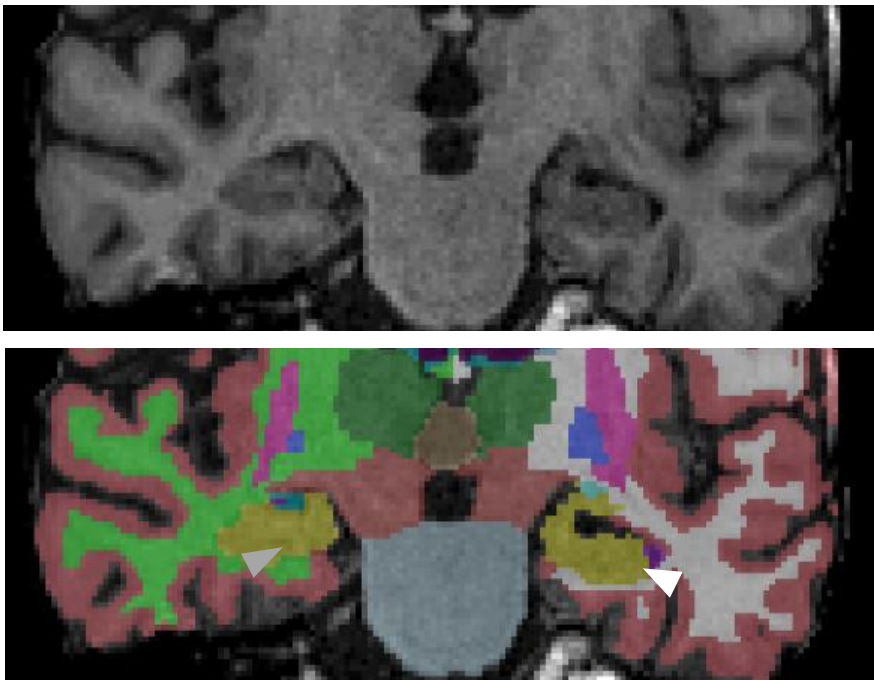


Abbildung 11: Detailaufnahme des Hippocampus in coronarer Schnittführung. Oben: Darstellung hirneigener Strukturen. Unten: Farbliche Segmentierung der Hirnstrukturen. Der Hippocampus ist gelb und links mit grauem und rechts mit weißem Pfeil markiert, Amygdala hellblau, Plexus chorioideus türkis, Seitenventrikel violett.

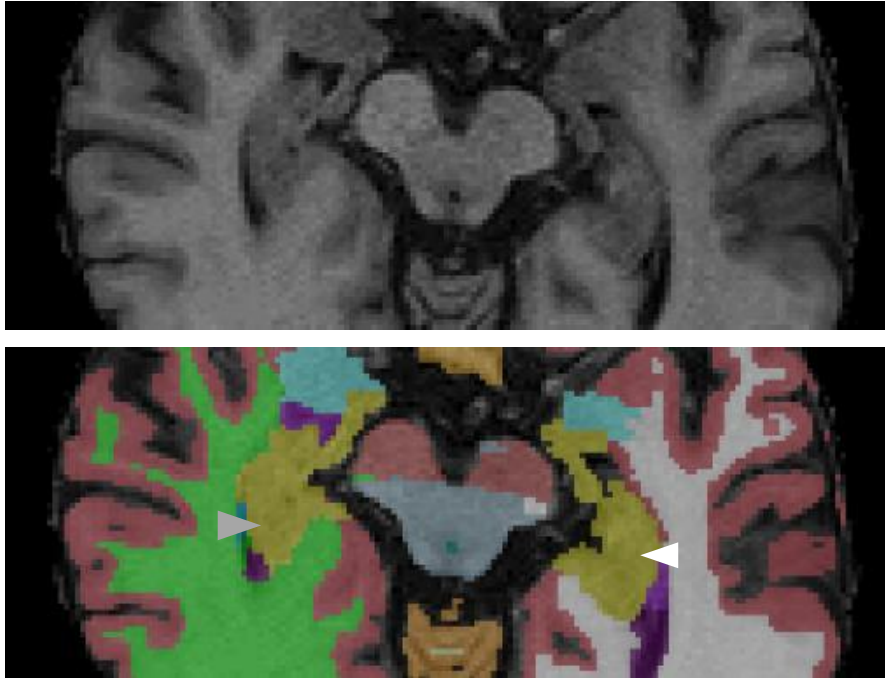


Abbildung 12: Detailaufnahme des Hippocampus in axialer Schnittführung. Oben: Darstellung hirneigener Strukturen. Unten: Farbliche Segmentierung der Hirnstrukturen. Der Hippocampus ist gelb und links mit grauem und rechts mit weißem Pfeil markiert, Amygdala hellblau, Plexus chorioideus türkis, Seitenventrikel violett.

3. Ergebnisse

3.1 Auswahl der MRT-Daten

In der vorliegenden Arbeit wurden 67 MRT-Rohdatensätze zur Auswertung eingeschlossen. In der Vorbereitungsphase (preprocessing), die in *Kapitel 2.4.2* beschrieben ist, mussten 18 Aufnahmen (27%) aus der Analyse genommen werden, da die Daten unvollständig (10 Aufnahmen) waren, massive Bewegungsartefakte (7 Aufnahmen) oder Hirnläsionen vorlagen (1 Aufnahme). Die 49 verbliebenen strukturellen Bilder wurden anschließend der Analyse mit Freesurfer unterzogen.

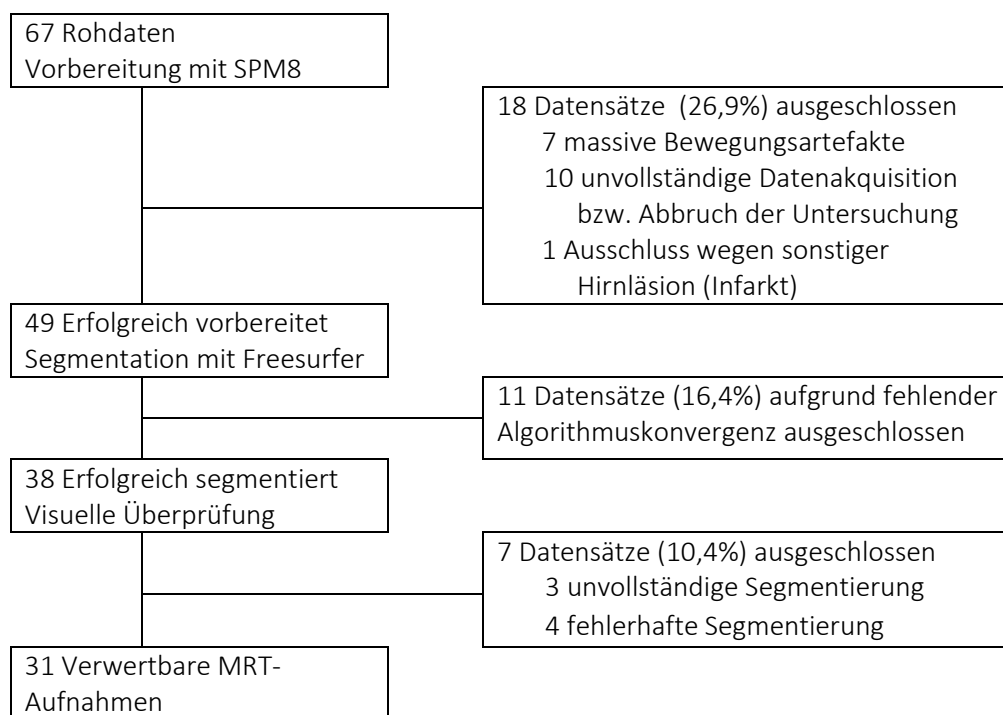


Abbildung 13: Auswahl der Frankfurt MRT-Daten zur Analyse mit Freesurfer.

Von diesen 49 MRT-Bildern konnten lediglich 38 durch Freesurfer korrekt segmentiert werden, da bei 11 Aufnahmen keine statistischen Daten aufgrund fehlerhaftem Postprocessing generiert wurden. Die Qualität der Segmentation wurde visuell überprüft, dabei wurden unvollständige (3 Aufnahmen) bzw. fehlerhaft segmentierte Bilder (4 Aufnahmen) entfernt. Sechs der 38 Aufnahmen wurden im Bereich beider Hippocampi manuell nachsegmentiert, da hier insbesondere eine fehlerhafte und leicht zu korrigierende Zuordnung von Hippocampusstrukturen zu den Ventrikeln zu verzeichnen war. Eine Übersicht und weitere Details zeigt *Abbildung 13*.

3.2 Demographische Daten

	PD	PD-MCI	PDD	p-Wert	Post hoc	Methode
Anzahl	9	13	9			
davon Männer	8 (89%)	11 (85%)	5 (56%)	0.172	-	Chi ²
Alter [Jahre]	66.2 ± 7.7	68.5 ± 4.5	70.7 ± 5.9	0.182	-	ANOVA
Erkrankungsdauer [Jahre]	12.9 ± 6.3	4.0 ± 3.5	12.0 ± 10.6	0.009	0.017^a 0.034^b 0.960 ^c	ANOVA und Tukey
Ausbildungsdauer [Jahre]	10.8 ± 2.9	9.8 ± 2.1	9.6 ± 1.9	0.492	-	ANOVA
H&Y	2.2 ± 0.8	2.0 ± 0.8	2.9 ± 1.2	0.0145	-	Kruskal Wallis H
UPDRS III	27.6 ± 19.4	18.6 ± 11.3	31.2 ± 16.9	0.165	-	ANOVA

Tabelle 9: Demographische Daten zu den Freesurfer-Daten in Frankfurt: a PD>PD-MCI b PD-MCI > PDD c PD > PDD.

Die 31 Probanden, zu denen Freesurfer-Daten analysiert werden konnten, wurden nach den Kriterien, die in *Kapitel 2.1.2* erläutert sind, in die drei Studiengruppen eingeteilt. 9 Patienten waren kognitiv unbeeinträchtigt (9 PD), 13 wiesen ein PD-MCI und 9 eine PDD auf.

Die Patienten der Gruppen PD und PD-MCI waren hauptsächlich männlich (89% bzw. 85%), bei den Patienten mit Parkinsondemenz war das Geschlechterverhältnis fast ausgeglichen (56% männlich). Das Alter stieg mit zunehmender kognitiver Beeinträchtigung. Während Patienten mit PD durchschnittlich 66.2 ± 7.7 Jahre alt waren, betrug das Durchschnittsalter 68.5 ± 4.5 Jahre bei Patienten mit PD-MCI und 70.7 ± 5.9 Jahre bei Patienten mit PDD. Die mittlere Erkrankungsdauer (disease duration, DD), also die Zeitspanne zwischen Diagnose- und Untersuchungszeitpunkt, war bei Patienten mit PD mit 12.9 ± 6.3 Jahren und PDD mit 12.0 ± 10.6 Jahren etwa gleich. Parkinsonpatienten mit MCI litten mit 4.0 ± 3.5 Jahren kürzer an einem IPS. Die Ausbildungsdauer nahm mit zunehmender kognitiver Beeinträchtigung leicht ab, von 10.8 ± 2.9 Jahren bei Patienten mit PD, über 9.8 ± 2.1 Jahre bei PD-MCI, bis zu 9.6 ± 1.9 Jahren bei PDD. Patienten mit PD-MCI waren motorisch weniger beeinträchtigt als PD und PDD, was sich im Hoehn & Yahr Status sowie in der UPDRS III widerspiegelte. Diese beiden Scores waren mit 2.0 ± 0.8 bzw. 18.6 ± 11.3 Punkten in der Gruppe PD-MCI niedriger als bei PD (2.2 ± 0.8 bzw. 27.6 ± 19.4 Punkte) und bei PDD (2.9 ± 1.2 bzw. 31.2 ± 16.9 Punkte).

Es wurde eine ANOVA mit post-hoc-Test nach Tukey durchgeführt, um signifikante Unterschiede in den einzelnen Parametern zwischen den drei Patientengruppen zu untersuchen, wobei ein Signifikanzniveau von 0.05 gewählt wurde. Hinsichtlich Alter, Ausbildungsdauer und UPDRS III unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant.

Patienten mit PD-MCI waren mit 4.0 ± 3.5 Jahren signifikant kürzer am IPS erkrankt als die PD-Gruppe (12.9 ± 6.3 bei $p=0.017$) bzw. die PDD-Gruppe (12.0 ± 10.6 , $p=0.034$). Der Kruskal-Wallis-H-Test für unabhängige Stichproben zeigte, dass sich der Hoehn&Yahr-Score innerhalb der drei Gruppen nicht signifikant unterschied ($p=0.145$). Die Kontingenztafel zeigte, dass sich die Geschlechterverteilung zwischen den drei Gruppen nicht signifikant ($\chi^2(2)=3.523$, $p=0.172$) unterschied. Weitere Informationen zu den klinischen und epidemiologischen Basisdaten sind *Tabelle 9* zu entnehmen.

3.3 Ergebnisse der Neuropsychologischen Testungen

Bei der Auswertung der neuropsychologischen Testungen kamen der Kruskal-Wallis-H-Test und Mann-Whitney-U-Test als post-hoc-Test bei nicht normalverteilten Variablen und eine ANOVA mit post-hoc Korrektur nach Tukey bei homogenen, normalverteilten Variablen zum Einsatz.

Bei nicht allen Probanden konnte die vollständige Testbatterie durchgeführt werden. Bei zwei Patienten mit PDD fehlten der MCST und Stroop bzw. der LPS, bei einem Patienten mit PD wurden der MCST und Stroop nicht durchgeführt. Diese Datensätze sind in *Tabelle 10* mit * gekennzeichnet.

Wie in *Tabelle 10* ersichtlich ist, wurden die Mittelwerte durchweg von den Gruppen PD über PD-MCI zu PDD schlechter. Lediglich beim MMSE, dem gesamten MCST und LPS7 lagen die Werte von Patienten mit PD-MCI über denen von PD-Patienten.

Die Gruppenvergleiche mittels Kruskal-Wallis-H-Test bzw. ANOVA zeigten, dass signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich aller Testungen mit Ausnahme von CERAD Savings, MCST Perseverationen und LPS7 vorlagen. Bei diesen drei einzelnen Tests wurden daher keine post-hoc Testungen durchgeführt. Aus den bei allen anderen vorgenommenen post-hoc Testungen wurde ersichtlich, dass die Unterschiede jeweils zwischen Patienten mit PD-MCI und PDD sowie zwischen PD und PDD statistisch signifikant waren. Ausgenommen hiervon waren die Testungen CERAD Semantisch und CERAD Figuren, wo jeweils nur zwischen den Gruppen PD und PDD ein signifikanter Unterschied bestand. In keiner der neuropsychologischen Testungen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit PD und PD-MCI festgestellt werden. Die Testergebnisse sind in folgender Tabelle dargestellt:

		PD	PD-MCI	PDD	p-Wert	Post hoc
Anzahl		9 bzw. 8*	13	9 bzw. 8*		
Screening-testungen	MMSE	28.78 ± 1.20	28.85 ± 1.14	24.11 ± 2,76	0.001¹	0.896 ^a 0.000^b 0.001^c
	PANDA	23.44 ± 3.68	21.08 ± 5.33	11.89 ± 4.96	0.001¹	0.601 ^a 0.002^b 0.000^c
Gedächtnis	CERAD Lernen	0.43 ± 1.03	-0.62 ± 1.59	-3.20 ± 1.65	0.000¹	0.082 ^a 0.001^b 0.000^c
	CERAD Abruf	0.72 ± 0.91	-0.21 ± 1.33	-1.87 ± 1.51	0.001²	0.235 ^a 0.015^b 0.001^c
	CERAD Savings	0.39 ± 0.55	-0.07 ± 1.46	-0.80 ± 2.32	0.289 ²	-
	CERAD Recognition	0.49 ± 0.92	0.17 ± 1.24	-1.62 ± 1.44	0.012¹	0.794 ^a 0.009^b 0.008^c
Exekutive und Aufmerksamkeit	Stroop	56.75 ± 6.92*	52.92 ± 7.90	25.13 ± 9.37*	0.000¹	0.238 ^a 0.000^b 0.000^c
	MCST Kategorien	50.38 ± 8.12*	52.14 ± 9.15	33.00 ± 7.86*	0.001¹	0.456 ^a 0.000^b 0.002^c
	MCST Fehler	51.00 ± 9.37*	53.92 ± 10.48	41.75 ± 7.98*	0.011¹	0.301 ^a 0.005^b 0.028^c
	MCST Perseverationen	50.38 ± 4.90*	53.08 ± 5.38	52.38 ± 4.47*	0.336 ¹	-
	BTA	0.40 ± 0.91	0.37 ± 0.87	-1.59 ± 1.40	0.003¹	1.000 ^a 0.001^b 0.004^c
Sprache	CERAD Semantisch	0.39 ± 0.92	-0.65 ± 1.34	-1.50 ± 0.96	0.005²	0.104 ^a 0.207 ^b 0.004^c
	CERAD Formallexikalisch	0.71 ± 0.96	-0.45 ± 1.20	-1.70 ± 1.32	0.001²	0.073 ^a 0.054 ^b 0.000^c
Visuell-räumliche Funktionen	CERAD Figuren	0.13 ± 1.56	-1.09 ± 1.34	-2.13 ± 0.75	0.003²	0.086 ^a 0.162 ^b 0.002^c
	LPS 7	46.00 ± 9.31	49.31 ± 7.58	38.75 ± 9.78*	0.051 ¹	-
	LPS 9	52.44 ± 8.46	49.77 ± 9.12	40.63 ± 7.41*	0.023²	0.755 ^a 0.016^b 0.008^c

Tabelle 10: Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen als Mittelwert ± Standardabweichung und z- bzw. t-Wert. A) PD>PD-MCI b) PD-MCI > PDD c) PD > PDD. 1) Kruskal-Wallis-H-Test und Mann-Whitney-U-Test post hoc bei nicht normalverteilten Variablen 2) ANOVA und Tukey post hoc bei homogenen, normalverteilten Variablen.

3.4 Ergebnisse der MR-Volumetrie mittels Freesurfer

Die direkt von Freesurfer ermittelten Rohwerte wurden mittels ANCOVA korrigiert. ICV und Erkrankungsdauer wurden dabei als confounding Kovariate in die ANCOVA aufgenommen. Wie in der Studie von Buckner¹³⁸ beschrieben wurde, ist eine Korrektur für Kopfvolumen gerade bei Studien, die sich mit den Unterschieden in Hirnvolumina befassen, essentiell. Als für diesen Zweck besonders geeignet gelte dabei das ICV. Als zweite Kovariate wurde die Erkrankungsdauer gewählt, da sie sich, wie in *Kapitel 3.2* dargestellt wurde, zwischen den drei Gruppen signifikant unterschied. Auf weitere Kovariaten, beispielsweise Alter oder Geschlecht, wurde angesichts der kleinen Stichprobengröße von 31 Probanden verzichtet, zumal die Gruppen hierin keine signifikanten Unterschiede aufwiesen. (vgl. *Tabelle 9*).

Volumina, bei denen der Shapiro-Wilk-Test zur Testung der Normalverteilung bei $p < 0.05$ lag und die daher nicht normalverteilt waren, wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert. Darunter fielen die beiden Seitenventrikel, die beiden inferioren Seitenventrikel und der vierte Ventrikel. Angesichts der kleinen Fallzahlen wurde außerdem auf eine Bonferroni-Korrektur in der post hoc Analyse verzichtet, sondern nur unkorrigierte Werte berichtet.

MRT-ermittelte Hirnvolumina in Abhängigkeit von kognitiver Beeinträchtigung						
		PD	PD-MCI	PDD	p-Wert	post-hoc p-Werte
n		9	13	9		
Einheit		mm ³	mm ³	mm ³		
Intracranielles Volumen (ICV)	Rohwerte	1420879 ± 170463	1384490 ± 237527	1403164 ± 138549	0.911 ¹	
	Korrigiert	619540 ± 68516	617867 ± 69848	603406 ± 32973	0.822 ¹	
Graue Substanz	Rohwerte	619540 ± 68516	617867 ± 69848	603406 ± 32973	0.822 ¹	
	Korrigiert	619832 ± 16597	615668 ± 14583	606291 ± 16220	0.824 ³	0.861 ^a 0.686 ^b 0.549 ^c
Weiße Substanz	Rohwerte	480573 ± 72972	488113 ± 59420	474985 ± 31985	0.868 ¹	
	Korrigiert	479799 ± 15447	487281 ± 13573	476962 ± 15096	0.887 ³	0.736 ^a 0.633 ^b 0.892 ^c
Linker Hippocampus	Rohwerte	3948 ± 484	3783 ± 538	3645 ± 455	0.446 ¹	
	Korrigiert	3934 ± 165	3790 ± 145	3648 ± 161	0.446 ³	0.545 ^a 0.540 ^b 0.208 ^c
Rechter Hippocampus	Rohwerte	4047 ± 519	3763 ± 416	3624 ± 411	0.139 ¹	
	Korrigiert	4062 ± 146	3736 ± 128	3648 ± 143	0.110 ³	0.128 ^a 0.668 ^b 0.044^c
Linker Seitenventrikel	Rohwerte	11966 ± 5649	18668 ± 7439	19528 ± 10335	0.051 ² 0.097 ¹	
	Korrigiert	11634 ± 2857	19007 ± 2510	19379 ± 2792	0.104 ³	0.081 ^a 0.928 ^b 0.054 ^c
Rechter Seitenventrikel	Rohwerte	11495 ± 5837	16457 ± 5752	17787 ± 7861	0.056 ² 0.105 ¹	
	Korrigiert	10900 ± 2312	17143 ± 2032	17391 ± 2260	0.088 ³	0.069 ^a 0.939 ^b 0.046^c
Dritter Ventrikel	Rohwerte	1825 ± 812	2245 ± 832	2222 ± 699	0.435 ¹	
	Korrigiert	1784 ± 288	2292 ± 253	2195 ± 282	0.420 ³	0.226 ^a 0.809 ^b 0.298 ^c
Vierter Ventrikel	Rohwerte	1992 ± 462	2175 ± 465	2253 ± 551	0.826 ²	
	Korrigiert	1964 ± 178	2210 ± 157	2231 ± 174	0.489 ³	0.341 ^a 0.934 ^b 0.275 ^c
Linker inferiorer Seitenventrikel	Rohwerte	653 ± 592	985 ± 726	869 ± 458	0.465 ²	
	Korrigiert	672 ± 217	969 ± 191	872 ± 213	0.619 ³	0.346 ^a 0.751 ^b 0.499 ^c
Rechter inferiorer Seitenventrikel	Rohwerte	494 ± 420	835 ± 515	784 ± 379	0.103 ²	
	Korrigiert	505 ± 155	829 ± 136	782 ± 151	0.286 ³	0.154 ^a 0.928 ^b 0.195 ^c
Summe Ventrikel	Rohwerte	28425 ± 12941	41364 ± 13741	43443 ± 19354	0.090 ¹	
	Korrigiert	27459 ± 5540	42449 ± 4868	42841 ± 5414	0.090 ³	0.068 ^a 0.960 ^b 0.049^c

Tabelle 11: MR-volumetrische Ergebnisse der Freesurfer-Analyse, Signifikante Unterschiede mit ANOVA¹, Kruskal-Wallis-H-Test² und ANCOVA³, Paarvergleich ohne Bonferroni-Korrektur.⁴ a) PD>PD-MCI b) PD-MCI > PDD c) PD > PDD

Bei der Gruppe der PD ergab sich ein durchschnittliches intracranielles Volumen von $1420879 \pm 170463 \text{ mm}^3$, bei PD-MCI $1384490 \pm 237527 \text{ mm}^3$ und bei PDD $1403164 \pm 138549 \text{ mm}^3$. Die Werte unterschieden sich nicht signifikant ($F(2, 28) = 0.094, p = 0.911$). Das Volumen der **grauen Substanz** (gray matter, GM) nahm von Patienten mit PD ($619540 \pm 68516 \text{ mm}^3$) über PD-MCI ($617867 \pm 69848 \text{ mm}^3$) bis PDD ($603406 \pm 32973 \text{ mm}^3$) stetig ab. Auch diese Unterschiede waren nicht signifikant ($F(2, 28) = 0.198, p = 0.822$). Die Analyse wurde mit für Erkrankungsdauer und ICV bereinigten Volumina wiederholt. Die korrigierten Werte betragen $619832 \pm 16597 \text{ mm}^3$ für die Gruppe PD, $615668 \pm 14583 \text{ mm}^3$ für PD-MCI und $606291 \pm 16220 \text{ mm}^3$ für PDD. Auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($F(2, 26) = 0.196, p = 0.824, \text{partielles } \eta^2 = 0.015$).

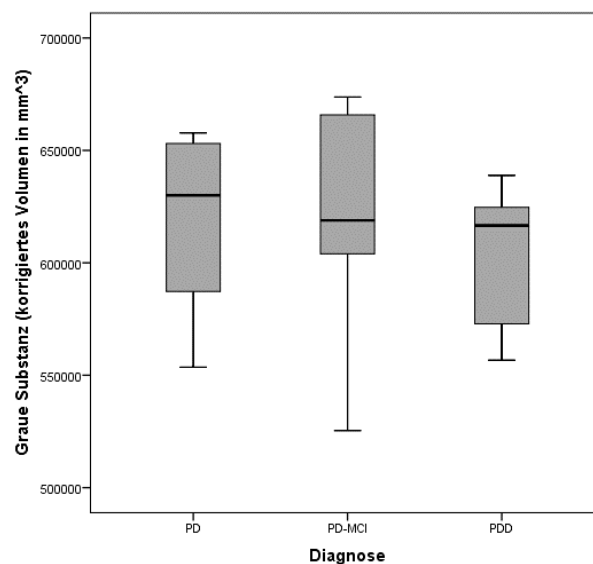


Abbildung 14: Korrigiertes Volumen der grauen Substanz bei Parkinsonpatienten ohne kognitive Beeinträchtigung (PD), mit MCI (PD-MCI) und Parkinsondemenz (PDD). Balken entsprechen der Spanne zwischen 25%- und 75%-Perzentile, dicke Striche im Balken der 50%-Perzentile, T-Balken stellen den kleinsten bzw. größten nicht-extremen Wert dar.

Anders als bei der grauen Substanz stieg das korrigierte Volumen der **weißen Substanz** bei der Gruppe PD von $479799 \pm 15448 \text{ mm}^3$ (Rohwerte $480573 \pm 72972 \text{ mm}^3$) zunächst auf $487281 \pm 13573 \text{ mm}^3$ (Rohwerte $488113 \pm 59420 \text{ mm}^3$) bei PD-MCI an und fiel bei PDD auf das niedrigste Volumen von $476962 \pm 15096 \text{ mm}^3$ (Rohwerte $474985 \pm 31985 \text{ mm}^2$). Der Unterschied zwischen den Gruppen erreichte wiederum keine statistische Signifikanz ($p = 0.887$).

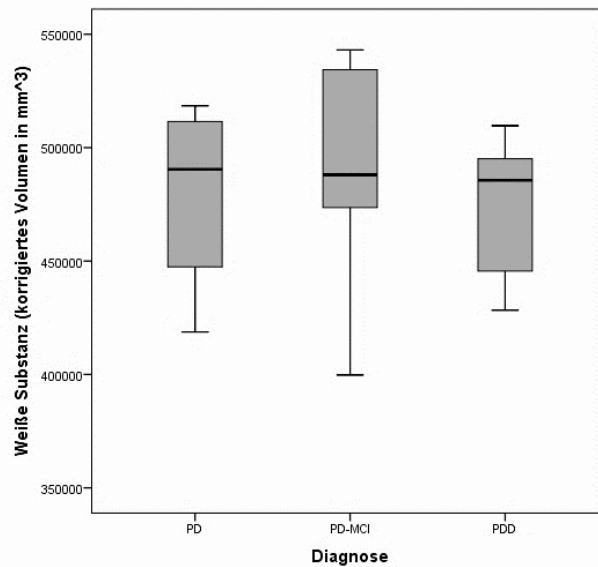


Abbildung 15: Korrigiertes Volumen der weißen Substanz bei Parkinsonpatienten ohne kognitive Beeinträchtigung (PD), mit MCI (PD-MCI) und Parkinsondemenz (PDD). Balken entsprechen der Spanne zwischen 25%- und 75%-Perzentile, dicke Striche im Balken der 50%-Perzentile, T-Balken stellen den kleinsten bzw. größten nicht-extremen Wert dar.

Die korrigierten Volumina des **linken Hippocampus** ergaben $3934 \pm 165 \text{ mm}^3$ für Patienten mit PD ($3948 \pm 484 \text{ mm}^3$), $3790 \pm 145 \text{ mm}^3$ für Patienten mit PD-MCI ($3783 \pm 538 \text{ mm}^3$) und $3648 \pm 161 \text{ mm}^3$ ($3645 \pm 455 \text{ mm}^3$) für Patienten mit PDD. Die korrigierten Volumina in den einzelnen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant ($F(2, 26)=0.833$, $p=0.446$, partielles $\eta^2=0.060$).

Die korrigierten Volumina des **rechten Hippocampus** unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen ($F(2,26)=2.411$, $p=0.110$, partielles $\eta^2=0.156$) und betragen in der Gruppe PD $4062 \pm 146 \text{ mm}^3$ ($4047 \pm 519 \text{ mm}^3$), in PD-MCI $3736 \pm 128 \text{ mm}^3$ ($3763 \pm 416 \text{ mm}^3$) und in der Gruppe von PDD $3648 \pm 143 \text{ mm}^3$ ($3624 \pm 411 \text{ mm}^3$). Post-hoc-Tests wurden bei grenzwertig signifikanter ANCOVA durchgeführt, da von einer stark einseitigen a-priori-Hypothese bezüglich der Volumenabnahme in den genannten Strukturen ausgegangen war. Im Paarvergleich ließ sich ein signifikanter Unterschied des rechtsseitigen Hippocampus zwischen PD und PDD feststellen ($p=0.044$), zwischen PD und PD-MCI ($p=0.128$) und PD-MCI und PDD ($p=0.668$) allerdings nicht.

Insgesamt ergab sich also ein Trend zu niedrigeren Hippocampusvolumina bei Parkinsonpatienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung und Parkinson-Demenz, wie in folgender Graphik veranschaulicht ist:

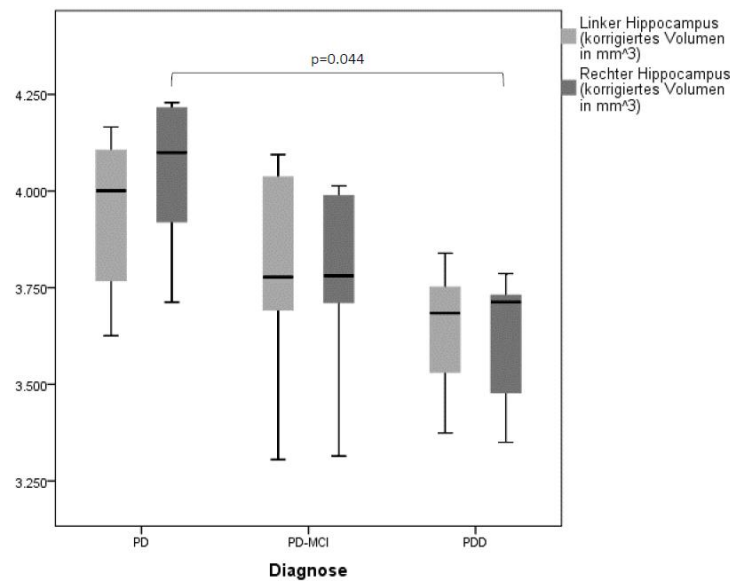


Abbildung 16: Korrigierte Volumina des linken und rechten Hippocampus abhängig von der Diagnose: PD= Parkinsonpatienten ohne kognitive Beeinträchtigung, PD-MCI= Patienten mit MCI, PDD= Patienten mit Parkinsondemenz. Balken entsprechen der Spanne zwischen 25%- und 75%-Perzentile, dicke Striche im Balken der 50%-Perzentile, T-Balken stellen den kleinsten bzw. größten nicht-extremen Wert dar.

Das **Ventrikelgesamtvolumen** nahm mit steigender kognitiven Beeinträchtigung zu, wobei sich folgende Werte ergaben: $27459 \pm 5540 \text{ mm}^3$ ($28425 \pm 12941 \text{ mm}^3$) bei Patienten mit PD, $42449 \pm 4868 \text{ mm}^3$ ($42449 \pm 4868 \text{ mm}^3$) bei Patienten mit PD-MCI und $42841 \pm 5414 \text{ mm}^3$ ($42841 \pm 5414 \text{ mm}^3$) bei Patienten mit PDD. Es zeichnete sich ein deutlicher Trend zu höheren Ventrikelvolumina bei schlechterem kognitivem Status ab, welcher nur knapp die Signifikanz verfehlte ($F(2,26)=2.643$, $p=0.090$). Bei den paarweisen Vergleichen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen PD und PDD ($p=0.049$), die Vergleiche zwischen den anderen Gruppen blieben nicht signifikant (PD<PD-MCI mit $p=0.068$ und PD-MCI<PDD mit $p=0.960$).

Die Volumina **linken Seitenventrikels** nahmen zwar mit steigender kognitiver Beeinträchtigung zu, unterschieden sich aber nicht signifikant. Sie betragen $11634 \pm 2857 \text{ mm}^3$ ($11966 \pm 5649 \text{ mm}^3$) für die Gruppe PD, $19007 \pm 2510 \text{ mm}^3$ ($18668 \pm 7439 \text{ mm}^3$) für PD-MCI und $19379 \pm 2792 \text{ mm}^3$ ($19528 \pm 10335 \text{ mm}^3$) für PDD. Die Gruppenunterschiede waren nicht signifikant (Kruskal-Wallis-H-Test mit $\chi^2(2)=5.961$, $p=0.056$ für die Rohwerte und $F(2,26)=2.469$, $p=0.104$ für die korrigierten Werte).

Zwischen den Rohwerten des **rechten Seitenventrikels** war ebenfalls kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen (Kruskal-Wallis-H-Test mit $\chi^2(2)=5.757$, $p=0.056$), die Volumina stiegen aber von Patienten mit PD mit $11495 \pm 5837 \text{ mm}^3$ über Patienten mit PD-MCI mit $16457 \pm 5752 \text{ mm}^3$ zu Patienten mit PDD mit $17787 \pm 7861 \text{ mm}^3$ stetig an.

Die korrigierten Werte lagen bei $11634 \pm 2857 \text{ mm}^3$ für die Gruppe PD, bei $17143 \pm 2032 \text{ mm}^3$ für PD-MCI und bei $17391 \pm 2260 \text{ mm}^3$ für PDD. Die ANCOVA zeigte keinen signifikanten Unterschied ($F(2, 26)=2.673$, $p=0.088$). Der paarweise Vergleich ergab aber, dass sich Patienten mit PD und PDD signifikant ($p=0.046$) unterschieden, wohingegen die anderen beiden Gruppenvergleiche nicht signifikant blieben (PD<PD-MCI mit $p=0.069$ und PD-MCI<PDD mit $p=0.939$).

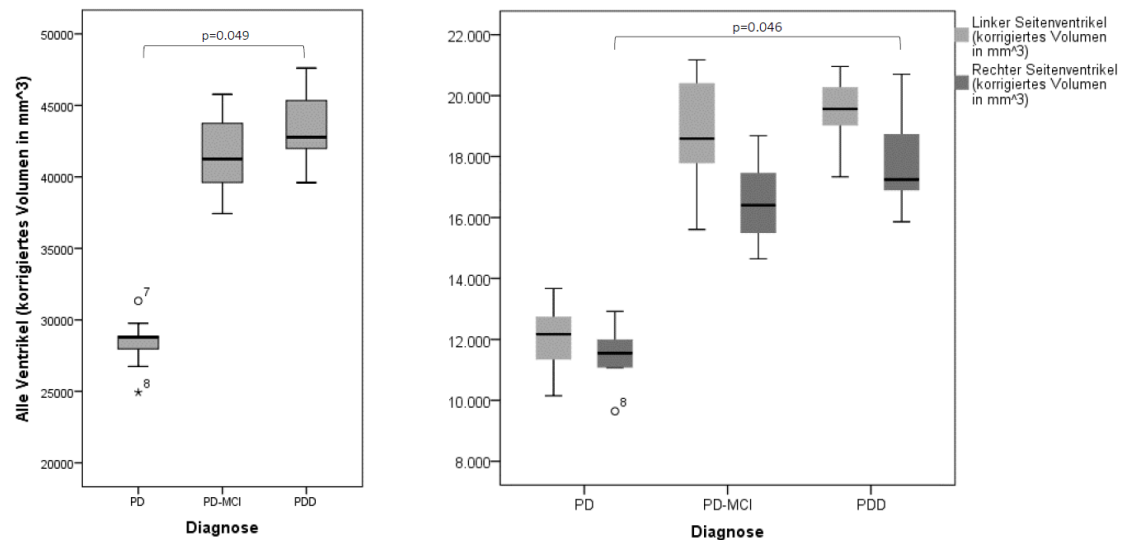


Abbildung 17: Gesamtes korrigiertes Ventrikelvolumen (links) und korrigierte Volumina der Seitenventrikel (rechts) abhängig von der Diagnose. Balken entsprechen der Spanne zwischen 25%- und 75%-Perzentile, dicke Striche im Balken der 50%-Perzentile, T-Balken stellen den kleinsten bzw. größten nicht-extremen Wert dar. Kreise entsprechen Ausreißern, Sterne stellen extreme Werte dar.

Die Werte des **vierten Ventrikel** vergrößerten sich von $1992 \pm 462 \text{ mm}^3$ bei Patienten mit PD auf $2175 \pm 465 \text{ mm}^3$ bei PD-MCI und $2253 \pm 551 \text{ mm}^3$ bei Patienten mit PDD und auch die korrigierten Werte nahmen stetig zu und ergaben $1964 \pm 178 \text{ mm}^3$ bei Patienten mit PD, $2210 \pm 157 \text{ mm}^3$ mit PD-MCI und $2231 \pm 174 \text{ mm}^3$ mit PDD. Es lagen jeweils keine signifikanten Unterschiede vor ($\chi^2(2)=0.383$, $p=0.826$ bei den Rohwerten und $F(2,26)=0.735$, $p=0.489$ bei den korrigierte Volumina).

Der **dritte Ventrikel** und die **beiden inferioren Seitenventrikel** verhielten sich anders als die restlichen Ventrikelvolumina. Die kleinsten Roh-Volumina lagen jeweils bei der Gruppe der PD vor ($1825 \pm 812 \text{ mm}^3$ beim dritten Ventrikel, $653 \pm 592 \text{ mm}^3$ beim linken und $494 \pm 420 \text{ mm}^3$ beim rechten inferioren Seitenventrikel), die nächst größeren bei PDD ($2222 \pm 699 \text{ mm}^3$ beim dritten Ventrikel, $869 \pm 458 \text{ mm}^3$ beim linken und $784 \pm 379 \text{ mm}^3$ beim rechten inferioren Seitenventrikel) und die größten Volumina in der Gruppe der PD-MCI ($2245 \pm 832 \text{ mm}^3$ beim dritten Ventrikel, $985 \pm 726 \text{ mm}^3$ beim linken und 835 ± 515

mm³ beim rechten inferioren Seitenventrikel). Auch die korrigierten Volumina waren bei Patienten mit PD-MCI am größten, bei PD am kleinsten und lagen bei PDD dazwischen (genauere Werte vgl. *Tabelle 11*). Die Rohwerte unterschieden sich nicht signifikant ($F(2,28)= 0.858$, $p=0.056$ beim dritten Ventrikel, $\chi^2(2)=1.532$, $p=0.465$ beim linken und $\chi^2(2)=4.547$, $p=0.103$ beim rechten inferioren Seitenventrikel), genauso wie die korrigierten Volumina ($F(2,26)= 0.898$, $p=0.420$ beim dritten Ventrikel, $F(2,26)= 0.489$, $p=0.619$ beim linken und $F(2,26)= 1.315$, $p=0.286$ beim rechten inferioren Seitenventrikel).

3.5 Korrelation zwischen Neuropsychologie und Hirnvolumina

3.5.1 Einfache Korrelation zwischen Hirnvolumina und Neuropsychologie

Um eine Korrelation zwischen den neuropsychologischen Daten und den korrigierten Volumina zu beurteilen, wurden der Pearson Korrelationskoeffizient r für normalverteilte (Shapiro-Wilk >0.05) und linear abhängige Variablen und der Spearman Korrelationskoeffizient r_s für nicht normalverteilte (Shapiro-Wilk <0.05) und nicht linear abhängige, aber monotone Variablen verwendet. Die Effektstärke des Korrelationskoeffizienten r wurde nach Evans¹³⁹ folgendermaßen bestimmt:

<0.2 : schlecht | $0.2-0.4$: schwach | $0.4-0.6$: moderat | $0.6-0.8$: stark | >0.8 : optimal

Einfache Korrelation zwischen Hirnvolumina und neuropsychologischen Testungen											
			GM	WM	L_Hip	R_Hip	L_Ventr	R_Ventr	L_inf_Ventr	R_inf_Ventr	Sum_Ventr
Screening	MMSE	r _s	0,154	0,124	0,290	0,381	-0,331	-0,406	-0,057	-0,178	-0,407
		p	0,409	0,505	0,113	0,034	0,069	0,023	0,759	0,338	0,023
	PANDA	r	0,300	0,248	0,475	0,529	-0,383	-0,457	-0,255	-0,358	-0,431
		p	0,101	0,179	0,007	0,002	0,033	0,010	0,166	0,048	0,015
Gedächtnis	CERAD Lernen	r	0,023	-0,032	0,259	0,332	-0,512	-0,522	-0,103	-0,211	-0,517
		p	0,904	0,866	0,160	0,068	0,003	0,003	0,581	0,255	0,003
	CERAD Abruf	r	-0,023	-0,074	0,203	0,278	-0,499	-0,495	-0,093	-0,189	-0,497
		p	0,904	0,691	0,273	0,130	0,004	0,005	0,618	0,308	0,004
	CERAD Savings	r	-0,239	-0,260	-0,097	-0,050	-0,308	-0,261	0,115	0,065	-0,274
		p	0,196	0,157	0,605	0,791	0,092	0,156	0,538	0,727	0,136
CERAD Recogn	r _s	0,139	0,125	0,316	0,351	-0,217	-0,225	-0,129	-0,201	-0,230	
	p	0,457	0,503	0,084	0,053	0,241	0,224	0,488	0,279	0,213	
Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit	Stroop Interf.	R _s	0,326	0,292	0,550	0,616	-0,311	-0,406	-0,303	-0,399	-0,385
		p	0,085	0,124	0,002	0,000	0,100	0,029	0,110	0,032	0,039
	MCST Kateg.	R _s	0,072	0,042	0,194	0,262	-0,252	-0,331	0,086	-0,011	-0,300
		p	0,709	0,830	0,313	0,169	0,188	0,080	0,656	0,955	0,113
	MCST Fehler	r _s	-0,036	-0,052	0,064	0,134	-0,211	-0,271	0,194	0,121	-0,243
		p	0,852	0,790	0,741	0,487	0,271	0,155	0,314	0,533	0,205
MCST Persev.	R _s	-0,134	-0,106	-0,189	-0,265	0,153	0,120	0,247	0,265	0,143	
	p	0,490	0,584	0,327	0,165	0,428	0,535	0,197	0,164	0,458	
BTA	r _s	0,274	0,242	0,371	0,398	-0,153	-0,244	-0,172	-0,271	-0,235	
	p	0,135	0,189	0,040	0,026	0,412	0,185	0,354	0,141	0,203	
Sprache	CERAD Semant	r	0,171	0,121	0,370	0,414	-0,413	-0,410	-0,320	-0,385	-0,429
		p	0,359	0,517	0,041	0,020	0,021	0,022	0,079	0,033	0,016
CERAD Lexikal.	R	0,168	0,111	0,386	0,448	-0,473	-0,483	-0,304	-0,386	-0,493	
	p	0,368	0,554	0,032	0,012	0,007	0,006	0,097	0,032	0,005	
Visuell-räumliche Funktion	CERAD Figuren	r _s	0,208	0,168	0,341	0,460	-0,338	-0,352	-0,306	-0,398	-0,365
		p	0,262	0,366	0,060	0,009	0,063	0,052	0,094	0,027	0,044
	LPS 7	r	0,045	0,036	0,097	0,108	-0,094	-0,140	0,103	0,043	-0,107
		p	0,813	0,851	0,611	0,571	0,621	0,459	0,588	0,822	0,573
LPS 9	r	0,430	0,397	0,534	0,532	-0,175	-0,239	-0,372	-0,426	-0,229	
	p	0,018	0,030	0,002	0,002	0,356	0,204	0,043	0,019	0,224	

Tabelle 12: Einfache Korrelation zwischen Hirnvolumina und neuropsychologischen Testungen: GM= Korrigiertes Volumen der grauen Substanz, WM= Korrigiertes Volumen der weißen Substanz, L_Hip= Korrigiertes Volumen des linken Hippocampus, R_Hip= Korrigiertes Volumen des rechten Hippocampus, L_Ventr= Korrigiertes Volumen des linken Seitenventrikels, R_Ventr= Korrigiertes Volumen des rechten Seitenventrikels, L_inf_Ventr= Korrigiertes Volumen des linken inferioren Seitenventrikels, R_inf_Ventr= Korrigiertes Volumen des rechten inferioren Seitenventrikels, Sum_Ventr= Korrigiertes Volumen des rechten inferioren Seitenventrikels. R_s= Korrelationskoeffizient nach Spearman. R= Korrelationskoeffizient nach Pearson. p= zweiseitige Signifikanz mit einem Signifikanzniveau von p< 0.05.

Die Ergebnisse des **MMSE** wiesen signifikante Korrelationen mit dem rechten Hippocampus ($r_s(29)=0.381$, $p=0.034$), dem rechten Seitenventrikel ($r_s(29)= -0.406$, $p=0.023$) und dem gesamten Ventrikelvolumen ($r_s(29)= -0.407$, $p=0.023$) auf. Je besser die Probanden im **PANDA** abschnitten, desto größer waren beide Hippocampi (rechter Hippocampus mit $r(29)= 0.529$, $p= 0.002$ und linker Hippocampus mit $r(29)= 0.475$, $p= 0.002$) und desto kleiner die Seitenventrikel (rechter Seitenventrikel mit $r(29)= -0.383$, $p= 0.033$ und linker Seitenventrikel mit $r(29)= -0.457$, $p= 0.010$). Auch der inferiore rechte Seitenventrikel korrelierte signifikant invers ($r(29)= -0.358$, $p= 0.048$) mit dem PANDA und die Gesamtheit der Ventrikelvolumina ebenfalls ($r(29)= -0.431$, $p= 0.015$). Die Testungen auf die **Gedächtnisfunktion** zeigten moderate Zusammenhänge mit den Ventrikelvolumina. CERAD Lernen korreliert invers mit dem linken Seitenventrikel ($r(29)= -0.512$, $p= 0.003$), dem rechten Seitenventrikel ($r(29)= -0.522$, $p= 0.003$) und daher auch mit dem gesamten Ventrikelvolumen ($r(29)= -0.517$, $p= 0.003$). CERAD Abruf wies eine schwache inverse Korrelation mit dem linken Seitenventrikel ($r(29)= -0.499$, $p= 0.003$), dem rechten Seitenventrikel ($r(29)= -0.495$, $p=0.005$) und dem Gesamtventrikelvolumen ($r(29)= -0.497$, $p=0.004$) auf.

Die **Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit** wiesen hohe Korrelationskoeffizienten mit den Hippocampusvolumina auf. Sowohl die Stroop Interferenzbedingung (mit $r_s(27)= 0.550$, $p=0.002$ beim linken und $r_s(27)= 0.616$, $p=0.000$ beim rechten Hippocampus) als auch der BTA (mit $r_s(29)= 0.371$, $p=0.040$ beim linken und $r_s(29)= 0.398$, $p=0.026$ beim rechten Hippocampus) wiesen schwache bis starke Korrelationen auf. Die Stroop Interferenzbedingung korrelierte außerdem invers mit dem rechten Ventrikel ($r_s(27)= -0.406$, $p=0.029$), dem rechten inferioren Ventrikel ($r_s(27)= -0.399$, $p=0.032$) und dem Gesamtvolumen der Ventrikel ($r_s(27)= -0.385$, $p=0.039$).

Sprachliche Fähigkeiten waren desto besser ausgeprägt, je größer die Hippocampi bzw. je kleiner die Seitenventrikel waren. CERAD semantische Wörter korrelierte signifikant mit dem linken Hippocampus ($r(29)= 0.370$, $p= 0.041$), dem rechten Hippocampus ($r(29)= 0.414$, $p= 0.020$), dem linken Seitenventrikel ($r(29)= -0.413$, $p= 0.021$), dem rechten Seitenventrikel ($r(29)= -0.410$, $p= 0.022$), dem rechten inferioren Seitenventrikel ($r(29)= -0.385$, $p= 0.033$) und dem Ventrikelgesamtvolumen (dem rechten Seitenventrikel ($r(29)= -0.429$, $p= 0.016$)). Die Korrelationen von CERAD formallexikalisch waren mit dem linken Hippocampus ($r(29)= 0.386$, $p= 0.032$), dem rechten Hippocampus ($r(29)= 0.448$, $p= 0.012$), dem linken Seitenventrikel ($r(29)= -0.473$, $p= 0.007$), dem rechten Seitenventrikel ($r(29)= -0.483$, $p= 0.006$), dem rechten

inferioren Seitenventrikel ($r(29) = -0.386$, $p = 0.032$) und dem Gesamtvolumen der Ventrikel (dem rechten Seitenventrikel ($r(29) = -0.493$, $p = 0.005$)) signifikant.

Visuell-räumliche Funktionen waren mit fast allen Volumina signifikant korreliert. Die stärkste Korrelation herrschte zwischen LPS 9 und dem linken ($r(28) = 0.534$, $p = 0.002$) und dem rechten Hippocampus ($r(28) = 0.532$, $p = 0.002$), es gab aber auch signifikante Korrelationen zwischen LPS 9 und dem linken ($r(28) = -0.372$, $p = 0.043$) und rechten inferioren Seitenventrikel ($r(28) = -0.426$, $p = 0.019$) und der weißen Substanz ($r(28) = 0.430$, $p = 0.018$). Eine bessere Performance im CERAD Figuren war mit einem größeren rechten Hippocampus ($r_s(28) = 0.460$, $p = 0.009$), einem kleineren inferioren Seitenventrikel ($r_s(28) = -0.398$, $p = 0.027$) und insgesamt kleineren Ventrikeln ($r_s(28) = 0.616$, $p = 0.000$) assoziiert.

Der einzige Test, der eine signifikante Korrelation mit dem Volumen der **grauen** und der **weißen Substanz** aufwies, war der LPS 9 mit $r(28) = 0.430$, $p = 0.018$ für die graue und $r(28) = 0.397$, $p = 0.030$ für die weiße Substanz.

3.5.2 Lineare Regressionsanalyse von Hirnvolumen und Neuropsychologie

Die Korrelation nach Pearson oder Spearman gibt nur die einfache Korrelation zwischen zwei Variablen wieder, sie beziehen jedoch keine Wechselwirkungen unter den einzelnen Variablen, in unserem Fall die Hirnstrukturen, in das Modell mit ein. Wie man *Tabelle 13* entnehmen kann, gibt es sehr starke Korrelationen zwischen der grauen Substanz und dem Hippocampus ($r(29) = 0.923$, $p=0.000$), zwischen dem rechten und dem linken Hippocampus ($r(29) = 0.958$, $p=0.000$), dem rechten Hippocampus und dem rechten inferioren Seitenventrikel ($r(29) = -0.928$, $p=0.000$) und den beiden inferioren Seitenventrikeln ($r(29) = 0.986$, $p=0.000$).

Korrelation der Hirnvolumina untereinander										
		GM	WM	L_Hip	R_Hip	L_Ventr	R_Ventr	L_inf_Ventr	R_inf_Ventr	Sum_Ventr
GM	r	1,000	0,993	0,923	0,826	0,399	0,130	-0,767	-0,748	0,303
	p		0,000	0,000	0,000	0,026	0,485	0,000	0,000	0,098
WM	r	0,993	1,000	0,880	0,753	0,381	0,248	-0,711	-0,677	0,264
	p	0,000		0,000	0,000	0,034	0,178	0,000	0,000	0,152
L_Hip	r	0,923	0,880	1,000	0,958	0,137	-0,188	-0,873	-0,897	0,045
	p	0,000	0,000		0,000	0,462	0,312	0,000	0,000	0,811
R_Hip	r	0,826	0,753	0,958	1,000	-0,142	-0,440	-0,872	-0,928	-0,232
	p	0,000	0,000	0,000		0,446	0,013	0,000	0,000	0,209
L_Ventr	r _s	0,399	0,381	0,137	-0,142	1,000	0,969	-0,003	0,113	0,981
	p	0,026	0,034	0,462	0,446		0,000	0,986	0,547	0,000
R_Ventr	r	0,130	0,248	-0,188	-0,440	0,969	1,000	0,249	0,387	0,994
	p	0,485	0,178	0,312	0,013	0,000		0,177	0,031	0,000
L_inf_Ventr	r	-0,767	-0,711	-0,873	-0,872	-0,003	0,249	1,000	0,986	0,042
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,986	0,177		0,000	0,821
R_inf_Ventr	r	-0,748	-0,677	-0,897	-0,928	0,113	0,387	0,986	1,000	0,170
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,547	0,031	0,000		0,360
Sum_Ventr	r _s	0,303	0,264	0,045	-0,232	0,981	0,994	0,042	0,170	1,000
	p	0,098	0,152	0,811	0,209	0,000	0,000	0,821	0,360	

Tabelle 13: Korrelation der Hirnvolumina untereinander: GM= Korrigiertes Volumen der grauen Substanz, WM= Korrigiertes Volumen der weißen Substanz, L_Hip= Korrigiertes Volumen des linken Hippocampus, R_Hip= Korrigiertes Volumen des rechten Hippocampus, L_Ventr= Korrigiertes Volumen des linken Seitenventrikels, R_Ventr= Korrigiertes Volumen des rechten Seitenventrikels, L_inf_Ventr= Korrigiertes Volumen des linken inferioren Seitenventrikels, R_inf_Ventr= Korrigiertes Volumen des rechten inferioren Seitenventrikels, Sum_Ventr= Korrigiertes Volumen des rechten inferioren Seitenventrikels. R_s= Korrelationskoeffizient nach Spearman. R= Korrelationskoeffizient nach Pearson.

Aus diesem Grund wurden die Zusammenhänge zwischen neuropsychologischer Testperformance und strukturellen Parametern noch einmal mittels einer linearen

Regression analysiert. Die lineare Regressionsanalyse erlaubt es „herauszufinden, welche der Faktoren tatsächlich einen Einfluss auf die Zielvariable haben“,¹⁴⁰ wobei der Einfluss der anderen Variablen berücksichtigt und somit der „gemeinsame[n] Einfluss mehrerer Variablen auf die Zielvariable“¹⁴⁰ wiedergegeben wird. Hierbei wurden die Variablen „schrittweise“ ausgewählt. Diese Methode „startet [...] mit einem Nullmodell und schließt schrittweise die Variable ins Modell ein, die den größten Anteil an der Erklärung der Zielvariablen hat. Zusätzlich wird überprüft, ob eine Variable aufgrund ihrer Beziehung zu den anderen Variablen überflüssig geworden ist und entfernt werden kann.“¹⁴⁰ Dabei werden der Korrelationskoeffizient R und das Bestimmtheitsmaß R^2 bestimmt. R^2 „beschreibt den Anteil der durch das Modell erklärten Varianz der Zielgröße. Je größer R^2 ist, desto besser kann die Zielgröße in dem Modell beschrieben werden.“¹⁴¹

Da die Daten „ähnliche Informationen hinsichtlich der Zielgröße tragen“,¹⁴¹ muss man auch auf die Kollinearität zwischen verschiedenen unabhängigen Variablen achten. Wird sie zu groß, kann dies zur Modellinstabilität führen. „Zur Überwindung der Multikollinearität kann [...] die Zahl der Einflussgrößen reduziert werden, insbesondere auch durch ein Zusammenfassen „hochkorrelierter“ Einflussgrößen zu einem gemeinsamen Faktor“¹⁴¹. Aus diesem Grund gingen nur das Ventrikelgesamtvolumen anstelle der einzelnen Volumina sowie die graue Substanz, die weiße Substanz und die beiden Hippocampi in die Analyse ein.

Lineare Regressionsanalyse von Hirnvolumina auf neuropsychologische Tests		Lineare Regression	Graue Substanz	Weißer Substanz	Linker Hippocampus	Rechter Hippocampus	Ventrikel insgesamt
Screening	MMSE	R ² =0.179 Sig.=0.018					
	PANDA	R ² =0.280 Sig.=0.002					
Gedächtnis	CERAD Lernen	R ² =0.267 Sig.=0.003					
	CERAD Abruf	R ² =0.247 Sig.=0.004					
	CERAD Savings	R ² =0.075 Sig.=0.136					
	CERAD Recogn	R ² =0.116 Sig.=0.060					
	Stroop Interf.	R ² =0.373 Sig.=0.047					
Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit	MCST Kateg.	R ² =0.102 Sig.=0.092					
	MCST Fehler	R ² =0.037 Sig.=0.321					
	MCST Persev.	R ² =0.088 Sig.=0.118					
	BTA	R ² =0.120 Sig.=0.056					
	CERAD Semant.	R ² =0.184 Sig.=0.016					
Sprache	CERAD Lexikal.	R ² =0.243 Sig.=0.005					
	CERAD Figuren	R ² =0.214 Sig.=0.009					
Visuell-räumliche Funktion	LPS 7	R ² =0.012 Sig.=0.571					
	LPS 9	R ² =0.285 Sig.=0.002					

Tabelle 14: Lineare Regressionsanalyse: durchgezogene Linien markieren ein signifikantes Bestimmtheitsmaß R^2 mit $p < 0.05$, gestrichelte Linien ein nicht signifikantes Bestimmtheitsmaß R^2 mit $p > 0.05$.

Auch bei der linearen Regressionsanalyse blieben die Korrelationen zwischen den Hirnvolumina und CERAD Savings, MCST Kategorien, Fehler und Perseverationen und LPS7 unterhalb des Signifikanzniveaus von 0.05. Der BTA war mit $p=0.056$ ebenfalls nicht signifikant. *Tabelle 14* zeigt an, mit welchen Hirnvolumina die vier genannten Testungen korreliert wären, wenn das Signifikanzniveau von $p < 0.05$ erreicht worden wäre.

Die Regressionsanalyse der **Screening-Testungen** ergab den größten Zusammenhang zwischen MMSE und rechtem Hippocampus, während es bei der einfachen Korrelation die Summe der Ventrikel war. Wie oben beschrieben wurde, gibt R^2 „den Anteil der durch das Modell erklärten Varianz der Zielgröße“¹⁴⁰ wieder. Da R^2 hier den Wert 0.179 beträgt, erklärt das rechte Hippocampusvolumen also 17,9% der MMSE-Ergebnisse, wobei der Zusammenhang mit einer Wahrscheinlichkeit von 1,8% zufällig ist ($p=0.018$). Nahm SPSS eine weitere Volumina in die Gleichung mit auf, wurde das Signifikanzniveau von $p<0.05$ überschritten. Die Ergebnisse des PANDA wurden, wie auch bei der einfachen univariaten Korrelationsanalyse, am besten durch das Volumen des rechten Hippocampus erklärt ($R^2=0.280$, $p=0.002$).

Auch die Ergebnisse der linearen Regression hinsichtlich der **Gedächtnistestungen** deckten sich mit denen der einfachen Korrelation. Sowohl beim CERAD Lernen als auch beim CERAD Abruf liegen die höchsten signifikanten Korrelationen mit den Ventrikelvolumina vor (CERAD Lernen mit $R^2=0.267$, $p=0.003$, CERAD Abruf mit $R^2=0.247$, $p=0.004$). Beim CERAD Recognition wurde die lineare Regression erst bei zwei Variablen, der grauen Substanz und dem linken Hippocampus, statistisch signifikant ($R^2=0.291$, $p=0.014$). Auch wenn CERAD Savings keine Signifikanz erreichte, lag das höchste R^2 ebenfalls beim Gesamtvolumen der Ventrikel ($R^2=0.075$, $p=0.092$).

Bei den Testungen der **Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit** erlangte lediglich die Stroop Interferenzbedingung statistische Signifikanz. Graue Substanz und der rechte Hippocampus zusammen erklärten am besten das Ergebnis vom Stroop ($R^2=0.373$, $p=0.047$). Bei der Zunahme einer weiteren Variablen wurde die Kollinearität verletzt. MCST Perseverationen und BTA erreichten zwar jeweils bei drei Variablen statistische Signifikanz, allerdings ergab die Kollinearitätsstatistik, dass die Variablen untereinander hoch korrelierten und das Modell somit instabil war. Die Regressionsanalyse von BTA war beim rechten Hippocampus mit $p=0.056$ und $R^2=0.120$ gerade nicht mehr signifikant. Bei den beiden Testungen der **Sprache** ergab die Regressionsanalyse, genau wie die einfache Korrelation, dass sowohl CERAD semantische Wörter als auch CERAD formallexikalische Wörter am besten durch das gesamte Ventrikelvolumen erklärt wurden ($R^2=0.184$, $p=0.016$ bei semantischen und $R^2=0.243$, $p=0.005$ bei formallexikalischen Wörtern).

Visuell-räumliche Funktionen spiegelten sich im Gesamtvolumen der Ventrikel (CERAD Figures mit $R^2=0.214$, $p=0.009$) und dem linken Hippocampus wider (LPS9 mit $R^2=0.285$, $p=0.002$)

3.5.3 Lineare Regressionsanalyse der Determinanten von Hirnvolumina

Die Regressionsanalyse wurde außerdem verwendet, um zu ermitteln, inwiefern die demographischen Charakteristika Alter, Ausbildungsdauer, Erkrankungsdauer und das ICV die Volumina der ermittelten Hirnstrukturen mitbestimmen. Dabei wurde mit den Rohwerten der Volumina und der schrittweisen Regression gearbeitet. Im ersten Schritt wurde das Signifikanzniveau auf 0.999 gesetzt, um alle Variablen einzuschließen und damit zu sehen, in welcher Reihenfolge die Variablen in das Modell aufgenommen wurden. Im zweiten Schritt wurde ermittelt, bis zu wie vielen Variablen noch ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ eingehalten wurde.

Bei beiden Hippocampi und der weißen Substanz war das ICV am entscheidendsten, gefolgt von Alter, Ausbildungsdauer und Erkrankungsdauer. Bei der grauen Substanz war ebenfalls das ICV am wichtigsten, anschließend das Alter und dann Erkrankungs- und Ausbildungsdauer. Beim Vierten Ventrikel stand das Alter an erster Stelle, gefolgt von Ausbildungs- und Erkrankungsdauer und zuletzt das ICV.

Hirnvolumen	Variablen
Linker Hippocampus	ICV > Alter > Ausbildungsdauer > Erkrankungsdauer
Rechter Hippocampus	ICV > Alter > Ausbildungsdauer > Erkrankungsdauer
Graue Substanz	ICV > Alter > Erkrankungsdauer > Ausbildungsdauer
Weißer Substanz	ICV > Alter > Ausbildungsdauer > Erkrankungsdauer
Ventrikel	Alter > Ausbildungsdauer > Erkrankungsdauer > ICV

Tabelle 15: Lineare Regressionsanalyse von Hirnvolumina und demographischen Charakteristika mit $p=0.999$.

Das ICV bestimmte die Volumina des linken und des rechten Hippocampus und der weißen Substanz signifikant ($R^2=0.178$, $p=0.018$ beim linken und $R^2=0.172$, $p=0.020$ beim rechten Hippocampus, $R^2=0.439$, $p=0.000$ bei der weißen Substanz). Etwa 50% des Volumens der grauen Substanz kann durch ICV und Alter erklärt werden ($R^2=0.505$, $p=0.041$). Die Volumina der Ventrikel hängen signifikant von Alter des Patienten ab ($R^2=0.234$, $p=0.006$). Ausbildungs- und Erkrankungsdauer haben keinen signifikanten erklärenden Einfluss auf die untersuchten Hirnvolumina.

Hirnvolumen	Variable	R^2	Sig.
Linker Hippocampus	ICV	0.178	0.018
Rechter Hippocampus	ICV	0.172	0.020
Graue Substanz	ICV, Alter	0.505	0.041
Weißer Substanz	ICV	0.439	0.000
Ventrikel	Alter	0.234	0.006

Tabelle 16: Lineare Regressionsanalyse von Hirnvolumina und demographischen Charakteristika mit $p=0.05$.

4. Diskussion

Gegenstand der vorliegenden Studie war zum einen die Untersuchung der Frage, inwiefern sich bestimmte Hirnstrukturen zwischen Parkinsonpatienten mit normaler Kognition, leichter kognitiver Beeinträchtigung und Demenz unterscheiden. Zu diesem Zweck wurden die Volumina der grauen Substanz, der corticalen weißen Substanz, beider Hippocampi und der Ventrikel mithilfe der Magnetresonanztomographie und einem automatisierten Segmentierungsprogramm ermittelt. Zum anderen wurden die drei Gruppen in den kognitiven Domänen Gedächtnis, Exekutive und Aufmerksamkeit, Sprache und visuell-räumliche Funktionen mithilfe verschiedener neuropsychologischer Testungen hinsichtlich vorliegender Unterschieden untersucht. Der Zusammenhang zwischen den Hirnvolumina und den Testergebnissen wurde mittels einer univariaten Korrelation sowie einer linearen Regressionsanalyse untersucht, um die anatomische Repräsentation der neuropsychologischer Vorgänge zu eruieren. Zuletzt wurde ebenfalls mithilfe der linearen Regression geprüft, welche Faktoren maßgeblich einen Einfluss auf die Größe der Hirnstrukturen und damit vermutlich auf das Demenzrisiko nehmen.

Das folgende Kapitel schafft einen Überblick über die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und die Interpretation und Einordnung der Resultate in den Kontext der bislang vorliegenden Studien, die sich hirnvolumetrischer Techniken und neuropsychologischer Testungen bedienen. Im letzten Teil werden die Methodik der Studie kritisch beleuchtet und die klinische Relevanz der Studienergebnisse diskutiert.

Eine große Anzahl verfügbarer bildgebender Studien verglich Parkinsonpatienten unterschiedlicher kognitiver Beeinträchtigung mit gesunden Kontrollen (HC) ähnlicher Alters- und Geschlechterprofile (zum Beispiel PD vs. HC oder PD-MCI vs. HC). Aus einem solchen Studiendesign resultieren viele signifikante Ergebnisse, da das IPS an sich bereits mit Änderungen von Volumina verschiedener Hirnstrukturen assoziiert ist. Allerdings kann ein solches Studiendesign nicht differenzieren, ob die Unterschiede auf das IPS selbst oder auf kognitive Abbauprozesse innerhalb des IPS zurückzuführen sind. Will man herausfinden, welche strukturellen Unterschiede für den Verlust kognitiver Fähigkeiten beim IPS verantwortlich sind, müssen PD-MCI und PDD mit PD verglichen werden, wie es auch bei unserer Studie geschehen ist.

4.1 Atrophiemuster der Parkinsondemenz und ihrer klinischen Vorstufen

4.1.1 Volumenveränderungen der grauen Substanz

Die graue Substanz verlor in der vorliegenden Studie mit zunehmenden kognitiver Einschränkung an Volumen. Um den potenziellen Einfluss des Lebensalters und die interindividuelle Streuung der Erkrankungsdauer bei den Studienteilnehmern herauszurechnen, wurden die Rohvolumina um ICV und Erkrankungsdauer korrigiert. Nach der Korrektur nahm das Volumen der grauen Substanz bei der Entwicklung einer PDD immer noch ab, die Atrophie war aber nicht statistisch signifikant ($F(2, 26) = 0.196$, $p = 0.824$).

Wie können unsere Ergebnisse in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext eingebettet werden? Wie oben erwähnt, wurden Studienergebnisse, die den Vergleich mit gesunden Kontrollen heranzogen, nicht berücksichtigt, da hierbei nicht differenziert werden kann, ob Atrophien durch Pathologien im Rahmen eines IPS interpretiert werden müssen oder mit kognitiver Verschlechterung assoziiert sind.^{16,101,102,142,143} Lediglich zwei Studien waren in der Lage, einen signifikanten Volumenunterschied der grauen Substanz zwischen PD und PD-MCI zu ermitteln (ANCOVA mit Alter, Ausbildungsdauer, ICV als Covariablen mit $\text{Sig.} = 0.029^{102}$ bzw. ANCOVA mit Alter, Geschlecht, Ausbildungsdauer und Kopfgröße als Covariablen mit $\text{Sig.} = 0.035^{144}$). Alle anderen Studien bedienten sich nicht der Volumetrie, sondern beispielsweise der Cortexdickenmessung mittels Freesurfer, wobei unterschiedliche Resultate erbracht wurden: in einer Studie unterschieden sich PD und PD-MCI hinsichtlich ihrer Cortexdicken nicht,¹⁴⁴ in anderen waren die Cortices von PD-MCI gegenüber PD in bestimmten Hirnregionen ausgedünnt (im Temporallappen und dem supplementär motorischen Areal,¹⁰⁴ im Precuneus, inferior parietal, paracentral, superior frontal und inferior¹⁴) und auch Patienten mit PDD wiesen dünnere Cortices in prämotorischen und supplementärmotorischen Arealen, dem rechten posterioren Cingulus und den Temporalpolen im Vergleich mit PD auf.¹⁰⁵

In diesem Kontext sei noch eine Studie von Peireira et al.¹⁰³ erwähnt, die sich ebenfalls der Cortexdickenmessung mittels Freesurfer bediente. Da die Studiauswertung während der Einführung der Diagnosekriterien der MDS Task Force von 2012 stattfand, erfolgte die Einteilung in PD und PD-MCI einmal nach den Kriterien von Petersen 2004 (vgl. *Kapitel 6.4.2*) und einmal nach den Kriterien von 2012 (vgl. *Kapitel 6.4.3*). Bei Anwendung der Kriterien von 2004 unterschied sich die Cortexdicke in temporalen, präzentralen und superior parietalen Arealen zwischen PD und PD-MCI. Die mit den

Kriterien von 2012 diagnostizierten Patienten mit PD-MCI wiesen dagegen nur eine Atrophie im linken Precuneus gegenüber den PD auf. Anhand dieser Studie wird die Bedeutung einheitlicher und valider Diagnosekriterien für PD-MCI und PDD ersichtlich. Viele weitere Studien, die signifikante Veränderungen der grauen Substanz bei Parkinsonpatienten nachweisen konnten,^{107,145–154} bedienten sich Verfahren, die den Cortex bzw. das gesamte Gehirn in kleinere Einheiten bis hin zu einer Voxel-basierten Analyse zerlegten. Feinere, lokale Volumenschwankungen sind mit solchen Methoden besser zu detektieren als mit Verfahren, die die graue Substanz in einem Volumen messen, wie es bei unserer Studie geschehen ist. Andererseits ist vor allem die subcorticale Segmentation mit voxel-basierten Analysen weniger akkurat⁶ und störanfälliger.⁹⁸ Aus diesem Grund wurde in der vorgelegten Studie das Gesamtvolumen der grauen Substanz betrachtet und auf eine genauere Partition des Cortex verzichtet (die Parzellierung des Cortex durch Freesurfer hätte prinzipiell ausgewertet werden können). Zusammenfassend lassen sich unsere Daten so interpretieren, dass der gesamte Cortex mit zunehmendem Kognitionsverlust nur so gering an Volumen abnahm, dass kein statistisch signifikantes Level erreicht wurde.

4.1.2 Veränderungen der Ventrikelvolumina

Die Volumina der Ventrikel in der vorliegenden Studie nahmen mit Verschlechterung der kognitiven Leistung bei etwa gleich bleibendem ICV und GM-Volumen zu. Der paarweise Vergleich wies signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf. So unterschieden sich PD und PDD hinsichtlich des Volumen des rechten Seitenventrikels ($p=0.046$) und des gesamten Ventrikelvolumens ($p=0.049$).

In einer Studie von Lewis et al.¹⁵⁵ nahmen die Ventrikel von Parkinsonpatienten verglichen mit gesunden Kontrollen über einen Zeitraum von 20.3 Monaten signifikant zu. Dabei vergrößerte sich insbesondere der Ventrikel, der kontralateral zur der Seite lag, auf der sich die Parkinsonsymptomatik zuerst entwickelte. Zudem gab es eine deutlich signifikante, sehr enge direkte Korrelation ($r=0.96$, $p<0.001$) zwischen erhöhten UPDRS III-Werten und der Ventrikelerweiterung. Sowohl die Volumenzunahme der Ventrikel als auch die (kontralaterale) Verschlechterung der motorischen Performance könnten durch eine Degeneration der Basalganglien erklärbar sein. Da es Hinweise gibt, dass die Basalganglien auch eine Rolle im Lernen und der Gedächtnisleistung spielen,¹⁵⁶ könnte eine Ventrikelvergrößerung auch kognitive Einschränkungen nach sich ziehen. In einer

Studie von Camicioli et al.¹⁵⁷ wird diese Vermutung bekräftigt. In ihrer Studie stellten die Autoren zunächst fest, dass kognitiv unbeeinträchtigte Parkinsonpatienten genauso große Ventrikel wie gesunde Kontrollen besitzen. Nach 36 Monaten wiesen die Parkinsonpatienten, die eine Demenz entwickelten, größere Ventrikel auf als die Parkinsonpatienten, die kognitiv unbeeinträchtigt blieben. Eine Zunahme der Ventrikel ging also mit kognitivem Funktionsverlust einher und wurde durch einen Verlust an weißer und grauer Substanz hervorgerufen. Von der Progression von PD zu PD-MCI vergrößerten sich in einer Studie der linke inferiore Seitenventrikel und der dritte Ventrikel signifikant.¹⁵⁸ In einer anderen Studie wiesen die Seitenventrikel, vor allem temporal und occipital und links auch frontal, eine enge negative Korrelation zur Performance im MMSE auf, wobei die Parkinsonpatienten hier medikamentös unbehandelt waren.¹⁵⁹ Zwischen PD-MCI und PDD bestanden signifikante Unterschiede der Ventrikelweiten besonders in den hinteren Hirnabschnitten.¹⁶⁰

Es gibt zusammenfassend also deutliche Hinweise darauf, dass sich Parkinsonpatienten unterschiedlicher kognitiver Beeinträchtigung in ihren Ventrikelvolumina unterscheiden, wobei die Ventrikel mit abnehmender kognitiver tendenziell größer werden. Bei unserer eigenen Untersuchung erweiterte sich vor allem der rechte Seitenventrikel, was vermutlich auf die Atrophie benachbarter Strukturen zurückzuführen ist (siehe *Kapitel 3.2.2*).

4.1.3 Veränderungen der weißen Substanz

In der vorliegenden Arbeit war das Volumen der weißen Substanz in allen drei Studiengruppen etwa gleich groß, bei PD-MCI war das Volumen sogar etwas größer als bei PD und PDD, wobei dieser Unterschiede nur von geringer Ausprägung und statistisch nicht signifikant ausfiel (ANCOVA mit $p=0.887$). Weder unsere volumetrischen Ergebnisse noch die neuropsychologischen Korrelationen (siehe *Kapitel 4.2*) geben einen Anhaltspunkt dafür, dass das Volumen der weißen Substanz einen Beitrag zur kognitiven Beeinträchtigung beim IPS leistet.

Andere Studien beschäftigten sich ebenfalls mit der Volumenreduktion der weißen Substanz bei Parkinsonpatienten. Hattori et al.¹⁶¹ geben in ihrer Arbeit einen Einblick in die Rolle der weißen Substanz bei neurodegenerativen Krankheiten wie dem IPS. Es gibt Hinweise darauf, dass vor der Degeneration der grauen Substanz bereits Schäden in den präsynaptischen Endungen, im axonalen Transport bzw. den Axonen selbst vorliegen. Es

kommt dort zur Akkumulation axonal transportierter Substanzen, der Bildung von Lewy Bodies und schließlich durch retrograde Progression der Pathologie zum Zelltod des Neurons selbst („Dying-back-Phänomen“).¹⁶¹ Bei PD-MCI und PDD wurden Veränderungen der weißen Substanz im Sinne reduzierter Fasertraktverbindungen nachgewiesen, die mit defizitären Exekutivfunktionen assoziiert waren. Eine Atrophie der grauen Substanz dagegen lag nur bei PDD vor. Die Autoren schlussfolgerten aus diesen Ergebnissen, dass Veränderungen der weißen Substanz denen der grauen Substanz zeitlich und ätiologisch vorausgehen könnten.

Darüber hinaus gibt es einige Studien über den Zusammenhang von vermehrten Hyperdensitäten der weißen Substanz (WMH) und einer Abnahme der kognitiven Leistung bei Parkinsonpatienten. WMH in der MRT sind das Korrelat ischämisch oder nicht-ischämisch bedingter Demyelinisierung der Axone. Sie sind beim normalen Alterungsprozess, aber auch vermehrt bei Alzheimerdemenz zu beobachten.¹⁶² Abhängig von ihrer Lokalisation werden sie durch kardiovaskuläre Risikofaktoren und hämodynamische Insuffizienz gefördert, die beim IPS durch Immobilität, supine Hypertension (Hypertension in liegender Position im Rahmen autonomer Funktionsstörungen, insbesondere der orthostatischen Hypotension¹⁶³) oder L-Dopa-assoziierte Hyperhomocysteinämie vermehrt vorliegen.¹⁶² Kognitiv unbeeinträchtigte Parkinsonpatienten wiesen in einer Studie genauso viel WMH wie gesunde Probanden auf.¹⁶⁴ In einer anderen Studie nahm die Anzahl der WMH von PD über PD-MCI zu PDD zu.¹⁶⁵ Gleichzeitig war diese Zunahme unabhängig von Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, UPDRS-Scores und Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren mit einer kognitiven Beeinträchtigung assoziiert. In einer Studie von Kandiah et al.⁷⁹ wiesen die Parkinsonpatienten, die innerhalb von 2 Jahren eine kognitive Beeinträchtigung entwickelten, gegenüber Parkinsonpatienten ohne kognitive Verschlechterung mehr Hyperdensitäten in der periventrikulären weißen Substanz auf. WMH konnten in dieser Studie als Risikofaktor der kognitiven Verschlechterung angesehen werden. Ham et al.¹⁶² stellten einen Zusammenhang zwischen vermehrten WMH und der Atrophie des frontalen Cortex fest. Auch die Leistung in frontal-lobären Funktionen war bei Patienten mit hochgradigen Hyperdensitäten geringer ausgeprägt. In unserer Studie hatten alle drei Gruppen etwa gleich große Volumina der weißen Substanz ($p=0.887$). Die Hinweise in der Literatur, dass die weiße Substanz auch einen Beitrag zur kognitiven Funktion bei Parkinsonpatienten leistet, konnten durch unsere Ergebnisse nicht bestätigt werden.

4.1.4 Volumenreduktion der Hippocampi

Bei beiden Hippocampi war mit zunehmender kognitiver Einschränkung ein Volumenverlust zu verzeichnen. Das Volumen des rechten Hippocampus unterschied sich zwischen kognitiv unbeeinträchtigten Parkinsonpatienten (PD) und Patienten mit Parkinsondemenz (PDD) statistisch signifikant (paarweiser Vergleich mit $p=0.044$).

4.1.4.1 Hippocampusvolumina im Literaturvergleich

Der rechte Hippocampus unserer Studienteilnehmer war in allen drei Gruppen etwas größer als auf der linken Hirnseite, was sich mit den Beobachtungen vieler Studien deckt.^{98,148,160,166} Um den Vergleich der Volumina der eigenen Studie mit denjenigen aus Vorstudien korrekt zu interpretieren, sind vorab einige Überlegungen zu erläutern. Abweichenden Ergebnisse können zum Einen in unterschiedlichen MRT-Aufnahmeprotokollen begründet sein, zum Anderen daraus resultieren, dass die Grenzen des Hippocampus oft unterschiedlich definiert werden.^{95,167,168} Des Weiteren ist zu bedenken, dass der Hippocampus zu den am schwierigsten segmentierbaren Strukturen im Gehirn gehört.¹⁶⁹ Auch das unterschiedliche Alter der Studienpopulationen beeinflusst das Ergebnis der Hippocampusvolumina, da die Hippocampi unabhängig von degenerativen Erkrankungen einer gewissen altersbedingten Atrophie unterliegen.¹² Auch interindividuelle Unterschiede im Gesamthirnvolumen müssen, beispielsweise durch Korrektur um das ICV, berücksichtigt werden, was nach einer Untersuchung von Geuze et al.⁹⁵ nur in 66% der volumetrischen MRT-Studien des Hippocampus der Fall war.

Zu einem großen Teil beeinflusst auch die verwendete Messmethode das Ergebnis. Die manuelle Segmentation gilt bis heute als Goldstandard, ist aber zeitintensiv und bei größeren Studiengruppen nicht realisierbar.⁹⁸ Außerdem weist auch sie Schwachpunkte auf, da Menschen wiederholt zu denselben Fehlern tendieren (eingeschränkte intrarater reliability) und nur in einer Ebene konsistente anatomische Bereiche zeichnen können.¹⁰⁰ Laut einer Untersuchung von Morey et al.¹⁶⁹ kommt Freesurfer der manuellen Segmentation des Hippocampus verglichen mit anderen automatisierten Programmen am nächsten. Die Volumina der Hippocampi, die mit automatisierten Programmen ermittelt werden, liegen dabei in der Regel über denen der manuell segmentierten Volumina. Nach einer Studie von Wenger et al.⁹⁸ beläuft sich die Differenz dabei auf im Mittel 406 ml für

den linken und auf 333 ml für den rechten Hippocampus zugunsten der Volumetrie mittels Freesurfer. Die Differenz kommt vermutlich dadurch zustande, dass zu viele Voxel der angrenzenden Strukturen (wie z.B. Subiculum, Entorhinaler Cortex, parahippocampale Region) fälschlicherweise zur Hippocampusstruktur gezählt werden.⁹⁸

Die Gesamtheit der genannten Faktoren kann die große Spannweite von Hippocampusvolumina erklären, das von 2041.5 ml¹⁴ bis 4100 ml⁷⁹ bei Patienten mit PD, von 3096 ml¹⁶⁰ bis 3620 ml⁷⁹ bei Patienten mit PD-MCI und von 2080 ml⁷⁷ bis 2840 ml¹⁴⁸ bei Patienten mit PDD reicht. (Vgl. *Tabelle 17* bzw. *Abbildung 18*).

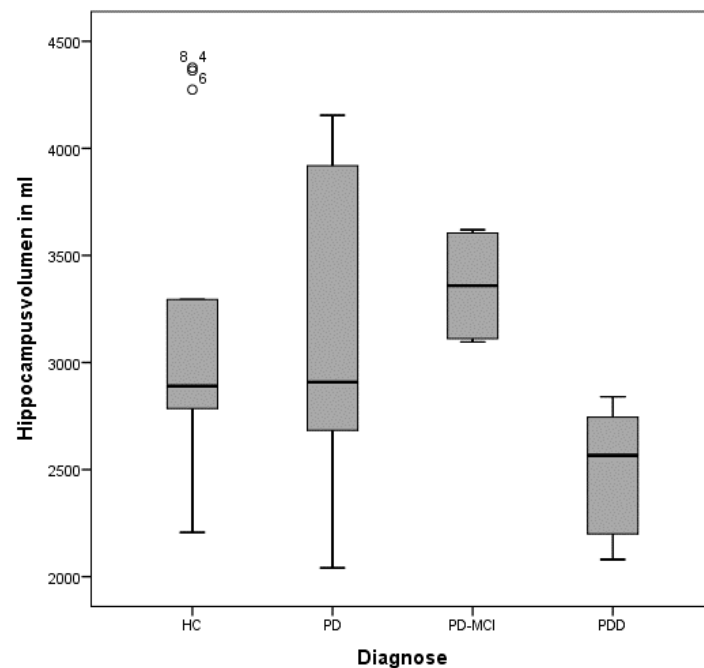


Abbildung 18: Vergleich von Hippocampusvolumina (gemittelt über beide Hippocampi) in eigener Metaanalyse der Literatur: HC= healthy controls, PD= Parkinsonpatienten ohne kognitive Einschränkung, PD-MCI= Parkinsonpatienten mit mild cognitive impairment, PDD= Patienten mit Parkinsondemenz. Balken entsprechen der Spanne zwischen 25%- und 75%-Perzentile, dicke Striche im Balken der 50%-Perzentile, T-Balken stellen den kleinsten bzw. größten nicht-extremen Wert dar. Kreise entsprechen Ausreißern.

Paper (Methode)	Methode	Gesunde Kontrollen [ml]	PD [ml]	PD-MCI [ml]	PDD [ml]
Lee et al. ¹⁴⁸	manuell	2890	2730		2810
Kandiah et al. ⁷⁹	automatisiert		4100	3620	2500
Pereira et al. ¹⁵	Freesurfer	3108	2918,5		
Carlesimo et al. ¹⁶⁶	automatisiert	3231	3263,5		
Apostolova et al. ¹⁶⁰	automatisiert	2821	2876,5	3111,5	2671,5
Bouchard et al. ⁷⁷	automatisiert	2245	2175		2080
Junqué et al. ¹⁷⁰	automatisiert	2785,5	2656		2319
Lee et al. ¹⁵⁰	automatisiert	4377	4053		
Zhang et al. ¹⁶	Freesurfer	4318,5	4083,5		
Mak et al. ¹⁴⁴	automatisiert		3825	3590	
Biundo et al. ¹⁴	Freesurfer	2207	2041,5		
Vorliegende Studie	Freesurfer		3998	3763	3648

Tabelle 17: Metaanalyse von Hippocampusvolumina (Durchschnittswerte) vergleichbarer Studien bei gesunden Kontrollen, kognitiv unbeeinträchtigten Parkinsonpatienten (PD), Parkinsonpatienten mit MCI (PD-MCI) und Patienten mit Parkinsondemenz (PDD).

Zur Überprüfung der Verlässlichkeit der in der vorliegenden Studie ermittelten Hippocampusvolumina wird der Vergleich mit der übrigen Literatur herangezogen, die ebenfalls Freesurfer bzw. andere automatisierte Messerverfahren zur Volumetrie verwendeten.

Auch Freesurfer ruft breit streuende Ergebnisse hervor, Parkinsonpatienten ohne kognitive Einschränkung hatten 2041.5 ml,¹⁴ 2968.5 ml,¹⁵ 3825 ml¹⁴⁴ beziehungsweise 4013 ml¹⁶ große Hippocampi. Die Volumina unserer Studie liegen mit 3934 ml für den linken und 4062 ml für den rechten Hippocampus im oberen Bereich der Literaturangaben.

Für Patienten mit PD-MCI und PDD liegen keine Vorstudien mit Freesurfer zum Hippocampusvolumen vor. Drei Studien, die mit anderen automatisierten Messmethoden arbeiteten, ergaben Hippocampusvolumina bei Patienten mit PD-MCI von 3096 ml¹⁶⁰ bzw. 3127 ml,¹⁶⁰ 3590 ml¹⁴⁴ und 3620 ml⁷⁹. Die Ergebnisse unserer Studie liegen mit 3736 ml für den rechten und 3790¹⁶⁰ ml für den linken Hippocampus etwas über den Referenzwerten. Die Literaturangaben von Hippocampusvolumina bei Patienten mit PDD reichen von 2080 ml,⁷⁷ 2319 ml,¹⁷⁰ 2500 ml,⁷⁹ 2710 ml¹⁶⁰ bis 2780 ml bzw. 2840 ml¹⁴⁸. In den vorliegenden eigenen Daten wurden höhere Ergebnisse erzielt, die bei 3648 ml bei beiden Hippocampi liegen. Einen Überblick über die Literaturangaben bietet *Tabelle 18*.

Paper	Alter	Alter als Covariable	Rechter Hippocampus [ml]	Linker Hippocampus [ml]	Probanden
Wenger et al. ⁹⁸	26,0	nein	4520	4465	Gesunde Probanden
	65,0	nein	3987	3905	Gesunde Probanden
Biundo et al. ¹⁴	59,1	ja	4083		PD
	62,1	ja	4414		Gesunde Probanden
Pereira et al. ¹⁵	73,6	nein	3108*	3108*	Gesunde Probanden
	73,8	nein	2968,5*	2968,5*	PD
	73,7	nein	2767,5*	2767,5*	PD mit visuellen Halluzinationen
Zhang et al. ¹⁶	58,7	nein	4154	4013	PD
	55,6	nein	4274	4363	Gesunde Probanden
Vorliegende Studie	66,2	nein	4062	3934	PD
	68,5	nein	3736	3790	PD-MCI
	70,7	nein	3648	3648	PDD

Tabelle 18: Ergebnisse der Hippocampusvolumetrie mit Freesurfer bei unterschiedlichen Patientenpopulationen *berechnet aus dem in der Studie angegeben gesamten Volumen der Hippocampi dividiert durch zwei.

4.1.4.2 Deutung der heterogenen Datenlage

Bei unserer Beobachtung, dass sich der rechte Hippocampus zwischen PD und PDD signifikant unterscheidet, handelt es sich um eine Erstbeschreibung in der Literatur.

Die meisten Studien beziehen neben Parkinsonpatienten alterskorrelierte gesunde Kontrollgruppen ein, nur wenige Studien arbeiten, wie die vorliegende, ausschließlich mit Parkinsonpatienten. Der Einschluss gesunder Probanden dient der Beantwortung der Frage, ob bereits Parkinsonpatienten ohne kognitive Beeinträchtigung eine Hippocampusatrophie aufweisen. Es gibt Studien, die keinen signifikanten Unterschied zu Kontrollen gleichen Alters feststellen konnten, wobei die Kontrollen in der Regel größere Hippocampi aufwiesen.^{16,77,101,104,148,160,166} Es liegen auch zwei Studien vor, bei denen das Hippocampusvolumen von Parkinsonpatienten über demjenigen der Kontrollen lag.^{160,166} Bei anderen Studien wiederum unterschieden sich die Volumina signifikant.^{14,75,78,150,159,171} Hierunter ist die Untersuchung von Lee et al.¹⁵⁰ hervorzuheben, die nur unbehandelte Parkinsonpatienten mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 16,4 Monaten in die Studie einschloss und trotzdem einen signifikanten Unterschied zu den Kontrollen nachweisen konnte. Interessant wäre hierbei die longitudinale Beobachtung der Studienteilnehmer hinsichtlich der Frage, ob die Größe des Hippocampus ein Risikofaktor für die Entwicklung eines PD-MCI oder einer Parkinsondemenz ist.

Es gibt bislang nur zwei Studien, die eine Unterscheidung in drei Patientengruppen (PD, PD-MCI und PDD) wie in der hier vorliegenden Untersuchung vorgenommen haben (und MR-Morphometrie anstatt voxel-basierter Morphometrie (VBM) verwenden, siehe Weintraub et al.¹⁵⁴). Die eine Studie stammt von Apostolova et al.¹⁶⁰ und untersuchte neben 20 alters-gepaarten Kontrollen auch 12 PD, 8 PD-MCI und 15 PDD-Patienten. Das größte Hippocampusvolumen hatten Patienten mit PD-MCI, gefolgt von PD, das kleinste Volumen wiesen Patienten mit PDD auf. Der Hippocampus atrophierte also nicht, wie bei der vorliegenden Studie, mit zunehmender kognitiver Beeinträchtigung, sondern wurde mit dem MCI größer, um bei der Entwicklung der Demenz unter den Wert von PD zu fallen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen erreichten keine statistische Signifikanz (einseitige ANOVA mit $p=0.2$), was die Autoren mit der kleinen Studienpopulation erklärten.

In der zweiten Studie von Kandiah et al.⁷⁹ wurden 97 Parkinsonpatienten über einen Zeitraum von 24 Monaten beobachtet und halbjährlich verschiedenen kognitiven Testungen unterzogen, die auch zur Diagnosestellung beitrugen. Zusätzlich wurde eine MRT-Bildgebung angefertigt und der Hippocampus vollautomatisiert segmentiert. Nach Ablauf der zwei Jahre konnte beobachtet werden, dass die Patienten, die ein MCI entwickelten, bei der Baselineuntersuchung ein kleineres Hippocampusvolumen aufwiesen als Patienten, die kognitiv unbeeinträchtigt blieben. Dasselbe war bei der Konversion von PD-MCI zu PDD zu beobachten. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein geringes Hippocampusvolumen – zusammen mit den in *Kapitel 4.1.2* erwähnten Hyperdensitäten der weißen Substanz – ein Risikofaktor für die Entwicklung eines PD-MCI bzw. einer Parkinsondemenz sein könnte. Eine weitere interessante Beobachtung war, dass alle acht Patienten, die nach 24 Monaten eine Parkinsondemenz entwickelt hatten, männlich waren. Dieser Befund deckt sich mit der in *Kapitel 1.3.5* erwähnten Vermutung, dass das männliche Geschlecht einen Risikofaktor zur Demenzentwicklung darstellt.

Andere Studien, die Gruppen von PD mit PD-MCI verglichen, konnten keine signifikanten Differenzen der Hippocampus-Volumina aufzeigen.^{104,159} Dennoch sind die Hippocampi dementer Parkinsonpatienten, wie auch in der vorliegenden Studie, tendenziell kleiner als bei PD-Patienten ohne höhergradiges kognitives Defizit, was im Einklang mit der Hypothese steht, dass die Hippocampusatrophie zusammen mit dem Vorliegen eines MCI einen Marker für die Entwicklung einer Parkinson-Demenz darstellen könnte.⁷⁸

Es stellt sich die Frage, weshalb viele Studien keine signifikanten Differenzen zeigen konnten. Zuerst sollte der Überlegung nachgegangen werden, ob ein Studiendesign lediglich mit einer Differenzierung von PD und PDD ohne Berücksichtigung von PD-MCI geeignet ist. Der Anteil an PD-MCI unter Parkinsonpatienten ist hoch (vgl. *Kapitel 1.3.3*). Wird diese Gruppe nicht als eigenständiger Typ erfasst und stattdessen den anderen beiden Stadien zugeteilt, so ist davon auszugehen, dass sich die kognitive Funktion der PD Gruppe verschlechtert und eine etwas deutlichere Hippocampus-Atrophie im MRT zur Darstellung kommt. Bei der PDD wären gegenläufige Effekte zu erwarten, sodass insgesamt der Unterschied zwischen PD und gesunder Kontrollgruppe signifikanter und zu PDD weniger signifikant werden sollte.

Weiterhin werden in den meisten Studien automatisierte Programme zur Segmentation der Hirnstrukturen verwendet. Wie oben erwähnt liefert die Segmentation mit Freesurfer nicht nur größere Hippocampusvolumina als die manuelle Segmentation. Auch hinsichtlich der Atrophieraten unterscheiden sich die beiden Methoden voneinander. Fraser et al.¹² untersuchten in ihrer Metaanalyse 28 Studien, die sich mit der hippocampalen Atrophierate im normalen Alterungsprozess beschäftigten. Dabei wiesen die Studien, die die Hippocampi manuell segmentiert hatten, höhere Atrophieraten auf als die mit Freesurfer oder anderen automatisierten Programmen ausgewerteten.

Die Studie von Wenger et al.⁹⁸ zeigte neben den oben erörterten Punkten, dass Freesurfer bei größeren Volumina relativ kleinere Werte angab als bei kleinen Volumina und damit zu systematischen Fehlern führen kann. Weiterhin sind neben den Messmethoden auch statistische Aspekte des Studiendesigns (unter anderem Stichprobenumfang) zu berücksichtigen, wie in *Kapitel 4.3* noch näher erörtert werden wird.

4.1.5 Determinanten der Hirnvolumina als Risikofaktor der Demenzentwicklung

Die lineare Regressionsanalyse wurde in der vorliegenden Studie unter der Fragestellung eingesetzt, welche der Faktoren intracranielles Volumen, Alter, Erkrankungsdauer und Ausbildungsdauer am ehesten die Varianz der in der Studie ermittelten Hirnvolumina erklären können. Hintergrund dieser Überlegung sind Hinweise, dass das Alter des Patienten,^{9,21,57,66,80} die Erkrankungsdauer⁹ und der Ausbildungsstatus⁸⁰ neben den im *Kapitel 1.3.5* aufgezählten Charakteristika Risikofaktoren für die Entwicklung einer Parkinsondemenz darstellen könnten. In unserer Studie ließ sich die Beobachtung von

Geuze et al.⁹⁵ bestätigen, dass Probanden mit großem intracraniellen Volumen (ICV) auch größere singuläre Hirnstrukturen, wie Ventrikeln und Hippocampi ausweisen, bestätigen. Das ICV stellte für das Volumen beider Hippocampi, der Grauen und der weißen Substanz den wichtigsten Einflussfaktor dar. Einzig das gesamte Ventrikelvolumen war am ehesten vom Alter der Patienten ($R^2=0.234$) und am wenigsten vom ICV abhängig. Die Vermutung, Ausbildungs- und Erkrankungsdauer würden die Volumina von beim IPS betroffenen Strukturen unabhängig beeinflussen, konnte durch unsere Studie nicht belegt werden.

4.2 Neuropsychologie bei Parkinsonpatienten

4.2.1 Neuropsychologische Charakterisierung der Parkinsonpatienten

Die kognitiven Domänen Gedächtnis, Exekutive und Aufmerksamkeit, Sprache und visuell-räumliche Funktionen wurden bei den 31 Probanden durch verschiedene neuropsychologische Testbatterien untersucht.

Die **Gedächtnisfunktion** wurde in die Bereiche Lernen, Abruf, Savings (Speicherfähigkeit) und Wiedererkennen differenziert. Im Lernen, Abrufen und Wiedererkennen unterschieden sich Patienten mit Parkinsondemenz (PDD) von PD und PD-MCI (ANOVA und Post hoc mit $p < 0.05$), Defizite in diesen Domänen kennzeichnete also unsere dementen Parkinsonpatienten. Mit einem Mittelwert von -3.20 war das Lernen bei PDD (gegenüber 0.43 bei PD) am deutlichsten eingeschränkt, Abruf mit -1.87 weniger und Wiedererkennen mit -1.62 am wenigsten. Die Tatsache, dass Probleme beim Wiedererkennen weniger kennzeichnend für eine Parkinsondemenz sind als Probleme beim Abruf, ist bekannt.⁵⁷ Teilweise schneiden Parkinsonpatienten im Abruf und Wiedererkennen genauso gut wie gesunde Kontrollen ab.⁷⁷ Beim Lernen unterscheiden sich Parkinsonpatienten von gesunden Kontrollen zumeist deutlich.¹⁵¹

Die Speicherfähigkeit war in den drei Patientengruppen gleich stark ausgeprägt (ANOVA mit $p = 0.298$), das heißt sie war nach der vorliegenden Studie kein charakteristisches Kennzeichen der Parkinsondemenz. Dieses deckt sich mit der in *Kapitel 1.3.1* bereits erläuterten Beobachtung, dass bei Parkinsonpatienten – im Vergleich zu Alzheimerpatienten – die Fähigkeit, Information zu speichern und zu konsolidieren⁶⁰ zumeist erhalten ist. Parkinsonpatienten ohne kognitive Beeinträchtigung unterscheiden sich von gesunden Probanden hinsichtlich ihrer Speicherfähigkeit ebenfalls nicht,¹⁵¹ sodass die Konsolidation weder ein Charakteristikum des IPS noch des kognitiven Abbaus beim IPS zu sein scheint.

In unserer Studie gab es keinen neuropsychologischen Test, weder im Hinblick auf das Gedächtnis noch auf andere Funktionen, in dem PD-MCI signifikant schlechter als PD abschnitten. Das liegt in der Heterogenität der kognitiven Defizite der MCI-Patienten begründet, die in einer Gruppe zusammengefasst werden. In der Literatur gibt es hingegen Studien, bei denen ein objektiver Abfall der kognitiven Leistung von PD zu PD-MCI zu verzeichnen war. Die beiden Gruppen unterschieden sich in Testungen des Kurz- und Langzeitgedächtnisses¹⁴ bzw. des Wortabrufs,^{146,172} des episodischen Gedächtnisses,⁷⁹ der Exekutivfunktionen, der Aufmerksamkeit und der sprachlichen Fähigkeiten,^{79,102,144}

Die **Exekutivfunktionen** sowie die **Aufmerksamkeit** waren (mit einer Ausnahme) bei dementen Parkinsonpatienten signifikant schlechter ausgeprägt als bei PD und PD-MCI. Am eindrucklichsten spiegelte sich der Funktionsabfall der Exekutivfunktionen im Stroop-Interferenz-Test wieder: PD-Patienten erzielten einen Mittelwert von 56.75, PD-MCI 52.92 und PDD 25.13 (vgl. *Tabelle 10*).

Beim MCST erzielten PD-MCI die besten Ergebnisse, gefolgt von PD und PDD, beim MCST Perseverationen war der Unterschied nicht signifikant (ANOVA mit $p=0.336$). Diese Ergebnisse widersprechen den bisherigen Erfahrungen, da der MCST als gut geeigneter Test für die Exekutivfunktionen gilt¹⁷³ und die Ergebnisse, wie im Stroop-Test, mit zunehmender kognitiver Einschränkung schlechter werden sollten. Dass kognitiv beeinträchtigte Parkinsonpatienten nicht signifikant mehr Perseverationen als PD aufwiesen, ist dagegen kongruent mit früheren Studien. Patienten mit Parkinsondemenz schneiden im Subtest „Perseverationen“ in der Regel besser ab als beim Subtest „Fehler“.⁵⁷ Perseverationen gelten als Marker für frontolobäre Dysfunktionen.¹⁷⁴ Auf die Repräsentation der Exekutivfunktionen wird im nächsten Kapitel eingegangen.

Der Stroop und MCST erfordern neben der Exekutivfunktionen das Wechseln der **Aufmerksamkeit** auf unterschiedliche Foci.¹⁷⁵ Zusammen mit dem BTA ergeben die Testungen, dass unsere Parkinsonpatienten mit zunehmender kognitiver Beeinträchtigung eine schlechtere Aufmerksamkeit aufweisen, was sich mit Beobachtungen anderer Studien deckt.¹⁴⁴ Aufmerksamkeitsdefizite treten früh im Verlauf des Kognitionsverlustes auf¹⁷⁶ und sind das wichtigste Unterscheidungsmerkmal von Patienten mit Alzheimerdemenz, gefolgt von der besser erhaltenen Orientierung.⁵⁹

In ihrem semantischen **Sprachvermögen** unterschieden sich demente Parkinsonpatienten lediglich von PD, nicht von PD-MCI, in der formallexikalischen von PD-MCI und PD. Alle anderen Vergleiche blieben unterhalb der gewählten Signifikanzschwelle von $p<0.05$. Die deutlichere Beeinträchtigung der formallexikalischen, kategorischen Sprache wird bereits bei PD-Patienten beobachtet⁶² und der weitgehende Erhalt semantischer Sprachfähigkeiten als charakteristisch für subcorticale Demenzen im Allgemeinen angesehen.¹⁷⁶ Insgesamt ist die Sprache einer der weniger betroffenen Bereiche bei der Parkinsondemenz und ihren Vorstufen,^{65,102,177} insbesondere im Vergleich zur Aphasie bei der Alzheimerdemenz.^{57,62} Verglichen mit gesunden Kontrollen und PD-Patienten haben nur 0,4%¹⁰² bis 5%⁶⁵ der Patienten mit PD-MCI sprachliche Probleme.^{79,102,144}

Beim CERAD Figuren schnitten Patienten mit PDD signifikant schlechter als PD ab ($p=0.002$), nicht aber schlechter als Patienten mit PD-MCI ($p=0.162$). Perzeption und

Visuomotorik scheinen sich erst langsam mit Entwicklung einer Parkinsondemenz zu verschlechtern und nicht bereits bei Vorliegen eines PD-MCI. Der LPS7 zeigte keinerlei Unterschiede zwischen den drei Gruppen (ANOVA mit $p=0.051$). Beim LPS9 hingegen waren PDD signifikant schlechter als PD und PD-MCI. Unsere Patientenpopulation hatte also mehr Schwierigkeiten bei der Konstruktion und imaginären Bearbeitung geometrischer Figuren als mit dem Erkennen richtig gedrehter Zahlen und Buchstaben.

3.2.2 Repräsentation neuropsychologischer Prozesse in umschriebenen Hirnstrukturen

Sowohl die einfache Korrelation nach Pearson bzw. Spearman als auch die lineare Regressionsanalyse ermöglichten es, Zusammenhänge zwischen dem Abschneiden in den neuropsychologischen Testungen und ausgewählten Hirnvolumina zu ermitteln. Die lineare Regression beschrieb, im Gegensatz zur einfachen Korrelation, den Zusammenhang unter Berücksichtigung aller verwendeten Volumina. Die im Folgenden aufgeführten Ergebnisse erfüllten alle das Signifikanzniveau von $p<0.05$.

Die Abnahme der **Gedächtnisleistung** war am engsten mit einer Zunahme der Ventrikelvolumina assoziiert. CERAD Lernen und Abruf korrelierten stark mit den Volumina der beiden Seitenventrikel sowie dem Gesamtventrikelvolumen. Auch die Regressionsanalyse zeigte, dass eine Zunahme aller Ventrikelvolumina zu 26,7% die Performance im CERAD Lernen erklärte ($R^2=0.267$) und zu 24,7% die Performance im CERAD Abruf ($R^2=0.247$). CERAD Savings wies keine signifikanten Korrelationen auf, CERAD Recognition grenzwertig signifikante Korrelationen zum rechten Hippocampusvolumen ($r_s=0.351$ mit $p=0.053$ und $R^2=0.116$ mit $p=0.060$).

Eine Zunahme der Ventrikelvolumina, insbesondere der Seitenventrikel, ist wahrscheinlich Ausdruck einer Atrophie benachbarter Hirnstrukturen. Beim IPS kommen aufgrund seiner Pathologie die Basalganglien,¹⁵⁵ aber auch der Hippocampus und andere subcorticale und corticale Strukturen in Frage.¹⁵⁹ In der Tat zeigen Studien Zusammenhänge zwischen der mittleren Diffusivität des Hippocampus und dem verbalen Gedächtnis¹⁶⁶ sowie dem Volumen des Hippocampus (genauer gesagt einzelner Hippocampusanteile) und dem verbalen Gedächtnis,¹⁷⁸ dem visuellen und verbalen Abrufen⁷⁷ sowie der Lernfähigkeit.¹⁵ In weiteren Studien korrelierten alle Strukturen des Mediotemporallappens,^{14,101,156} der rechte Parietallappen,¹⁵¹ der Entorhinale Cortex, der anteriore Temporalpol¹⁰⁶ und der linke Gyrus fusiformis¹⁴³ mit der Gedächtnisleistung

der Probanden. Unsere Studie bestätigt die These, dass neben corticalen Veränderungen auch subcorticale Strukturen sowie der Hippocampus für die Merkfähigkeit bei Parkinsonpatienten eine wichtige Rolle spielen. (Vgl. *Kapitel 1.3.4*)

Die **Exekutivfunktionen** sowie die **Aufmerksamkeit** wiesen in der vorliegenden Studie starke Zusammenhänge mit den Volumina der Hippocampi und der grauen Substanz auf. Die Stroop Interferenzbedingung korrelierte stark mit dem linken ($r_s=0.550$) und dem rechten Hippocampusvolumen ($r_s=0.616$) sowie dem rechten Seitenventrikel ($r_s=-0.406$) und dem rechten inferioren Seitenventrikel ($r_s=-0.399$). Auch die lineare Regressionsanalyse ergab, dass die Volumina von rechtem Hippocampus und grauer Substanz zusammen 37,3% der Ergebnisse des Stroop-Tests erklären ($R^2=0.373$). Der BTA hing signifikant mit den Volumina des rechten ($r_s=0.371$) und linken Hippocampus ($r_s=0.398$) zusammen, die Regression war nur grenzwertig signifikant ($R^2=0.120$ mit $p=0.056$), wurde aber ebenfalls am besten durch das rechte Hippocampusvolumen erklärt. Die drei Testungen des MCST erreichten weder in der einfachen Korrelation noch in der linearen Regression statistische Signifikanz.

Die Literaturangaben zur Repräsentation der Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit bei Parkinsonpatienten sind nicht so eindeutig wie die zum Gedächtnis. Die Beteiligung der fronto-striatalen Projektionsbahnen¹⁰¹ wurde bereits in *Kapitel 1.3.4* angesprochen.. Die vorliegende Studie zeigt einen allgemeinen Zusammenhang zwischen grauer Substanz und Exekutivfunktionen. Die starke Korrelation zwischen rechtem Hippocampusvolumen und Performance im Stroop-Test bzw. BTA findet sich bislang nicht in früheren Studien. Hier stehen vielmehr verschiedene corticale Areale und Teile der Basalganglien und die Amygdala im Zusammenhang mit den Exekutivfunktionen und der Aufmerksamkeit (genauer superior frontaler, präzentraler, temporaler, parietaler Cortex,¹⁴² mediale anteriore Regionen, links mediale orbitofrontale Regionen, rechter superiorer Temporallappen, rechte Inselregionen,¹⁰² rechter Precuneus und Lobus paracentralis, rechts inferior parietal, rechts superior frontal, links mittel-occipital,¹⁴ Gyrus frontalis medialis beidseits und rechter Gyrus frontalis superior¹⁵² sowie Nucleus accumbens und Putamen für Aufmerksamkeit und Amygdala für die Exekutivfunktionen¹⁴⁴). Auch die Basalganglien spielen bei den Exekutivfunktionen eine Rolle.¹⁵⁶ Die Beteiligung diverser Hirngebiete bringt die Komplexität dieser kognitiven Funktionen zum Ausdruck. Da die Exekutivfunktionen eine zentrale Rolle bei der kognitiven Dysfunktion beim IPS einnehmen (vgl. *Kapitel 1.3.1*), sind weitere Studien zu deren anatomisch-funktionellen Repräsentation im Gehirn sinnvoll und notwendig.

Die **sprachlichen Defizite** beim IPS werden möglicherweise nicht durch eine Störung in den primären Sprachzentren, sondern in der „phonologischen Schleife“ zwischen präfrontalem Cortex und den Basalganglien hervorgerufen.⁶² Wie bei der Gedächtnisfunktion könnte sich eine mögliche Atrophie der Basalganglien in einer Zunahme der Ventrikelvolumina äußern. In diesem Sinn könnten die Ergebnisse der Korrelation interpretiert werden: die semantische und lexikalische Sprache korrelierte am besten mit dem gesamten Ventrikelvolumen (CERAD semantisch mit $r = -0.429$ bzw. $R^2 = 0.184$ und CERAD lexikalisch mit $r = -0.493$ bzw. $R^2 = 0.243$). In der einfachen Korrelation waren auch Zusammenhänge zwischen den Seitenventrikeln und den Hippocampi nachweisbar (vgl. *Tabelle 12*). Es wurde allerdings keine Assoziation zwischen dem Volumen der grauen Substanz und der Sprache festgestellt, obwohl in anderen Studien die semantische Wortflüssigkeit mit der Cortexdicke in temporo-parietalen Regionen (rechter Precuneus und Gyrus lingualis),¹⁰² im Nucleus accumbens,¹⁴⁴ im linken Gyrus frontalis superior (phonematische Wortflüssigkeit) und im rechten Gyrus frontalis medialis (semantische Wortflüssigkeit)¹⁵² korrelierte.

Die **visuell-räumlichen Funktionen** stehen ebenfalls mit unterschiedlichen Hirnstrukturen in Zusammenhang. Beim CERAD Figuren war die höchste Korrelation bei der einfachen Analyse mit dem rechten Hippocampus zu beobachten ($r_s = 0.460$), bei der Regressionsanalyse mit dem gesamten Ventrikelvolumen ($R^2 = 0.214$ und $r_2 = -0.365$). LPS 9 war am engsten mit dem linken Hippocampusvolumen assoziiert ($r = 0.534$ und $R^2 = 0.285$), gefolgt vom rechten Hippocampus ($r = 0.532$) und der grauen Substanz ($r = 0.430$). Der LPS9 war der einzige kognitive Test, der eine statistisch signifikante Korrelation zur weißen Substanz aufwies ($r = 0.397$, $p = 0.030$). In anderen Studien wurden die visuell-räumlichen Einschränkungen bei Parkinsonpatienten durch temporo-parietale Veränderungen hervorgerufen,^{102,107,142} die insbesondere linkshemispherisch lokalisiert waren.^{14,103} Insofern decken sich damit unsere Korrelationen des LPS 9 insbesondere mit dem linken Hippocampusvolumen. Die Basalganglien spielen auch in der visuell-räumlichen Orientierung, insbesondere bei imaginärer räumlicher Rotation von Objekten⁶² eine Rolle.

Das mittels Freesurfer ermittelte Volumen der grauen Substanz zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit den neuropsychologischen Testergebnissen. Die graue Substanz wurde als ein Gesamtvolumen und damit als funktionale Einheit analysiert, die sie tatsächlich unter funktionellen Gesichtspunkten nicht ist, da verschiedene Cortexareale unterschiedliche neuropsychologische Funktionen präsentieren. Die

Unterteilung des Cortex in kleinere anatomische (und/ oder funktionelle) Einheiten, wie es auch mit Freesurfer möglich ist, könnte möglicherweise in Zukunft signifikante Korrelationen zu verschiedenen kognitiven Funktionen zeigen.

4.3 Kritische Bewertung der Arbeit

Es ist zunächst wichtig anzumerken, dass die Übertragbarkeit von Studien, die an Universitätskliniken oder spezialisierten Zentren erhoben werden, auf die gesamte Patientenpopulation prinzipiell eingeschränkt ist. Patienten dieser Einrichtungen unterscheiden sich von denen im ambulanten, niedergelassenen Bereich insofern, als erstere eher schwerere und daher nicht mehr im ambulanten Bereich behandelbare Fälle beinhalten. Aus diesem Grund ist Vorsicht geboten, Studienergebnisse zu generalisieren und für die gesamte Patientenpopulation als gültig zu erklären,¹⁵² da sie einem Selektionsbias unterliegen.¹⁷⁹

Daneben sei nochmals auf die Problematik hingewiesen, inwiefern Studienergebnisse von Parkinsonpatienten unterschiedlicher kognitiver Beeinträchtigung verglichen sind. Es gibt erst seit 2012 von der Movement Disorder Society Task Force veröffentlichte und für das PD-MCI spezifische Diagnosekriterien, Kriterien für die Parkinsondemenz existieren seit 2007 (vgl. *Kapitel 1.3.2*). Studien, die vor diesem Zeitraum konzipiert wurden, bedienen sich nicht einheitlicher Kriterien, sodass die Studienpopulationen unterschiedlich und daher nur bedingt vergleichbar sind. Ein Beispiel für die Auswirkungen wurde in *Kapitel 4.1.1* erläutert. Auch die Prävalenz des PD-MCI hängt davon ab, wie die Abweichungen neuropsychologischer Testergebnisse von Ergebnissen der Normalbevölkerung bewertet werden und in wie vielen Testungen oder kognitiven Domänen diese Differenzen erfüllt sein müssen.¹⁸⁰ Wie im *Kapitel 4.1.4.2* angesprochen wurde, sollte es vermieden werden, Studien, die eine Population von Parkinsonpatienten lediglich in PD und PDD differenzieren, mit Studien zu vergleichen, die eine Einteilung in PD, PD-MCI und PDD vornehmen.

Auch die Dropout-Rate der vorliegenden Studie sollte nicht unerwähnt bleiben, die bei insgesamt 54% (36 von 67 Aufnahmen) liegt, genauere Details sind *Abbildung 13* zu entnehmen. In vergleichbaren Studien – mit automatisierten Messverfahren bei Parkinsonpatienten – lagen die Datenverluste deutlich niedriger bei 24%¹⁵⁹ und 27%.¹⁶⁶ Bei den meisten Studien fehlt allerdings die Angabe über die Selektion und Anzahl der in die Analyse eingehenden MRT-Aufnahmen; teilweise wurden MRTs mit (Bewegungs)Artefakten, Hypointensitäten der weißen Substanz oder fokalen cerebralen Anomalien vor Beginn der Studie ausgeschlossen^{14,102,143} oder es wurden nur neu diagnostizierte, medikamentös unbehandelte Patienten¹⁵⁹ oder Patienten mit einem Hoehn&Yahr-Status I-II¹⁰⁴ eingeschlossen, welche somit nur leicht betroffen sind und

Bewegungsartefakte und Untersuchungsabbrüche von daher eine geringere Rolle spielen. 33% unserer Aufnahmen konnten unabhängig von Freesurfer nicht verwendet werden, 21% segmentierte Freesurfer nicht oder nur unvollständig. Die Rate von 33% könnte dadurch erklärt werden, dass in der vorliegenden Studie Parkinsonpatienten auch höherer Erkrankungsdauer und mit Parkinsondemenz untersucht und Daten mit Bewegungsartefakten nicht vor Beginn ausgeschlossen wurden. Die verbleibenden 21% liegen also im Rahmen der anderen Dropout-Raten und können möglicherweise durch die verwendete FLASH-Sequenz erklärt werden. Diese bietet zwar wie alle Gradientenechosequenzen den Vorteil der schnelleren Bildakquisition und sollte damit auch weniger anfällig für Bewegungsartefakte⁹⁰ sein, erzeugt aber auf der anderen Seite auch einen geringeren Bildkontrast als andere Sequenzen (beispielsweise MPRAGE-Sequenz), was die Segmentierung durch Freesurfer erschweren kann.

Zudem wäre es vermutlich sinnvoll, für den weiteren Einsatz von Freesurfer altersadaptierte Templates zu generieren, anhand derer die Segmentation vorgenommen wird. Der aktuelle Segmentieralgorithmus orientiert sich an einer Vergleichspopulation, die durchschnittlich 38 Jahre alt ist.^{135,136} Gehirne älterer Patienten weisen einen schwächeren Kontrast zwischen weißer und grauer Substanz auf, was die Identifizierung cranieller Strukturen erschwert.⁹⁸ Eine Anpassung des Segmentationsprozesses an ältere Studienpopulationen würde die Resultate künftiger Studien möglicherweise verbessern. Ein wichtiger Aspekt der vorliegenden Studie liegt in der Differenzierung der Parkinsonpatienten in PD, PD-MCI und PDD. Dass das PD-MCI ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Parkinsondemenz ist und zudem heutzutage als eigenständiges Krankheitsbild definiert wird, sollte die kognitive Einteilung von Parkinsonpatienten in der Forschung in die drei Gruppen erfolgen. Es ist des Weiteren hervorzuheben, dass eine aufwändige, einheitliche und gut definierte neuropsychologische Charakterisierung der Patienten mit etablierten Testverfahren vorgenommen wurde. Durch die strenge Selektion und wiederholte Qualitätskontrolle der MRT-Bilder wurden hochwertige Aufnahmen und somit zuverlässige Ergebnisse gewährleistet. Während die meisten vergleichbaren Studien lediglich mit der einfachen Korrelation zwischen Hirnvolumen und Neuropsychologie arbeiteten, wurden in der vorliegenden Studie neben der einfachen Korrelation die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

Um den Einsatz automatisierter Morphometrie bei Parkinsonpatienten unterschiedlicher kognitiver Beeinträchtigung künftig weiter zu etablieren, sollte an folgenden Voraussetzungen gearbeitet werden: einheitliche Diagnosekriterien für das PD-MCI und PDD, Verwendung von denselben Messprotokollen, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen Studienergebnissen herzustellen, sowie die Anpassung volumetrischer Messmethoden an das Alter der Studienpopulation. Abschließend ist zu betonen, dass valide Daten von Multicenterstudien mit großen Patientenzahlen notwendig sind, um die Ursachen der kognitiven Einschränkung bei Parkinsonpatienten pathophysiologisch zu verstehen und diese Erkenntnisse für verbesserte Therapiemöglichkeiten einsetzen zu können.

5. Zusammenfassung

Die sogenannten „nicht-motorischen Symptome“ des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS), darunter die leichte kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI) und die Parkinsondemenz (PDD), rücken durch die steigende Lebenserwartung der Parkinsonpatienten und die guten Behandlungsmöglichkeiten der motorischen Symptome mehr und mehr in den Mittelpunkt des klinischen und wissenschaftlichen Interesses. Mit der fortschreitenden technischen Verfeinerung magnetresonanztomographischer Verfahren und ihrer Möglichkeiten der Weiterverarbeitung gewinnen automatisierte Messverfahren zunehmend an Bedeutung, um cerebrale Strukturveränderungen bei neurodegenerativen Erkrankungen zu detektieren. Dabei ist es von besonderer Bedeutung, anatomische Strukturen und neuropsychologische Charakteristika der Patienten zu definieren, die zur Identifizierung des MCI beim IPS – als Vorstufe und Risikofaktor der Demenz – sowie der Parkinsondemenz selbst herangezogen werden können. Besondere Bedeutung bei der Entwicklung kognitiver Symptome im Rahmen des IPS wird hierbei dem Hippocampus zugesprochen.

Zu diesem Zweck wurden 31 Parkinsonpatienten unterschiedlicher kognitiver Beeinträchtigung einer ausführlichen neuropsychologischen Testreihe unterzogen, die die Gedächtnisleistung, Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit, Sprache und visuell-räumliche Funktionen beinhaltet, und hinsichtlich ihrer kognitiven Funktion in die Gruppe kognitiv unbeeinträchtigter Parkinsonpatienten (PD), Parkinsonpatienten mit MCI (PD-MCI) und Patienten mit Parkinsondemenz (PDD) eingeteilt. Außerdem wurden die Volumina der grauen und weißen Substanz, beider Hippocampi und des Ventrikelsystems mit einem automatisierten Analyseverfahren (Freesurfer) ermittelt. Die neuropsychologischen und volumetrischen Ergebnisse wurden auf Gruppenunterschiede und mögliche Zusammenhänge zwischen Hirnvolumen und kognitiver Funktionen hin untersucht. Außerdem wurden wichtige potenzielle Einflussfaktoren der ermittelten Hirnvolumina bestimmt.

Über zwei Drittel der 31 Parkinsonpatienten wiesen ein MCI (13 PD-MCI) oder eine Parkinsondemenz (9 PDD) auf. 9 waren kognitiv unbeeinträchtigt (9 PD). Patienten mit PD-MCI waren signifikant kürzer erkrankt als diejenigen mit PD und PDD, ansonsten unterschied sich das demographische Profil zwischen den Gruppen nicht. PD-MCI und PDD unterschieden sich hinsichtlich ihrer Gedächtnisleistung, Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit sowie visuell-räumlicher Funktionen signifikant vom Leistungsprofil

kognitiv unbeeinträchtigtter Parkinsonpatienten. Sprachliche Unterschiede bestanden nur zwischen Patienten mit PDD und PD und spielten insgesamt eine untergeordnete Rolle unter den kognitiven Defiziten. Hinsichtlich der Hirnvolumina wiesen die PDD-Patienten einen signifikant kleineren rechten Hippocampus, einen größeren rechten Seitenventrikel und insgesamt größere Ventrikel als die PD-Patienten auf. Alle anderen Hirnvolumina unterschieden sich zwischen den drei Gruppen nicht statistisch. Das rechte Hippocampusvolumen war deutlich mit beeinträchtigten Exekutivfunktionen assoziiert, das gesamte Ventrikelvolumen mit den Domänen Gedächtnis und Sprache. Das Volumen von grauer und weißer Substanz und beider Hippocampi wurde hauptsächlich vom intracraniellen Volumen bestimmt, das Ventrikelgesamtvolumen dagegen vom Lebensalter der Patienten.

Der hohe Anteil an kognitiv beeinträchtigten Parkinsonpatienten in der vorliegenden Studie unterstreicht die Bedeutung von PD-MCI und PDD. Der rechte Hippocampus und der rechte Seitenventrikel, beziehungsweise die damit einhergehende Atrophie benachbarter Strukturen, scheinen zur Entwicklung der kognitiven Symptome, insbesondere der exekutiven Dysfunktion, einen Beitrag zu leisten. Damit unterscheiden sich MCI und Demenz beim IPS sowohl hinsichtlich ihrer anatomische Korrelate als auch des neuropsychologischen Profils von einer Alzheimer-Demenz. Um den Einfluss dieser Strukturen auf das PD-MCI zu untersuchen, sollten in Zukunft longitudinale Beobachtungen mit einer großen Fallzahl durchgeführt werden. Automatisierte volumetrische Verfahren können dabei angewandt werden.

Summary

Mild cognitive impairment (MCI) and dementia are important non-motor symptoms that frequently occur during the course of Parkinson's disease (PD). Due to increasing life expectancy and improved treatment options for patients, the clinical and scientific interest in non-motor PD symptoms is constantly growing. As magnetic resonance (MR) methods and their further processing remarkably advanced over the last decades, automated analysis techniques of MR images is getting progressively involved in the detection of structural brain alterations within neurodegenerative diseases. The definition of anatomical structures and neuropsychological features as markers of cognitive impairment in PD is crucial to detect mild cognitive impairment in PD (PD-MCI) as a

major risk factor of Parkinson's disease dementia (PDD). The hippocampus seems to be strongly involved in the development of cognitive impairment in PD.

In this study, neuropsychological assessment including memory, executive functions, attention, language and visuospatial functions stratified PD patients as either cognitively intact (PD), as having MCI (PD-MCI) or as demented (PDD). All patients underwent MR imaging. An automated segmentation program was used to determine cranial volumes of gray matter, white matter, both hippocampi and the ventricles. Group differences and associations between neuropsychological and volumetric results were assessed and potential influence factors on cranial volumes were evaluated.

More than two third of all 31 patients with PD exhibited cognitive symptoms. In detail, 9 patients presented without cognitive impairment (9 PD), 13 patients with PD-MCI and 9 patients with PDD. Patients with PD-MCI had significant shorter disease duration than patients with PD and PDD, other demographic differences between the three study groups were not observed. There was a strong association between the right hippocampal volume and the impairment in executive functions and between the overall ventricular volume and poorer performance in memory and language. The intracranial volume was the main determination factor of the volume of gray matter, white matter and both hippocampi, whereas age determined the entire ventricle volume.

The high percentage of cognitive impairment within our study group highlights the clinical relevance of PD-MCI and PDD. Volumes of the right hippocampus, right ventricle and neighboring structures are potential predictors for the development of cognitive impairment, especially of executive dysfunction. The results suggest different anatomical correlates and neuropsychological profiles of PD-MCI and PDD in contrast to those found in patients with Alzheimer's disease. Prospectively longitudinal trials with large study cohorts are necessary to investigate the contribution of selected brain structures to cognitive dysfunction in progressive PD.

Danksagung

Hiermit möchte ich all denjenigen danken, ohne die die Anfertigung meiner Dissertationsschrift nicht möglich gewesen wäre.

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Rüdiger Hilker-Roggendorf, der mir dieses interessante Dissertationsthema überlassen hat und über die vielen Jahre das Vertrauen und die Zuversicht geschenkt hat, die Doktorarbeit abzuschließen.

Außerdem möchte ich ganz herzlich Herrn Dr. med. Dipl.-Phys. Simon Baudrexel danken, der mich mit sehr viel Geduld und Zeitaufwand bei der Verarbeitung und Auswertung der Daten unterstützt hat und mit seinem wissenschaftlichen Interesse und kritischer Analyse stets motivieren konnte.

Auch Frau Dr. med. Carola Oberschmidt danke ich sehr herzlich für die Betreuung während der klinischen Datenerhebung.

Den Mitarbeitern des Brain Imaging Centers, insbesondere Frau Sandra Anti und Herrn Dipl.-Ing. Thomas Sattler, bin ich für die Betreuung während der Messungen und Beantwortung zahlreicher Anliegen besonders dankbar.

Schließlich gebührt großer Dank all den Patienten, die trotz der Sorge um ihre Krankheit und den Unannehmlichkeiten zur Durchführung der neuropsychologischen Testungen sowie der MRT-Aufnahmen bereit waren.

Nicht zuletzt sei ganz herzlich meinen Eltern gedankt, die mich über die gesamte Zeit finanziell und moralisch unterstützten, und ermöglichten, dass ich die Arbeit vor meiner klinischen Tätigkeit abschließen konnte. Meinen Geschwistern sowie Niklas Rodi danke ich für die unabhängige Lektüre und die stetige Motivation.

6. Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimerdemenz, Demenz vom Alzheimer-Typ
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens, activity of daily living
ANCOVA	Covarianzanalyse, analysis of covariance
ANOVA	Varianzanalyse, analysis of variance
BTA	Brief Test of Attention
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CSF	Liquor cerebrospinalis, cerebrospinal fluid
DD	Erkrankungsdauer, disease duration
DLB	Lewy-Body-Demenz, Dementia with Lewy bodies
FLASH	fast low-angle shot
FWIT	Farbe-Wort-Interferenztest
GM	Graue Substanz, gray matter
H&Y	Hoehn und Yahr
Hc	Hippocampus
HC	Gesunde Kontrollen, healthy controls
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICV	Intracranielles Volumen, intracranial volume
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
LPS	Leistungsprüfsystem
MCI	Mild Cognitive Impairment
MCST	Modified Card Sorting Test
MMSE	Mini Mental State Examination
MNI	Montreal Neurological Institute
MR	Magnetresonanz, magnetic resonance
MRT	Magnetresonanztomographie
NBM	Nucleus basalis Meynert
Ncl.	Nucleus
NMS	Nicht-motorische Symptome, non-motor symptoms
PANDA	Parkinson Neuropsychiatric Dementia Assessment

PDD	Demenz bei Idiopathischem Parkinsonsyndrom, Parkinsondemenz
PD-MCI	Mild Cognitive Impairment bei Idiopathischem Parkinsonsyndrom
REM	Rapid Eye Movement
ROI	Regions of interest
SD	Standardabweichung, standard deviation
SWI	suszeptibilitätsgewichtete Bilder, susceptibility weight images
TE	Echozeit, echo time
TIV	Totales intracranielles Volumen, Total intracranial volume
TR	Repetitionszeit, repetition time
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VBM	Voxel-basierte Morphometrie, voxel-based morphometry
WM	Weißer Substanz, white matter
WMH	Hyperdensitäten der weißen Substanz, white matter hyperdensities
ZNS	Zentrales Nervensystem

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufgliederung der visuell-räumlichen Funktionen in die einzelnen kognitiven Bereiche.....	16
Abbildung 2: Neuronales Netzwerk der Parkinsondemenz.....	19
Abbildung 3: Modell von Überschneidungen der Proteinopathien nach	21
Abbildung 4: Beispiel einer MRT-Segmentierung.....	25
Abbildung 5: Auszug aus dem Stroop-Test.....	33
Abbildung 6: Computerunterstützte Version des MCST	36
Abbildung 7: Preprocessing des Segmentieralgorithmus.....	40
Abbildung 8: Veranschaulichung der oberflächen-basierten automatisierten Segmentierung mit FreeSurfer.....	41
Abbildung 9: Segmentierung der Gehirne mit Freesurfer	43
Abbildung 10: Detailaufnahme des Hippocampus in sagittaler Schnittführung	44
Abbildung 11: Detailaufnahme des Hippocampus in coronarer Schnittführung	44
Abbildung 12: Detailaufnahme des Hippocampus in axialer Schnittführung.....	45
Abbildung 13: Auswahl der Frankfurt MRT-Daten zur Analyse mit Freesurfer.....	46
Abbildung 14: Korrigiertes Volumen der grauen Substanz	52
Abbildung 15: Korrigiertes Volumen der weißen Substanz.....	53
Abbildung 16: Korrigierte Volumina des linken und rechten Hippocampus abhängig von der Diagnose	54
Abbildung 17: Gesamtes korrigiertes Ventrikelvolumen (links) und korrigierte Volumina der Seitenventrikel (rechts) abhängig von der Diagnose.....	55
Abbildung 18: Vergleich von Hippocampusvolumina.....	71
Abbildung 19: Vorgehensweise zur Bestimmung des MCI	97
Abbildung 21: Aufgaben 28-30 des MMSE.....	103
Abbildung 21: a) Beispiel aus dem Subtest 7 b) Beispiel aus dem Subtest 9 des Leistungsprüfsystem.....	108
Abbildung 22: Beispiel aus dem MMSE.....	109
Abbildung 23: Beispiel aus dem CERAD Figuren.....	110
Abbildung 24: Beispiel aus dem CERAD Figuren.....	111

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nicht-motorische Symptome des IPS. ^{26,38-40}	11
Tabelle 2: Braak Stadien. ³²	12
Tabelle 3: Prämotorische NMS. ^{45,49}	13
Tabelle 4: Zielsyndrome und Interventionsstrategien (aus Förstl ⁸³).	23
Tabelle 5: Unterschiedliche Einteilungen des MMSE.	31
Tabelle 6: Untertests des CERAD-Plus ¹²¹⁻¹²³	34
Tabelle 7: Übersicht der durchgeführten klinischen und Kognitionstests.....	37
Tabelle 8: Übersicht über die Auswertung der Daten	38
Tabelle 9: Demographische Daten zu den Freesurfer-Daten in Frankfurt	47
Tabelle 10: Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen	49
Tabelle 11: MR-volumetrische Ergebnisse der Freesurfer-Analyse	51
Tabelle 12: Einfache Korrelation zwischen Hirnvolumina und neuropsychologischen Testungen	57
Tabelle 13: Korrelation der Hirnvolumina untereinander	60
Tabelle 14: Lineare Regressionsanalyse.....	62
Tabelle 15: Lineare Regressionsanalyse von Hirnvolumina und demographischen Charakteristika mit $p=0.999$	64
Tabelle 16: Lineare Regressionsanalyse von Hirnvolumina und demographischen Charakteristika mit $p=0.05$	64
Tabelle 17: Metaanalyse von Hippocampusvolumina.....	72
Tabelle 18: Ergebnisse der Hippocampusvolumetrie mit Freesurfer bei unterschiedlichen Patientenpopulationen	73
Tabelle 19: United Kingdom Parkinson's Disease Society brain bank diagnostic criteria for Parkinson's disease ³⁶	95
Tabelle 20: United Kingdom Parkinson's Disease Society brain bank diagnostic criteria for Parkinson's Disease in eigener deutscher Übersetzung.....	96
Tabelle 21: Diagnosekriterien eines MCI nach Petersen et al. ^{55,56}	97
Tabelle 22: Criteria for the Diagnosis of PD-MCI ⁶⁴	98
Tabelle 23: Diagnosekriterien der Parkinsondemenz nach der Movement Disorder Society Task Force ⁴¹	99
Tabelle 24: Diagnosekriterien der Parkinsondemenz, angelehnt an Mollenhauer et al. ⁶¹	100

6.4 Diagnosekriterien

6.4.1 Diagnosekriterien des IPS nach den „United Kingdom Parkinson’s Disease Society brain bank diagnostic criteria for Parkinson’s disease“

Step 1: Diagnosis of Parkinsonian Syndrome:

Bradykinesia and at least one of the following

- muscular rigidity
- 4-6 Hz rest tremor
- postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction

Step 2: Exclusion criteria for PD:

- history of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
- history of repeated head injury
- history of definite encephalitis
- oculogyric crises
- neuroleptic treatment at onset of symptoms
- more than one affected relative
- sustained remission
- strictly unilateral features after 3 years
- supranuclear gaze palsy
- cerebellar signs
- early severe autonomic involvement
- early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis
- Babinski sign
- presence of cerebral tumor or communication hydrocephalus on imaging study
- negative response to large doses of levodopa in absence of malabsorption
- MPTP exposure

Step 3: supportive prospective positive criteria for PD:

Three or more required for diagnosis of definite PD in combination with step 1

- unilateral onset
- rest tremor present
- progressive disorder
- persistent asymmetry affecting side of onset most
- excellent response (70-100%) to levodopa
- severe levodopa-induced chorea
- levodopa response for 5 years or more
- clinical course of ten years or more

Tabelle 19: United Kingdom Parkinson’s Disease Society brain bank diagnostic criteria for Parkinson’s disease³⁶

Schritt 1: Diagnose eines Parkinson-Syndroms:

Bradykinesie und mindestens eines der folgenden:

- Muskuläre Rigidität
- Ruhetremor mit 4-6Hz
- Posturale Instabilität, die nicht durch eine primär visuelle, vestibuläre, cerebelläre oder propriozeptive Dysfunktion hervorgerufen ist

Schritt 2: Ausschlusskriterien für das IPS:

- Anamnestisch wiederholte Schlaganfälle mit schrittweiser Progression der Parkinson-Symptomatik
- Anamnestisch wiederholte Schädeltraumata
- Zustand nach gesicherter Enzephalitis
- Okulogyre Krise
- Behandlung mit Neuroleptika zu Beginn der Symptome
- Mehr als ein(e) betroffene(r) Verwandte(r)
- Anhaltende Remission
- Strikt einseitige Ausprägung nach drei Jahren
- Supranukleäre Blickparese
- Cerebelläre Zeichen
- Frühe schwere autonome Beteiligung
- Frühe schwere Demenz mit Beeinträchtigung von Gedächtnis, Sprache und Praxis
- Positives Babinski-Zeichen
- Vorhandensein eines Hirntumors oder kommunizierender Hydrozephalus in der Bildgebung
- Fehlende Antwort auf hohe Levodopa-Dosen ohne das Vorhandensein einer Malabsorption
- Exposition mit MPTP

Schritt 3: unterstützende, voraussichtliche, positive Kriterien für das IPS:

Mind. drei für die Diagnose eines definitiven IPS in Kombination mit Schritt 1 erforderlich:

- Unilateraler Beginn
- Vorhandener Ruhetremor
- Progressive Störung
- Persistierende Asymmetrie zugunsten der Seite des Symptombeginns
- Ausgezeichnete Antwort (70-100%) auf Levodopa
- Schwere Levodopa-induzierte Chorea
- Levodopa-Antwort über mind. 5 Jahre
- Klinischer Verlauf von mind. 10 Jahren

Tabelle 20: United Kingdom Parkinson's Disease Society brain bank diagnostic criteria for Parkinson's Disease in eigener deutscher Übersetzung

6.4.2 Diagnosekriterien des amnestischen MCI nach Petersen

Memory complain usually corroborated by an informant

The first criterion refers to the subjective memory complaint.

Objective memory impairment for age

This criterion can be fulfilled with the assistance of neuropsychological testing, but once again, no particular test or cutoff score is specified. [...] This criterion should be interpreted in conjunction with the first criterion.

Essentially preserved general cognitive function

General intellectual function refers to the other nonmemory cognitive domains, e.g. language, executive function, visuospatial skills. [...] Neuropsychological testing can be very useful in this context in making these determinations, but ultimately, the judgement of the clinician is required.

Largely intact functional activities

The essentially normal activities of daily living criterion can be fulfilled largely through a history from the subject and preferably from an informant as well.

Not demented

Finally, the last criterion, 'not demented', is also made on the basis of the clinician's best judgement. This results from a combination of the assessment of criteria 1–4 and hinges on the degree of functional impairment.

Tabelle 21: Diagnosekriterien eines MCI nach Petersen et al.^{55,56}

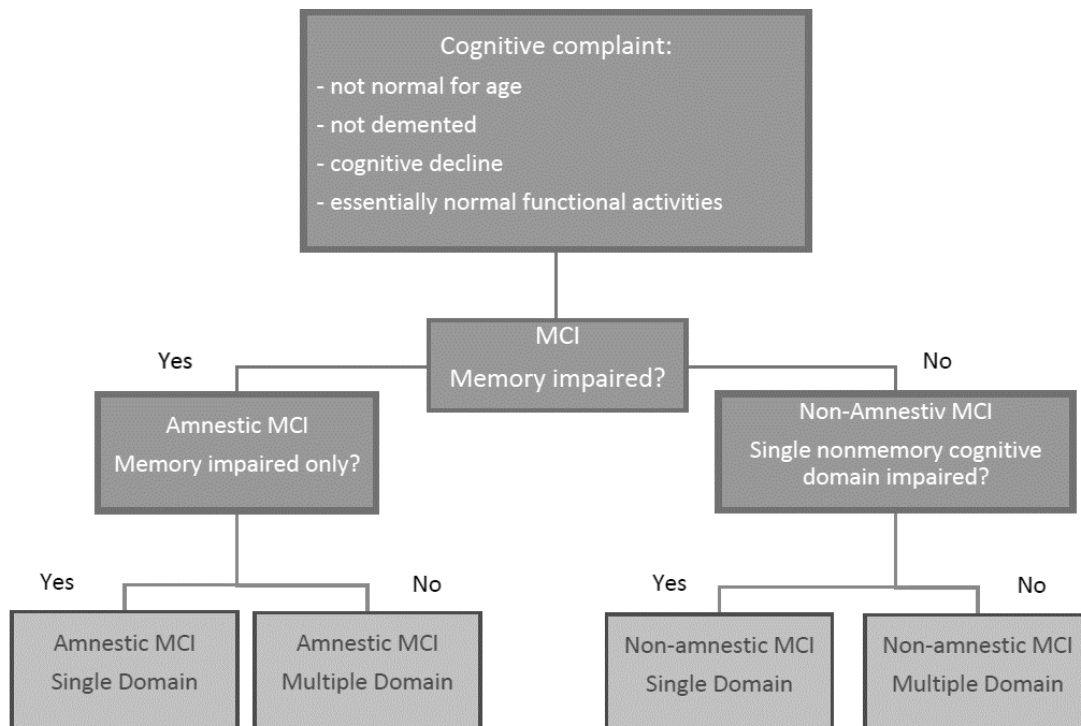


Abbildung 19: Vorgehensweise zur Bestimmung des MCI, angelehnt an Petersen et al.⁵⁶

6.4.3 Diagnosekriterien des PD-MCI nach der Movement Disorder Society Task Force

I. Inclusion criteria

- Diagnosis of Parkinson's disease as based on the UK PD Brain Bank Criteria
- Gradual decline, in the context of established PD, in cognitive ability reported by either the patient or informant, or observed by the clinician
- Cognitive deficits on either formal neuropsychological testing or a scale of global cognitive abilities (detailed in section III)
- Cognitive deficits are not sufficient to interfere significantly with functional independence, although subtle difficulties on complex functional tasks may be present

II. Exclusion criteria

- Diagnosis of PD dementia based on MDS Task Force proposed criteria
- Other primary explanations for cognitive impairment (e.g., delirium, stroke, major depression, metabolic abnormalities, adverse effects of medication, or head trauma)
- Other PD-associated comorbid conditions (e.g., motor impairment or severe anxiety, depression, excessive daytime sleepiness, or psychosis) that, in the opinion of the clinician, significantly influence cognitive testing

III. Specific guidelines for PD-MCI level I and level II categories

A. Level I (abbreviated assessment)

- Impairment on a scale of global cognitive abilities validated for use in PD or
- Impairment on at least two tests, when a limited battery of neuropsychological tests is performed (i.e., the battery includes less than two tests within each of the five cognitive domains, or less than five cognitive domains are assessed)

B. Level II (comprehensive assessment)

- Neuropsychological testing that includes two tests within each of the five cognitive domains (i.e., attention and working memory, executive, language, memory, and visuospatial)
- Impairment on at least two neuropsychological tests, represented by either two impaired tests in one cognitive domain or one impaired test in two different cognitive domains
- Impairment on neuropsychological tests may be demonstrated by:
 - o Performance approximately 1 to 2 SDs below appropriate norms or
 - o Significant decline demonstrated on serial cognitive testing or
 - o Significant decline from estimated premorbid levels

IV. Subtype classification for PD-MCI

(optional, requires two tests for each of the five cognitive domains assessed and is strongly suggested for research purposes)

- PD-MCI single-domain—abnormalities on two tests within a single cognitive domain (specify the domain), with other domains unimpaired or
- PD-MCI multiple-domain—abnormalities on at least one test in two or more cognitive domains (specify the domains)

Tabelle 22: Criteria for the Diagnosis of PD-MCI⁶⁴

6.4.4 Diagnosekriterien der Parkinsondemenz nach der Movement Disorder Society Task Force

I. Core features

1. Diagnosis of Parkinson's disease according to Queen Square Brain Bank criteria
2. A dementia syndrome with insidious onset and slow progression, developing within the context of established Parkinson's disease and diagnosed by history, clinical, and mental examination, defined as:
 - Impairment in more than one cognitive domain
 - Representing a decline from premorbid level
 - Deficits severe enough to impair daily life (social, occupational, or personal care), independent of the impairment ascribable to motor or autonomic symptoms

II. Associated clinical features

1. Cognitive features:
 - Attention: Impaired. Impairment in spontaneous and focused attention, poor performance in attentional tasks; performance may fluctuate during the day and from day to day
 - Executive functions: Impaired. Impairment in tasks requiring initiation, planning, concept formation, rule finding, set shifting or set maintenance; impaired mental speed (bradyphrenia)
 - Visuo-spatial functions: Impaired. Impairment in tasks requiring visual-spatial orientation, perception, or construction
 - Memory: Impaired. Impairment in free recall of recent events or in tasks requiring learning new material, memory usually improves with cueing, recognition is usually better than free recall
 - Language: Core functions largely preserved. Word finding difficulties and impaired comprehension of complex sentences may be present
2. Behavioral features:
 - Apathy: decreased spontaneity; loss of motivation, interest, and effortful behavior
 - Changes in personality and mood including depressive features and anxiety
 - Hallucinations: mostly visual, usually complex, formed visions of people, animals or objects
 - Delusions: usually paranoid, such as infidelity, or phantom boarder (unwelcome guests living in the home) delusions
 - Excessive daytime sleepiness

III. Features which do not exclude PD-D, but make the diagnosis uncertain

- Co-existence of any other abnormality which may by itself cause cognitive impairment, but judged not to be the cause of dementia, e.g. presence of relevant vascular disease in imaging
- Time interval between the development of motor and cognitive symptoms not known

IV. Features suggesting other conditions or diseases as cause of mental impairment, which, when present make it impossible to reliably diagnose PD-D

- Cognitive and behavioral symptoms appearing solely in the context of other conditions such as:
 - a. Systemic diseases or abnormalities
 - b. Drug intoxicationMajor Depression according to DSM IV
- Features compatible with "Probable Vascular dementia" criteria according to NINDS-AIREN (dementia in the context of cerebrovascular disease as indicated by focal signs in neurological exam such as hemiparesis, sensory deficits, and evidence of relevant cerebrovascular disease by brain imaging AND a relationship between the two as indicated by the presence of one or more of the following: onset of dementia within 3 months after a recognized stroke, abrupt deterioration in cognitive functions, and fluctuating, stepwise progression of cognitive deficits)

Tabelle 23: Diagnosekriterien der Parkinsondemenz nach der Movement Disorder Society Task Force⁴¹

Klinisch-diagnostische Konsensuskriterien der Parkinsondemenz

1. Kernmerkmale sind

- Queen-Square-Brain-Bank-Kriterien für Parkinson-Krankheit
- Demenz mit :
 - Einschränkungen in mehr als einer kognitiven Domäne
 - Abnahme der Kognition im Vergleich zum prämorbidem Niveau
 - defizitbedingte Funktionseinschränkungen im Alltag

2. Assoziierte klinische Merkmale sind

- Aufmerksamkeit
- exekutive Funktionen
- visuell-räumliche Funktionen
- Gedächtnis
- Sprache
- Apathie
- Persönlichkeitsveränderungen und Stimmungsänderungen
- Halluzinationen
- Wahn
- verstärkte Tagesmüdigkeit

3. Merkmale, die die Diagnose einer Demenz bei der Parkinson-Krankheit unwahrscheinlich machen

- Vorhandensein anderer Abnormalitäten, die eine kognitive Beeinträchtigung verursachen können, (z. B. Nachweis relevanter vaskulärer Läsionen).
- Der zeitliche Abstand zwischen Entwicklung der motorischen und kognitiven Symptome ist nicht bekannt.

4. Merkmale hinweisend auf andere Umstände/Erkrankungen als Ursache für die geistige Beeinträchtigung darstellen

- kognitive und Verhaltenssymptome nur im Zusammenhang mit z. B. akuter Verwirrtheit bei systemischer Erkrankung, Medikamentennebenwirkungen
- Major Depression entsprechend der DSM-IV
- Merkmale, die der Verdachtsdiagnose einer „wahrscheinlichen vaskulären Demenz“ entsprechen

Für die Diagnose „wahrscheinliche“ Demenz bei der Parkinson-Krankheit

1. beide Kernmerkmale
 2. Nachweis von Defiziten in mindestens zwei der vier unter Punkt 2 genannten Domänen
 3. keiner der unter Punkt 3 aufgeführten Kriterien ist erfüllt
 4. keines der unter Punkt 4 aufgeführten Merkmale liegt vor
- Das Vorhandensein mindestens eines unter Punkt 2 der aufgeführten Verhaltenssymptome unterstützt die Diagnose

Für die Diagnose „mögliche“ Demenz bei der Parkinson-Krankheit

1. beide Kernmerkmale
 2. Punkt 2 ist nicht erfüllt, z. B. motorische oder senso-motorische Aphasie oder alleinige Störung der Merkfähigkeit (Gedächtnisleistung verbessert sich nicht nach Hilfeleistungen oder in der Wiedererkennung) bei erhaltener Aufmerksamkeit. Verhaltenssymptome können vorliegen oder nicht
- ODER
3. ein oder mehrere der unter Punkt 3 aufgeführten Punkte sind erfüllt
 4. keines der unter Punkt 4 aufgeführten Merkmale liegt vor

Tabelle 24: Diagnosekriterien der Parkinsondemenz, angelehnt an Mollenhauer et al.⁶¹

6.5 Neuropsychologische Testungen

6.5.1 Hoehn und Yahr

Originalpublikation: Hoehn et al. ⁴³

Abrufbar auf: http://www.neurologienetz.de/front_content.php?idart=302

Stadium	Klinik
0	Keine Anzeichen der Erkrankung
1	Unilaterale Erkrankung
2	Bilaterale Erkrankung, keine Beeinträchtigung der posturalen Reflexe
3	Milde bis moderate, bilaterale Erkrankung; Beeinträchtigung der posturalen Reflexe; unabhängig
4	Schwere Beeinträchtigung; noch fähig, ohne Hilfe zu gehen und zu stehen
5	Ohne Hilfe an Rollstuhl oder Bett gebunden

6.5.2 Mini Mental Status Examination (MMSE)

Originalpublikation: Folstein et al.¹⁰⁹

Abrufbar auf: <http://www.memoryclinic.ch/content/view/37/47/>

	0 Punkte	1 Punkt
1. Orientierung		
<i>(Pro richtige Antwort 1 Punkt)</i>		
(1) Datum		
(2) Wochentag		
(3) Monat		
(4) Jahr		
(5) Jahreszeit		
(6) Bundesland		
(7) Land		
(8) Stadt		
(9) Klinik / Praxis / Altersheim		
(10) Stockwerk		
2. Merkfähigkeit		
<i>(Pro richtiges Wort beim ersten Durchgang 1 Punkt)</i>		
(11) „Auto“		
(12) „Blume“		
(13) „Kerze“		
3. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit		
<i>(Von 100 je 7 subtrahieren lassen - bis zu 5 Subtraktionen. Pro richtige Subtraktion 1 Punkt.)</i>		
(14) „93“		
(15) „86“		
(16) „79“		
(17) „72“		
(18) „65“		
4. Erinnerungsfähigkeit		
<i>(Den Probanden nach den bei „2. Merkfähigkeit“ genannten Wörtern fragen. 1 Punkt je richtige Nennung.)</i>		
(19) „Auto“		
(20) „Blume“		
(21) „Kerze“		
5. Sprache		
<i>(1 Punkt für jede korrekte Antwort / Handlung)</i>		
(22) Armbanduhr benennen		
(23) Bleistift benennen		
(24) Nachsprechen des Satzes „Sie leiht ihm kein Geld mehr“.		
(25) Blatt Papier in die rechte Hand nehmen ...		
(26) – in der Mitte falten		
(27) – auf den Tisch legen		
(28) Anweisung vorlesen und befolgen		
(29) Schreiben eines vollständigen Satzes		
(30) Nachzeichnen		

Bitte schließen Sie die Augen!

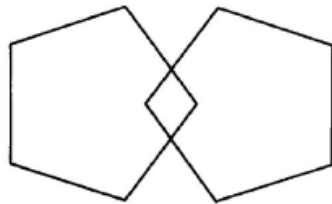


Abbildung 20: Aufgaben 28-30 des MMSE

6.5.3 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Originalpublikation: Fahn et al.¹¹⁴

Abrufbar auf: http://www.neurologienetz.de/front_content.php?idart=420

Punkt(e)	
I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung	
1. Intellektuelle Einschränkung:	
0	Keine.
1	Leicht. Vergesslichkeit mit teilweiser Erinnerung an Ereignisse und keine anderweitigen Schwierigkeiten.
2	Mäßiger Gedächtnisverlust mit Desorientierung und mäßigen Schwierigkeiten beim Meistern komplexer Probleme. Leichte, aber definitive Einschränkung zu Hause mit der Notwendigkeit einer gelegentlichen Hilfe.
3	Schwerer Gedächtnisverlust mit zeitlicher und häufig örtliche Desorientierung. Schwere Einschränkung bei der Bewältigung von Problemen
4	Schwerer Gedächtnisverlust, Orientierung nur zur Person erhalten. Kann keine Urteile fällen und keine Probleme lösen. Benötigt bei der persönlichen Pflege viel Hilfe. Kann nicht mehr alleine gelassen werden
2. Denkstörungen: <i>als Folge von Demenz oder Medikamenten-Intoxikationen</i>	
0	Keine
1	Lebhafte Träume
2	"Gutartige" Halluzinationen mit erhaltener Einsicht.
3	Gelegentliche bis häufige Halluzinationen und Wahnvorstellungen; keine Einsicht; könnte sich störend auf die täglichen Aktivitäten auswirken.
4	Persistierende Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder floride Psychose. Kann sich nicht selbst versorgen.
3. Depression	
0	Nicht vorhanden

1	Zeitweise Traurigkeit oder Schuldgefühl stärker als normal, niemals Tage oder Wochen anhaltend.				
2	Anhaltende Depression (1 Woche oder länger).				
3	Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen (Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verlust des Interesses).				
4	Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen und Selbstmordgedanken oder – absichten.				
4. Motivation/Initiative					
0	Normal.				
1	Weniger energisch als sonst; stärker passiv.				
2	Fehlende Initiative oder Desinteresse an nicht routinemäßigen Aktivitäten.				
3	Fehlende Initiative oder Desinteresse an täglichen (routinemäßigen) Aktivitäten.				
4	In sich gekehrt, völliges Fehlen von Motivation.				
III. MOTORISCHE UNTERSUCHUNG					
18. Sprache:					
0	Normal.				
1	Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen.				
2	Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert.				
3	Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen.				
4	Unverständlich.				
19. Gesichtsausdruck:					
0	Normal.				
1	Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales "Pokergesicht" sein.				
2	Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdruckes.				
3	Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet.				
4	Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm auseinander.				
20. Ruhetremor:					
G	H	H	H	H	(G = Gesicht, RH = rechte Hand, LH = linke Hand, RF = rechterFuß, LF = linker Fuß)
0	0	0	0	0	Keine.
1	1	1	1	1	Leicht und selten vorhanden.
2	2	2	2	2	Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend.
3	3	3	3	3	Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.
4	4	4	4	4	Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden
21. Aktions- oder Haltungstremor der Hände:					
R	L	(R = rechts, L = links)			
0	0	Fehlt.			
1	1	Leicht; bei Bewegung vorhanden.			
2	2	Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden			
3	3	Mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden.			
4	4	Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.			
22. Rigidity:					
<i>Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden.</i>					
Z	ROE	LOE	RUE	LUE	(N = Nacken, ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke untere Extremität)
0	0	0	0	0	Fehlt.
1	1	1	1	1	Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.
2	2	2	2	2	Leicht bis mäßig.
3	3	3	3	3	Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.
4	4	4	4	4	Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen.

23. Fingerklopfen: <i>Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger.</i>		
R	L	(R = rechts, L = links)
0	0	Normal.
1	1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
2	2	Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
3	3	Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
4	4	Kann die Aufgabe kaum ausführen.
24. Handbewegungen: <i>Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert.</i>		
R	L	(R = rechts, L = links)
0	0	Normal.
1	1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
2	2	Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
3	3	Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
4	4	Kann die Aufgabe kaum ausführen.
25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände: <i>Pronation-Supinationsbewegung der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig.</i>		
R	L	
0	0	Normal.
1	1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
2	2	Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
3	3	Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
4	4	Kann die Aufgabe kaum ausführen.
26. Agilität der Beine: <i>Der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen.</i>		
R	L	
0	0	Normal.
1	1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
2	2	Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
3	3	Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
4	4	Kann die Aufgabe kaum ausführen.
27. Aufstehen vom Stuhl: <i>Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen:</i>		
0	Normal	
1	Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen.	
2	Stößt sich an den Armlehnen hoch.	
3	Neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen	
4	Kann ohne Hilfe nicht aufstehen	
28. Haltung:		
0	Normal aufrecht:	

1	Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein.
2	Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein.
3	Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein
4	Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung.
29. Gang:	
0	Normal.
1	Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion.
2	Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion.
3	Starke Gehstörung, benötigt Hilfe.
4	Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe
30. Haltungsstabilität: <i>Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten; der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet.</i>	
0	Normal
1	Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus.
2	Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde
3	Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren.
4	Kann nicht ohne Unterstützung stehen.
31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers: <i>Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut.</i>	
0	Keine.
1	Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude.
2	Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind. Alternativ auch herabgesetzte Amplitude.
3	Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.
4	Ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.
IV. Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche)	
A DYSKINESIEN	
32. Dauer: Zu welcher Tageszeit treten die Dyskinesien auf? <i>Anamnestische Angaben</i>	
0	Keine.
1	1 - 25% des Tages.
2	26 - 50% des Tages.
3	51 - 75% des Tages.
4	76 - 100% des Tages.
33. Behinderung: Wie hinderlich sind die Dyskinesien? <i>Anamnestische Angaben; können durch Untersuchung in der Sprechstunde modifiziert werden.</i>	
0	Keine Behinderung.
1	Leichte Behinderung.
2	Mäßige Behinderung.
3	Starke Behinderung.
4	Vollständige Behinderung.
34. Schmerzhaftige Dyskinesien: Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?	
0	Kleine schmerzhaften Dyskinesien.
1	Leicht.
2	Mäßig.
3	Stark.
4	Ausgeprägt.
35. Auftreten von Dystonie am frühen Morgen: <i>Anamnestische Angaben</i>	
0	Nein.

1	Ja.
B KLINISCHE FLUKTUATIONEN	
36. Lassen sich "off"-Perioden z.B. zeitlich nach einer Medikamenteneinnahme voraussagen?	
0	Nein.
1	Ja.
37. Sind "off"-Perioden zeitlich nach einer Medikamenteneinnahme vorhersagbar?	
0	Nein.
1	Ja.
38. Treten "off"-Perioden plötzlich auf, z.B. innerhalb von wenigen Sekunden?	
0	Nein.
1	Ja.
39. Für welche Dauer befindet sich der Patient tagsüber durchschnittlich im "off"-Stadium?	
0	Überhaupt nicht.
1	1 - 25% des Tages
2	26 - 50% des Tages.
3	51 - 75% des Tages.
4	76 - 100% des Tages.
C ANDERWEITIGE KOMPLIKATIONEN	
40. Leidet der Patient an Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen?	
0	Nein.
1	Ja.
41. Leidet der Patient an Schlafstörungen, z.B. Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit?	
0	Nein.
1	Ja.
42. Hat der Patient orthostatische Symptome?	
0	Nein.
1	Ja.

6.5.4 Modified Card Sorting Test (MCST)

Publikation: Nelson et al.¹²⁶

Einheitliche Instruktion des Tests:

„Dieser Test ist ein wenig ungewöhnlich, da ich Ihnen nicht allzu viel dazu sagen kann wie er durchzuführen ist.

Sie werden gebeten, jede Karte aus diesem Kartenstapel (auf dem Bildschirm den virtuellen Kartenstapel zeigen) einer von diesen vier Karten zuzuordnen (zeige nach und nach jede der Stimulus Karten, beginne mit dem roten Dreieck). Die Zuordnung der Karte können Sie mit den Nummern 1 – 4 vornehmen (Ziffern auf der Tastatur zeigen).

Ich kann Ihnen leider nicht verraten wie Sie die Karten zuordnen sollen, aber Sie bekommen jedes Mal, nachdem Sie eine Karte zugeordnet haben, eine Rückmeldung.

Es kann sein, dass sich während der Durchführung die Sortierregel ändert, dies wird dann auf dem Bildschirm angezeigt.

Wenn Sie die Karte richtig zugeordnet haben erscheint ein gelber „Smiley“ der lacht und unter dem „Richtig“ steht (Stelle zeigen wo der „Smiley“ erscheint). Wenn Sie die Karte falsch zugeordnet haben, erscheint ein gelber „Smiley“ der traurig guckt und unter dem „Falsch“ steht. Wenn Sie eine Karte falsch zugeordnet haben ist das nicht schlimm, versuchen Sie die nächste einfach richtig zuzuordnen.

Bei der Aufgabe geht es nicht um Zeit, Sie können sich also Zeit lassen.

Ist Ihnen alles klar, oder haben Sie noch Fragen?“

6.5.5 Leistungsprüfsystem 50+ (LPS 50+)

Originalpublikation: Sturm et al.¹³⁰

a)

1	1	↗	1	1
1	1	↗	1	1
P	Q	P	P	P
P	Q	P	P	P

b)

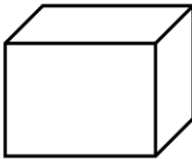
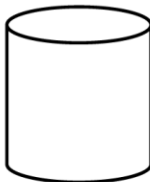
	<table border="0"> <tr><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr> <tr><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr> <tr><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr> </table>	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<table border="0"> <tr><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr> <tr><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr> <tr><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr> </table>	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2	3	4																		
5	6	7																		
8	9	10																		
2	3	4																		
5	6	7																		
8	9	10																		
	<table border="0"> <tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td></tr> <tr><td>4</td><td>5</td><td>6</td></tr> <tr><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	<table border="0"> <tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td></tr> <tr><td>4</td><td>5</td><td>6</td></tr> <tr><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	2	3																		
4	5	6																		
7	8	9																		
1	2	3																		
4	5	6																		
7	8	9																		

Abbildung 21: a) Beispiel aus dem Subtest 7: das spiegelverkehrte Zeichen soll markiert werden. b) Beispiel aus dem Subtest 9 des Leistungsprüfsystem: die Flächenanzahl der abgebildeten Körper soll angegeben werden. Angelehnt an Bock et al.¹³¹

6.6 Beispiele der konstruktiven Praxis bei kognitiv eingeschränkten Parkinsonpatienten

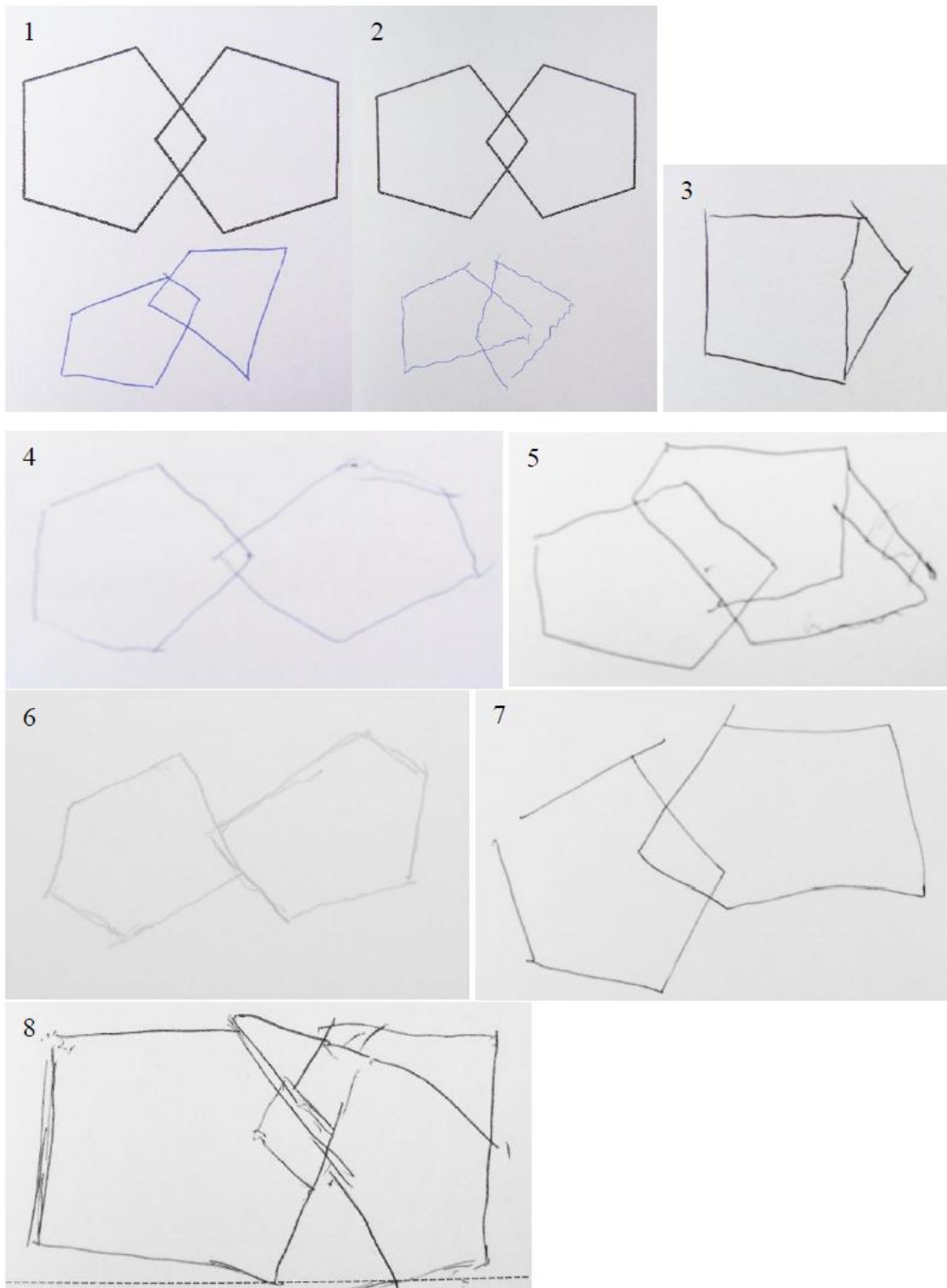


Abbildung 22: Beispiel aus dem MMSE: Probanden werden aufgefordert, zwei sich in einem Viereck überlappende Fünfecke abzuzeichnen. Das meiste Schwierigkeit scheint neben dem Tremor (2) die Überschneidung im Viereck zu sein (1,5,8). Bei 4 entspricht die Relation der Überschneidung zur Größe des Fünfecks nicht dem Original. Bei 3 wurden nicht beide Fünfecke erkannt. Quelle: Material der vorliegenden Studie.

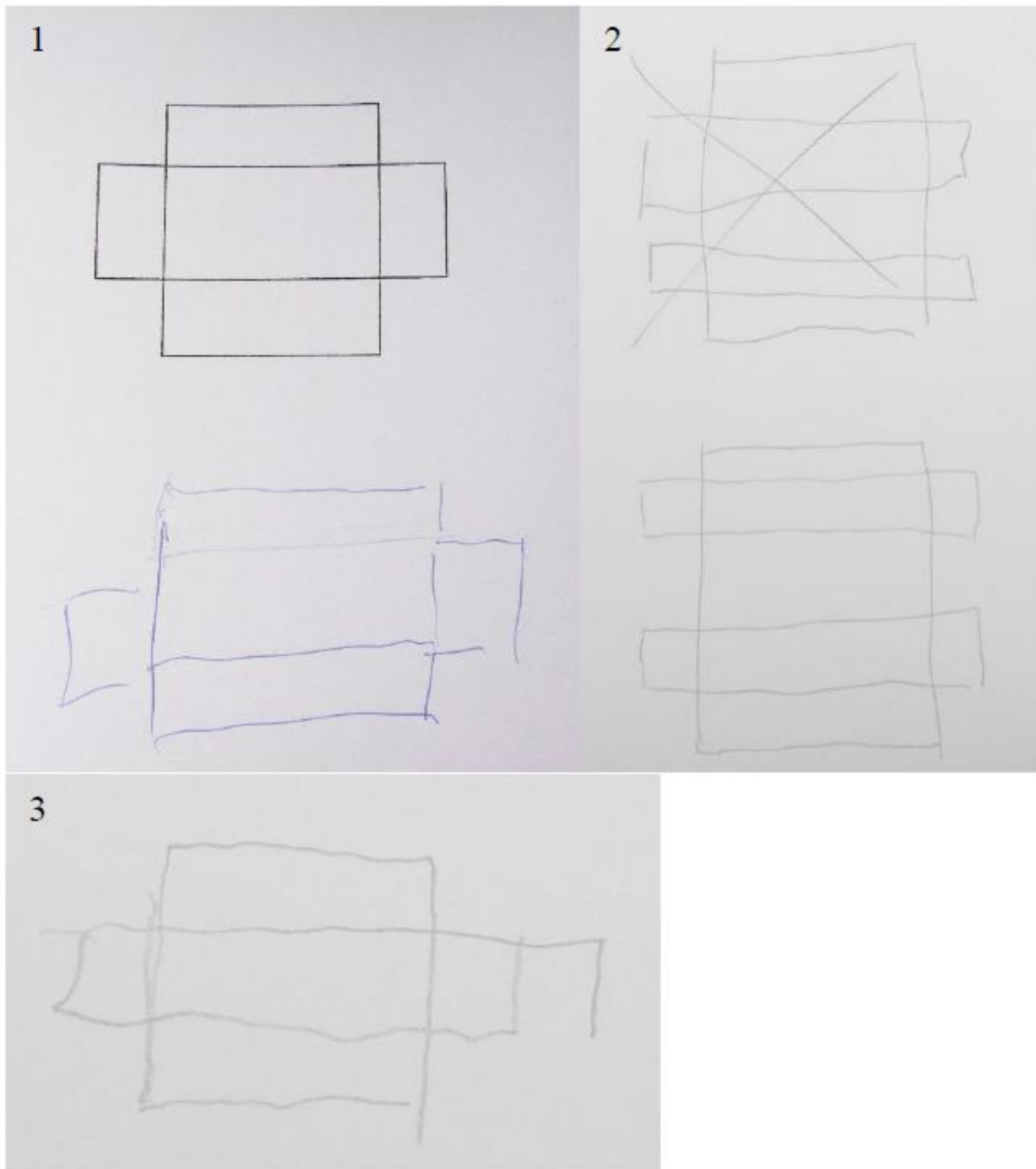


Abbildung 23: Beispiel aus dem CERAD Figures: Probanden werden gebeten, zwei sich überlappende Vierecke abzuzeichnen. Die Probanden scheinen Probleme zu haben, die beiden Rechtecke als unabhängig voneinander zu erkennen. Bei 1 sind die überlappenden Enden der Vierecke abgetrennt, bei 3 wird begonnen, die Figur zu wiederholen. Bei 2 wurde zweimal derselbe Fehler begangen, nämlich dass ein Rechteck zu viel wahrgenommen und abgezeichnet wurde. Quelle: Material der vorliegenden Studie.

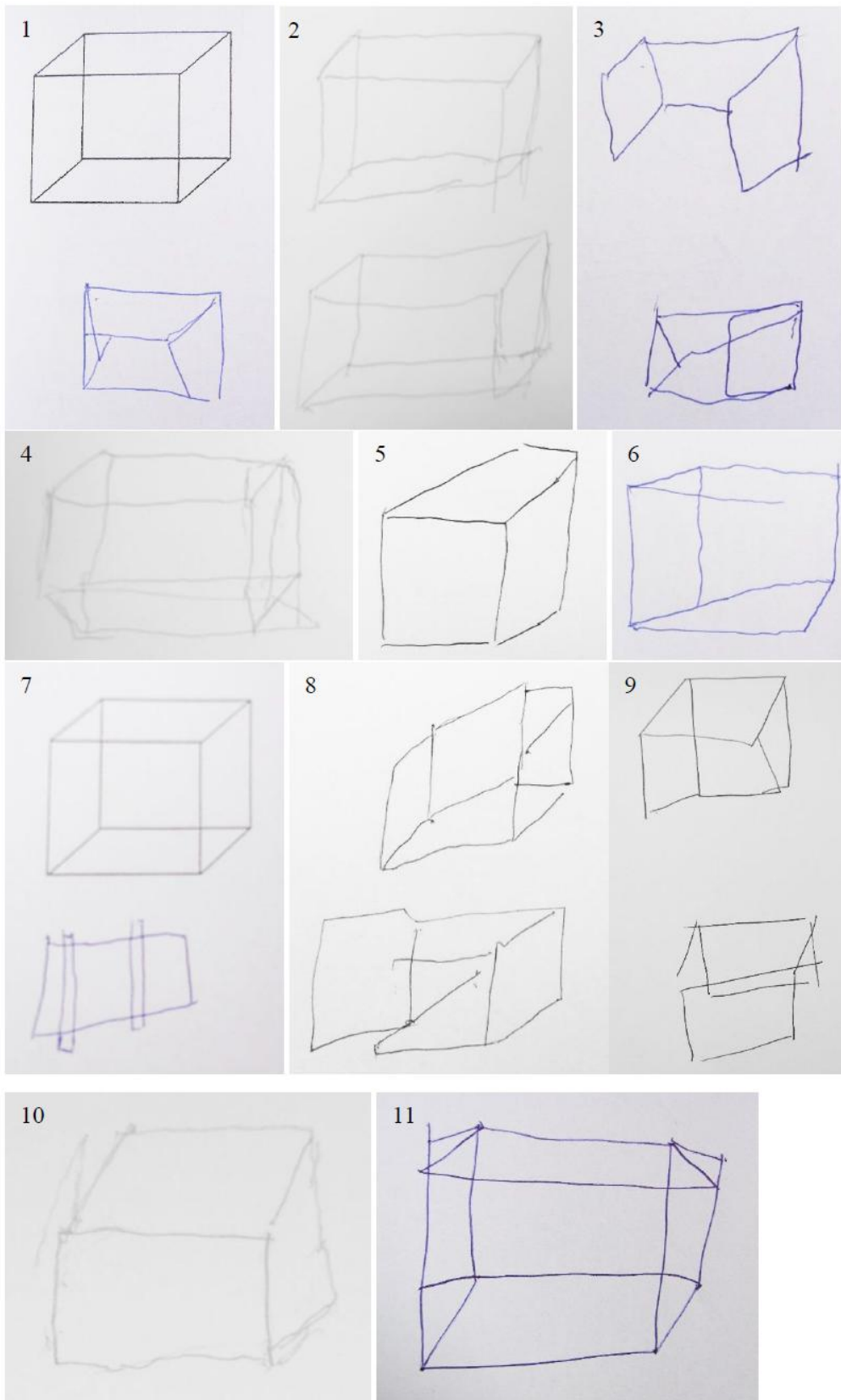


Abbildung 24: Beispiel aus dem CERAD Figures: Probanden werden gebeten, den dreidimensionalen Würfel abzeichnen. Die Figur soll dreidimensional sein (nur erfüllt bei 2,5,10), die Frontseite muss richtig orientiert sein (nur erfüllt bei 2,5,10), die inneren Linien sollen korrekt gezeichnet sein (nur bei 2 erfüllt) und gegenüberliegende Seiten müssen parallel sein (nur bei 2 erfüllt). Quelle: Material der vorliegenden Studie.

Literaturverzeichnis

1. Parkinson J. *An essay on the shaking palsy*. London: Sherwood, Neely and Jones; 1817.
2. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010;75(12):1062-1069. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e.
3. Aarsland D. Prevalence and Characteristics of Dementia in Parkinson Disease An 8-Year Prospective Study. *Arch Neurol*. 2003;60(3):387. doi:10.1001/archneur.60.3.387.
4. Kasper DL, Harrison TR. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2005.
5. Gratwicke J, Jahanshahi M, Foltynie T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain : a journal of neurology*. 2015;138(Pt 6):1454-1476. doi:10.1093/brain/awv104.
6. Duncan GW, Firbank MJ, O'Brien JT, Burn DJ. Magnetic resonance imaging: A biomarker for cognitive impairment in Parkinson's disease? *Mov Disord*. 2013;28(4):425-438. doi:10.1002/mds.25352.
7. Meyer JS, Huang J, Chowdhury MH. MRI confirms mild cognitive impairments prodromal for Alzheimer's, vascular and Parkinson-Lewy body dementias. *J Neurol Sci*. 2007;257(1-2):97-104. doi:10.1016/j.jns.2007.01.016.
8. Stephan BCM, Hunter S, Harris D, et al. The neuropathological profile of mild cognitive impairment (MCI): a systematic review. *Mol Psychiatry*. 2012;17(11):1056-1076. doi:10.1038/mp.2011.147.
9. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2(4):229-237.
10. Strange BA, Witter MP, Lein ES, Moser EI. Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nature reviews Neuroscience*. 2014;15(10):655-669. doi:10.1038/nrn3785.
11. Jellinger KA, Attems J. Neuropathological approaches to cerebral aging and neuroplasticity. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2013;15(1):29-43.
12. Fraser MA, Shaw ME, Cherbuin N. A systematic review and meta-analysis of longitudinal hippocampal atrophy in healthy human ageing. *NeuroImage*. 2015;112:364-374. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.03.035.
13. Kang M, Byun K, Kim JH, et al. Proteogenomics of the human hippocampus: The road ahead. *Biochimica et biophysica acta*. 2015;1854(7):788-797. doi:10.1016/j.bbapap.2015.02.010.
14. Biundo R, Calabrese M, Weis L, et al. Anatomical correlates of cognitive functions in early Parkinson's disease patients. *PloS one*. 2013;8(5):e64222. doi:10.1371/journal.pone.0064222.
15. Pereira JB, Junqué C, Bartrés-Faz D, Ramírez-Ruiz B, Martí M, Tolosa E. Regional vulnerability of hippocampal subfields and memory deficits in Parkinson's disease. *Hippocampus*. 2013:000. doi:10.1002/hipo.22131.
16. Zhang Y, Zhang J, Xu J, et al. Cortical gyrification reductions and subcortical atrophy in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2014;29(1):122-126. doi:10.1002/mds.25680.
17. Campenhausen S von, Bornschein B, Wick R, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*. 2005;15(4):473-490. doi:10.1016/j.euroneuro.2005.04.007.
18. Wickremaratchi MM, Perera D, O'Loughlin C, et al. Prevalence and age of onset of Parkinson's disease in Cardiff: a community based cross sectional study and meta-

- analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009;80(7):805-807. doi:10.1136/jnnp.2008.162222.
19. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78(8):819-824. doi:10.1136/jnnp.2006.103788.
 20. Fahn S. Description of Parkinson's Disease as a Clinical Syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;991(1):1-14. doi:10.1111/j.1749-6632.2003.tb07458.x.
 21. Barone P, Aarsland D, Burn D, Emre M, Kulisevsky J, Weintraub D. Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2011;26(14):2483-2495. doi:10.1002/mds.23919.
 22. Hacke W, Poeck K. *Neurologie: Mit 83 Tabellen*. 13th ed. Heidelberg: Springer-Medizin-Verl; 2010.
 23. Marder K, Levy G, Louis ED, et al. Familial aggregation of early- and late-onset Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003;54(4):507-513. doi:10.1002/ana.10711.
 24. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*. 2006;5(1):75-86. doi:10.1016/S1474-4422(05)70285-4.
 25. Polymeropoulos MH. Mutation in the -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science*. 1997;276(5321):2045-2047. doi:10.1126/science.276.5321.2045.
 26. Fahn S, Marder K, Côté L. Parkinson's disease: 10 years of progress, 1997-2007. *Mov. Disord*. 2010;25(S1):S2. doi:10.1002/mds.22796.
 27. Lewandowsky M, ed. *Handbuch der Neurologie III: Paralysis agitans. I. Pathologische Anatomie*. Berlin: Springer; 1912.
 28. Schapira, Anthony H V, Tolosa E. Molecular and clinical prodrome of Parkinson disease: implications for treatment. *Nature reviews. Neurology*. 2010;6(6):309-317. doi:10.1038/nrneurol.2010.52.
 29. Jellinger KA. Interaction between pathogenic proteins in neurodegenerative disorders. *J. Cell. Mol. Med*. 2012;16(6):1166-1183. doi:10.1111/j.1582-4934.2011.01507.x.
 30. Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: Molecules implicated in the formation and degradation of α -synuclein aggregates. *Neuropathology*. 2007;27(5):494-506. doi:10.1111/j.1440-1789.2007.00803.x.
 31. Kim WS, Kågedal K, Halliday GM. Alpha-synuclein biology in Lewy body diseases. *Alzheimer's research & therapy*. 2014;6(5):73. doi:10.1186/s13195-014-0073-2.
 32. Braak H, Tredici KD, Rüb U, Vos RAI de, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 2003;24(2):197-211. doi:10.1016/S0197-4580(02)00065-9.
 33. Schmidt RF, Lang F. *Physiologie des Menschen*. [New York]: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2007.
 34. Karow Thomas LR. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis*. 19th ed. Pulheim: Dr. Thomas Karow; 2010.
 35. Bhidayasiri R, Reichmann H. Different diagnostic criteria for Parkinson disease: what are the pitfalls? *J Neural Transm*. 2013;120(4):619-625. doi:10.1007/s00702-013-1007-z.

36. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1992;55(3):181-184.
37. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, et al. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J. Neurol.* 2008;255(2):255-264. doi:10.1007/s00415-008-0720-2.
38. Timmermann L, Eggers C, Salimi Dafsari H, Pauls K, Barbe M. Morbus Parkinson: Aktuelle Standards in Diagnostik und Therapie. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2012;80(10):560-569. doi:10.1055/s-0032-1312738.
39. Xia R, Mao Z. Progression of motor symptoms in Parkinson's disease. *Neurosci Bull.* 2012;28(1):39-48. doi:10.1007/s12264-012-1050-z.
40. Breen KC, Drutytė G. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the patient's perspective. *J Neural Transm.* 2013;120(4):531-535. doi:10.1007/s00702-012-0928-2.
41. Stayte S, Vissel B. Advances in non-dopaminergic treatments for Parkinson's disease. *Frontiers in neuroscience.* 2014;8:113. doi:10.3389/fnins.2014.00113.
42. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Annals of neurology.* 2006;59(4):591-596. doi:10.1002/ana.20834.
43. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17(5):427-442.
44. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2008;23(1):101-106. doi:10.1002/mds.21813.
45. Tolosa E. Progress in defining the premotor phase of Parkinson's disease. 2011. Accessed January 20, 2015.
46. Chaudhuri KR, Naidu Y. Early Parkinson's disease and non-motor issues. *Journal of neurology.* 2008;255 Suppl 5:33-38. doi:10.1007/s00415-008-5006-1.
47. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Goetz CG, et al. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nat Med.* 2010;16(6):653-661. doi:10.1038/nm.2165.
48. natale g, pasquali l, Ruggieri R, paparelli a, fornai f. Parkinson's disease and the gut: a well known clinical association in need of an effective cure and explanation. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20(7):741-749. doi:10.1111/j.1365-2982.2008.01162.x.
49. Todorova A, Jenner P, Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Practical neurology.* 2014;14(5):310-322. doi:10.1136/practneurol-2013-000741.
50. Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2015;30(1):80-89. doi:10.1002/mds.26125.
51. Hely MA, Reid, Wayne G J, Adena MA, Halliday GM, Morris, John G L. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2008;23(6):837-844. doi:10.1002/mds.21956.
52. Hinnell C, Hurt CS, Landau S, Brown RG, Samuel M. Nonmotor versus motor symptoms: How much do they matter to health status in Parkinson's disease? *Mov. Disord.* 2012;27(2):236-241. doi:10.1002/mds.23961.
53. Leroi I, McDonald K, Pantula H, Harbishettar V. Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *Journal of*

- geriatric psychiatry and neurology*. 2012;25(4):208-214.
doi:10.1177/0891988712464823.
54. Förstl H. *Demenzatlas: Spezial*. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2012.
 55. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol*. 1999;56(3):303-308.
 56. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J. Intern. Med*. 2004;256(3):183-194. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x.
 57. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn, David J. et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(12):1689-1707. doi:10.1002/mds.21507.
 58. Johnson DK, Langford Z, Garnier-Villarreal M, Morris JC, Galvin JE. Onset of Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2015. doi:10.1097/WAD.0000000000000088.
 59. Bronnick K, Emre M, Lane R, Tekin S, Aarsland D. Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(10):1064-1068. doi:10.1136/jnnp.2006.108076.
 60. Pillon B, Czernecki V, Dubois B. Dopamine and cognitive function. *Curr Opin Neurol*. 2003;16 Suppl 2:S17-22.
 61. Mollenhauer B, Förstl H, Deuschl G, Storch A, Oertel W, Trenkwalder C. Lewy body and parkinsonian dementia: common, but often misdiagnosed conditions. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2010;107(39):684-691. doi:10.3238/arztebl.2010.0684.
 62. Bodis-Wollner I, Jo MY. Getting around and communicating with the environment: visual cognition and language in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission. Supplementum*. 2006;(70):333-338.
 63. Morris JC, Mohs RC, Rogers H, Fillenbaum G, Heyman A. Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(4):641-652.
 64. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012;27(3):349-356. doi:10.1002/mds.24893.
 65. Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, et al. Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study. *Neurology*. 2014;82(4):308-316. doi:10.1212/WNL.0000000000000066.
 66. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010;289(1-2):18-22. doi:10.1016/j.jns.2009.08.034.
 67. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: Evaluation and changes of concepts. *Mov. Disord*. 2012;27(1):8-30. doi:10.1002/mds.23795.
 68. Berr C, Wancata J, Ritchie K. Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(4):463-471. doi:10.1016/j.euroneuro.2005.04.003.
 69. Hilker R, Thomas AV, Klein JC, et al. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology*. 2005;65(11):1716-1722. doi:10.1212/01.wnl.0000191154.78131.f6.
 70. Rodrigo J, Fernández P, Bentura ML, et al. Distribution of catecholaminergic afferent fibres in the rat globus pallidus and their relations with cholinergic neurons. *J. Chem. Neuroanat*. 1998;15(1):1-20.

71. Braak H, Braak E. Cognitive impairment in Parkinson's disease: amyloid plaques, neurofibrillary tangles, and neuropil threads in the cerebral cortex. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect.* 1990;2(1):45-57.
72. Klein JC, Eggers C, Kalbe E, et al. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology.* 2010;74(11):885-892. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d55f61.
73. Emre M. Treatment of dementia associated with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders.* 2007;13:S457. doi:10.1016/S1353-8020(08)70049-X.
74. Weintraub D, Dietz N, Duda JE, et al. Alzheimer's disease pattern of brain atrophy predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *Brain.* 2012;135(1):170-180. doi:10.1093/brain/awr277.
75. Brück A, Kurki T, Kaasinen V, Vahlberg T, Rinne JO. Hippocampal and prefrontal atrophy in patients with early non-demented Parkinson's disease is related to cognitive impairment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2004;75(10):1467-1469. doi:10.1136/jnnp.2003.031237.
76. Churchyard A, Lees AJ. The relationship between dementia and direct involvement of the hippocampus and amygdala in Parkinson's disease. *Neurology.* 1997;49(6):1570-1576.
77. Bouchard TP, Malykhin N, Martin WW, et al. Age and dementia-associated atrophy predominates in the hippocampal head and amygdala in Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging.* 2008;29(7):1027-1039. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.002.
78. Tam CWC, Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, O'Brien JT. Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia: a comparison with Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2005;64(5):861-865. doi:10.1212/01.WNL.0000153070.82309.D4.
79. Kandiah N, Zainal NH, Narasimhalu K, et al. Hippocampal volume and white matter disease in the prediction of dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders.* 2014;20(11):1203-1208. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.08.024.
80. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease.* 2012;46(3):590-596. doi:10.1016/j.nbd.2012.03.029.
81. Wang Q, Zhang Z, Li L, Wen H, Xu Q. Assessment of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Clinical interventions in aging.* 2014;9:275-281. doi:10.2147/CIA.S47367.
82. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre, M. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005;65(12):1863-1872. doi:10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1.
83. Förstl H. *Demenzen in Theorie und Praxis.* 3rd ed. Berlin, New York: Springer Medizin; 2011.
84. Irwin DJ, White MT, Toledo JB, et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol.* 2012;72(4):587-598. doi:10.1002/ana.23659.
85. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology.* 2010;9(10):969-977. doi:10.1016/S1474-4422(10)70194-0.
86. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease.

87. Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol.* 2012;11(8):697-707. doi:10.1016/S1474-4422(12)70152-7.
88. Longmore DB. The principles of magnetic resonance. *Br Med Bull.* 1989;45(4):848-880.
89. Galloway G. Magnetic Resonance Imaging: The Underlying Principles. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2011. doi:10.2519/jospt.2011.3576.
90. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung ; mit 9 Tabellen.* 6th ed. Heidelberg: Springer; 2009.
91. *Psyhyrembel Klinisches Wörterbuch.* 260th ed. Berlin: De Gruyter; 2004.
92. Giorgio A, Stefano N de. Clinical use of brain volumetry. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI.* 2013;37(1):1-14. doi:10.1002/jmri.23671.
93. Baudrexel S, Klein J, Deichmann R, Hilker R. Innovative MRT-Verfahren bei idiopathischem Parkinson-Syndrom. *Nervenarzt.* 2010;81(10):1180-1188. doi:10.1007/s00115-010-3023-7.
94. Tittgemeyer M, von Cramon, D. Y. MRT-basierte Morphometrie. *Nervenarzt.* 2004;75(12):1172-1178. doi:10.1007/s00115-004-1781-9.
95. Geuze E, Vermetten E, Bremner JD. MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 1. Review of methodologies currently employed. *Molecular psychiatry.* 2005;10(2):147-159. doi:10.1038/sj.mp.4001580.
96. Maintz JB, Viergever MA. A survey of medical image registration. *Medical image analysis.* 1998;2(1):1-36.
97. Despotović I, Goossens B, Philips W. MRI segmentation of the human brain: challenges, methods, and applications. *Computational and mathematical methods in medicine.* 2015;2015:450341. doi:10.1155/2015/450341.
98. Wenger E, Mårtensson J, Noack H, et al. Comparing manual and automatic segmentation of hippocampal volumes: reliability and validity issues in younger and older brains. *Human brain mapping.* 2014;35(8):4236-4248. doi:10.1002/hbm.22473.
99. Klauschen F, Goldman A, Barra V, Meyer-Lindenberg A, Lundervold A. Evaluation of automated brain MR image segmentation and volumetry methods. *Human brain mapping.* 2009;30(4):1310-1327. doi:10.1002/hbm.20599.
100. van Leemput K, Bakkour A, Benner T, et al. Automated segmentation of hippocampal subfields from ultra-high resolution in vivo MRI. *Hippocampus.* 2009;19(6):549-557. doi:10.1002/hipo.20615.
101. Filoteo JV, Reed JD, Litvan I, Harrington DL. Volumetric correlates of cognitive functioning in nondemented patients with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2014;29(3):360-367. doi:10.1002/mds.25633.
102. Segura B, Baggio HC, Marti MJ, et al. Cortical thinning associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2014;29(12):1495-1503. doi:10.1002/mds.25982.
103. Pereira JB, Svenningsson P, Weintraub D, et al. Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson disease. *Neurology.* 2014;82(22):2017-2025. doi:10.1212/WNL.0000000000000483.
104. Hanganu A, Bedetti C, Degroot C, et al. Mild cognitive impairment is linked with faster rate of cortical thinning in patients with Parkinson's disease longitudinally. *Brain : a journal of neurology.* 2014;137(Pt 4):1120-1129. doi:10.1093/brain/awu036.

105. Zarei M, Ibarretxe-Bilbao N, Compta Y, et al. Cortical thinning is associated with disease stages and dementia in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013;84(8):875-881. doi:10.1136/jnnp-2012-304126.
106. Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, et al. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012;83(2):188-194. doi:10.1136/jnnp-2011-300828.
107. Rektorova I, Biundo R, Marecek R, Weis L, Aarsland D, Antonini A. Grey matter changes in cognitively impaired Parkinson's disease patients. *PloS one*. 2014;9(1):e85595. doi:10.1371/journal.pone.0085595.
108. Balzer-Geldsetzer, Monika et al. Parkinson's Disease and Dementia: A Longitudinal Study (DEMPARK). *Neuroepidemiology*. 2011;37(3-4):168-176. doi:10.1159/000331490.
109. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. *Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. London: Pergamon Press; 1975.
110. Lonie JA, Tierney KM, Ebmeier KP. Screening for mild cognitive impairment: a systematic review. *International journal of geriatric psychiatry*. 2009;24(9):902-915. doi:10.1002/gps.2208.
111. Mungas D. In-office mental status testing: a practical guide. *Geriatrics*. 1991;46(7):54-8, 63, 66.
112. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1992;40(9):922-935.
113. Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, et al. *Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument*. Dresden: Technische Universität Dresden, Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften, Professur für Klinische Psychologie und Psychotherapie; 2008.
114. Fahn S, Maarsden SD, Goldstein M, Calne DB. Recent developments in Parkinson's disease. Edited by S. Fahn, C. D. Mardsen, P. Jenner, and P. Teychenne. New York, Raven Press, 1986 375 pp, illustrated. *Ann Neurol*. 1987;22(5):672. doi:10.1002/ana.410220556.
115. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov. Disord*. 2003;18(7):738-750. doi:10.1002/mds.10473.
116. Bäuml G, Stroop JR. *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop*. Göttingen: Hofgrede Verlag für Psychologie; 1985.
117. Stroop JR. *Studies of interference in serial verbal reactions*. Nashville, Tenn: George Peabody College for Teachers; 1935. George Peabody College for Teachers. Contributions to education; 170.
118. Hilger E, Kasper S. *Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie*: Verlag Krause und Pachernegg GmbH; <http://www.kup.at>; 2002.
119. Schretlen D. *Brief Test of Attention professional manual*. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources; 1997.
120. Spreen O, Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. New York: Oxford University Press; 1991.
121. Thalmann B, Monsch AU, Bernasconi F, et al. Die CERAD neuropsychologische Testbatterie: Ein gemeinsames minimales Instrumentarium zur Demenzabklärung. <http://www.memoryclinic.ch/content/view/37/47/>. Accessed July 7, 2013.

122. Barth S, Schönknecht P, Pantel J, Schröder J. Neuropsychologische Profile in der Demenzdiagnostik: Eine Untersuchung mit der CERAD-NP-Testbatterie. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2005;73(10):568-576. doi:10.1055/s-2004-830249.
123. Memory Clinic. CERAD-Plus Online: Manual zum Auswertungsprogramm. <http://www.memoryclinic.ch/ceradnew/>. Accessed July 24, 2015.
124. Heaton RK. *A Manual for the Wisconsin Card Sorting Test*. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources; 1989.
125. Laiacona M, Inzaghi MG, Tanti A de, Capitani E. Wisconsin card sorting test: a new global score, with Italian norms, and its relationship with the Weigl sorting test. *Neurological Sciences.* 2000;21(5):279-291. doi:10.1007/s100720070065.
126. Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior.* 1976;12(4):313-324.
127. Lineweaver TT, Bond MW, Thomas RG, Salmon DP. A normative study of Nelson's (1976) modified version of the Wisconsin Card Sorting Test in healthy older adults. *The Clinical neuropsychologist.* 1999;13(3):328-347. doi:10.1076/clin.13.3.328.1745.
128. Main PEBL Site. <http://pebl.sourceforge.net/screenshots.html>. Updated June 26, 2014. Accessed February 6, 2015.
129. Eberth, V., Lang, V., Wimmer, E. *Überprüfung der Parallelität zweier Formen des Leistungsprüfsystems (LPS)*. [Unveröffentlichter Bericht]. Regensburg: Universität Regensburg; 2010. www-app.uni-regensburg.de/Fakultaeten/PPS/Psychologie/Lukesch/?page=front/module&id_m0=6&id_m1=11&f=2. Accessed July 24, 2015.
130. Sturm W, Willmes K, Horn W. *Leistungsprüfsystem für 50–90jährige (LPS 50+)*. Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie; 1993.
131. Bock, N., Porstner, C., Stock, J. *Testanalyse, Validierung und Reliabilitätsprüfung der überarbeiteten LPS-Subtests zur Erfassung von räumlicher Intelligenz*. [Unveröffentlichter Bericht]. Regensburg: Universität Regensburg; 2010. http://www-app.uni-regensburg.de/Fakultaeten/PPS/Psychologie/Lukesch/?page=front/module&id_m0=6&id_m1=11&f=2. Accessed July 24, 2015.
132. Preibisch C, Deichmann R. Influence of RF spoiling on the stability and accuracy of T1 mapping based on spoiled FLASH with varying flip angles. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine.* 2009;61(1):125-135. doi:10.1002/mrm.21776.
133. Fischl B. FreeSurfer. *NeuroImage.* 2012;62(2):774-781. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.021.
134. *Freesurfer*. Boston, MA.
135. Fischl B. Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex.* 2004;14(1):11-22. doi:10.1093/cercor/bhg087.
136. Fischl B, Salat DH, Busa E, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron.* 2002;33(3):341-355.
137. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage.* 1999;9(2):179-194. doi:10.1006/nimg.1998.0395.
138. Buckner RL, Head D, Parker J, et al. A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual

- measurement of total intracranial volume. *NeuroImage*. 2004;23(2):724-738. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.06.018.
139. Evans JD. *Straightforward statistics for the behavioral sciences*. Pacific Grove: Brooks/Cole Pub. Co; 1996.
 140. Schneider A, Hommel G, Blettner M. Linear regression analysis: part 14 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2010;107(44):776-782. doi:10.3238/arztebl.2010.0776.
 141. Sachs L, Hedderich J. *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R*. 13., aktual. und erw. Aufl. Berlin [etc.]: Springer; 2009.
 142. Pereira JB, Ibarretxe-Bilbao N, Marti M, et al. Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson's disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness. *Human brain mapping*. 2012;33(11):2521-2534. doi:10.1002/hbm.21378.
 143. Pellicano C, Assogna F, Piras F, Caltagirone C, Pontieri FE, Spalletta G. Regional cortical thickness and cognitive functions in non-demented Parkinson's disease patients: a pilot study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2012;19(1):172-175. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03465.x.
 144. Mak E, Bergsland N, Dwyer MG, Zivadinov R, Kandiah N. Subcortical atrophy is associated with cognitive impairment in mild Parkinson disease: a combined investigation of volumetric changes, cortical thickness, and vertex-based shape analysis. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2014;35(12):2257-2264. doi:10.3174/ajnr.A4055.
 145. Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006;78(3):254-259. doi:10.1136/jnnp.2006.093849.
 146. Nishio Y, Hirayama K, Takeda A, et al. Corticolimbic gray matter loss in Parkinson's disease without dementia. *European Journal of Neurology*. 2010;17(8):1090-1097. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.02980.x.
 147. Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, et al. Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2005;64(2):224-229. doi:10.1212/01.WNL.0000149510.41793.50.
 148. Lee S, Kim SS, Tae W, Lee S, Lee KU, Jhoo J. Brain volumetry in Parkinson's disease with and without dementia: where are the differences? *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2013;54(5):581-586. doi:10.1177/0284185113476029.
 149. González-Redondo R, García-García D, Clavero P, et al. Grey matter hypometabolism and atrophy in Parkinson's disease with cognitive impairment: a two-step process. *Brain : a journal of neurology*. 2014;137(Pt 8):2356-2367. doi:10.1093/brain/awu159.
 150. Lee HM, Kwon K, Kim M, et al. Subcortical grey matter changes in untreated, early stage Parkinson's disease without dementia. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2014;20(6):622-626. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.03.009.
 151. Ellfolk U, Joutsa J, Rinne JO, Parkkola R. Brain volumetric correlates of memory in early Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*. 2013;(3):593-601. Accessed May 7, 2015.
 152. Lee JE, Cho KH, Song SK, et al. Exploratory analysis of neuropsychological and neuroanatomical correlates of progressive mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2014;85(1):7-16. doi:10.1136/jnnp-2013-305062.

153. Song SK, Lee JE, Park H, Sohn YH, Lee JD, Lee PH. The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011;26(2):289-296. doi:10.1002/mds.23477.
154. Weintraub D, Doshi J, Koka D, et al. Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease. *Archives of neurology*. 2011;68(12):1562-1568. doi:10.1001/archneurol.2011.725.
155. Lewis MM, Smith AB, Styner M, et al. Asymmetrical lateral ventricular enlargement in Parkinson's disease. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2009;16(4):475-481. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02430.x.
156. Pan PL, Shi HC, Zhong JG, et al. Gray matter atrophy in Parkinson's disease with dementia: evidence from meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2013;34(5):613-619. doi:10.1007/s10072-012-1250-3.
157. Camicioli R, Sabino J, Gee M, et al. Ventricular dilatation and brain atrophy in patients with Parkinson's disease with incipient dementia. *Mov. Disord*. 2011;26(8):1443-1450. doi:10.1002/mds.23700.
158. Dalaker TO, Zivadinov R, Ramasamy DP, et al. Ventricular enlargement and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011;26(2):297-301. doi:10.1002/mds.23443.
159. Apostolova L, Alves G, Hwang KS, et al. Hippocampal and ventricular changes in Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*. 2012;33(9):2113-2124. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.014.
160. Apostolova LG, Beyer M, Green AE, et al. Hippocampal, caudate, and ventricular changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Mov. Disord*. 2010;25(6):687-695. doi:10.1002/mds.22799.
161. Hattori T, Orimo S, Aoki S, et al. Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. *Human brain mapping*. 2012;33(3):727-739. doi:10.1002/hbm.21245.
162. Ham JH, Yun HJ, Sunwoo M, et al. Topography of cortical thinning associated with white matter hyperintensities in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2015;21(4):372-377. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.01.015.
163. Umehara T, Matsuno H, Toyoda C, Oka H. Clinical characteristics of supine hypertension in de novo Parkinson disease. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2015. doi:10.1007/s10286-015-0324-8.
164. Dalaker TO, Larsen JP, Dwyer MG, et al. White matter hyperintensities do not impact cognitive function in patients with newly diagnosed Parkinson's disease. *NeuroImage*. 2009;47(4):2083-2089. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.06.020.
165. Lee S, Kim J, Yoo J, et al. Influence of white matter hyperintensities on the cognition of patients with Parkinson disease. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2010;24(3):227-233. doi:10.1097/WAD.0b013e3181d71a13.
166. Carlesimo GA, Piras F, Assogna F, Pontieri FE, Caltagirone C, Spalletta G. Hippocampal abnormalities and memory deficits in Parkinson disease: A multimodal imaging study. *Neurology*. 2012;78(24):1939-1945. doi:10.1212/WNL.0b013e318259e1c5.

167. Konrad C, Ukas T, Nebel C, Arolt V, Toga AW, Narr KL. Defining the human hippocampus in cerebral magnetic resonance images--an overview of current segmentation protocols. *NeuroImage*. 2009;47(4):1185-1195. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.05.019.
168. Pruessner JC, Li LM, Serles W, et al. Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*. 2000;10(4):433-442.
169. Morey RA, Petty CM, Xu Y, et al. A comparison of automated segmentation and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdala volumes. *NeuroImage*. 2009;45(3):855-866. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.12.033.
170. Junqué C, Ramírez-Ruiz B, Tolosa E, et al. Amygdalar and hippocampal MRI volumetric reductions in Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord*. 2005;20(5):540-544. doi:10.1002/mds.20371.
171. Camicioli R, Moore MM, Kinney A, Corbridge E, Glassberg K, Kaye JA. Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Mov Disord*. 2003;18(7):784-790. doi:10.1002/mds.10444.
172. Noh SW, Han YH, Mun CW, et al. Analysis among cognitive profiles and gray matter volume in newly diagnosed Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Journal of the neurological sciences*. 2014;347(1-2):210-213. doi:10.1016/j.jns.2014.09.049.
173. Liozidou A, Potagas C, Papageorgiou SG, Zalonis I. The role of working memory and information processing speed on wisconsin card sorting test performance in Parkinson disease without dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012;25(4):215-221. doi:10.1177/0891988712466456.
174. Owen AM, Roberts AC, Hodges JR, Robbins TW. Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. *Brain*. 1993;116(5):1159-1175. doi:10.1093/brain/116.5.1159.
175. Robbins TW, Cools R. Cognitive deficits in Parkinson's disease: A cognitive neuroscience perspective. *Mov Disord*. 2014;29(5):597-607. doi:10.1002/mds.25853.
176. Salmon DP, Filoteo JV. Neuropsychology of cortical versus subcortical dementia syndromes. *Seminars in neurology*. 2007;27(1):7-21. doi:10.1055/s-2006-956751.
177. Goldman JG, Weis H, Stebbins G, Bernard B, Goetz CG. Clinical differences among mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012;27(9):1129-1136. doi:10.1002/mds.25062.
178. Beyer MK, Bronnick KS, Hwang KS, et al. Verbal memory is associated with structural hippocampal changes in newly diagnosed Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012;84(1):23-28. doi:10.1136/jnnp-2012-303054.
179. Hammer GP, Du Prel J, Blettner M. Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2009;106(41):664-668. doi:10.3238/arztebl.2009.0664.
180. Biundo R, Weis L, Facchini S, et al. Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2014;20(4):394-399. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.01.009.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Melina Lucie Francesca Lehnerer
Geburtsdatum	10.06.1989
Geburtsort	München

Schulbildung

1995-1999	Grundschule Turnerschule München-Waldtrudering
1999-2008	Humanistisches Wilhelmsgymnasium München

Studium

2008-2014	Studium der Humanmedizin, J.W.G. Universität Frankfurt am Main
2015	Approbation als Ärztin

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Hippocampusmorphometrie bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und kognitiver Beeinträchtigung

in der Klinik für Neurologie und dem Brain Imaging Center (BIC) unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Rüdiger Hilker-Roggendorf mit Unterstützung durch Dr. Simon Baudrexel und Dr. Carola Oberschmidt ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)