

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

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

**Longitudinale strukturelle MRT zur Untersuchung der Hirnatrophie von
Patienten mit Morbus Parkinson und kognitiver Beeinträchtigung**

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

vorgelegt von

Florian David Seitz

aus Marburg

Frankfurt am Main, 2021

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem

Referent: PD Dr. Dipl.-Phys. Simon Baudrexel

Korreferent: Prof. Dr. Jochen Roeper

Tag der mündlichen Prüfung: 03.05.2022

Für meinen Großvater Herrn Dr. phil. Erich Seitz

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Thema der Dissertation	7
1.2	Die Parkinson-Krankheit (Parkinson's Disease, PD)	9
1.2.1	Epidemiologie	9
1.2.2	Ätiologie und Pathophysiologie	9
1.2.3	Klinische Symptomatik	11
1.2.4	Diagnose	12
1.2.5	Therapie	14
1.2.6	Verlauf und Prognose	14
1.3	Kognitive Beeinträchtigung bei PD	15
1.3.1	Einführung und klinische Symptomatik	15
1.3.2	Diagnosekriterien von PDD und PD-MCI	16
1.3.3	Epidemiologie von PDD und PD-MCI	18
1.3.4	Neurobiologie und Pathophysiologie von PDD und PD-MCI	20
1.3.5	Therapie von PDD und PD-MCI	22
1.4	Die Magnetresonanztomographie (MRT)	23
1.4.1	Physikalische und technische Grundlagen der MRT	23
1.4.2	MRT bei PD	23
1.4.3	MRT-Veränderungen der Grauen Substanz bei PDD und PD-MCI 25	
1.5	Fragestellung	28
2	Material und Methoden	29
2.1	Patientenkollektiv	29
2.1.1	Studienteilnehmer, Ein- und Ausschlusskriterien & Ethikvotum	29
2.1.2	Gruppeneinteilung	31
2.1.3	Weitere Parameter	32
2.2	Neurologische und neuropsychiatrische Untersuchungen	32
2.2.1	Hoehn und Yahr (H&Y)	32
2.2.2	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)	32
2.2.3	Levo-Dopa-Äquivalenztagesdosis (LEDD)	33
2.2.4	Mini Mental State Examination (MMSE)	33
2.2.5	Demenz-Detektion (DemTect)	34
2.2.6	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) ..	34

2.2.7	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-Plus)	35
2.2.8	Brief Test of Attention (BTA)	37
2.2.9	Farbe-Wort-Interferenz Test (FWIT)	37
2.2.10	Modified Card Sorting Test (MCST)	38
2.2.11	Übersicht der für diese Arbeit verwendete Tests	39
2.3	MRT-Untersuchung des Kopfes	39
2.4	Analyse der MRT-Daten mit FreeSurfer	40
2.4.1	MR-Preprocessing	40
2.4.2	Segmentierung mit FreeSurfer	40
2.4.3	Analyse der kortikalen Dicke mit FreeSurfer	42
2.4.4	Volumetrie subkortikaler Strukturen mit FreeSurfer	43
2.5	Statistische Auswertung	43
3	Ergebnisse	45
3.1	Epidemiologische und klinische Daten	45
3.1.1	Baselinegruppeneinteilung	45
3.1.2	Alternative Gruppeneinteilung	46
3.2	Neuropsychologische Daten	47
3.2.1	Baselinegruppeneinteilung	47
3.2.2	Alternative Gruppeneinteilung	48
3.3	MRT-Daten I (Mittlere kortikale Dicke)	49
3.3.1	Baselinegruppeneinteilung	49
3.3.2	Alternative Gruppeneinteilung	49
3.4	MRT-Daten II (Segmentierte Hirnvolumina)	50
3.4.1	Baselinegruppeneinteilung	50
3.4.2	Alternative Gruppeneinteilung	53
3.5	Korrelationen zwischen Hirnvolumina bzw. kortikaler Dicke und neuropsychologischer Testung	57
4	Diskussion	59
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	59
4.2	Hippocampus	60
4.3	Thalamus	62
4.4	Striatum (Nucleus caudatus und Putamen)	63
4.5	Nucleus accumbens	65
4.6	Mittlere kortikale Dicke	66
4.7	Limitationen der Studie	67

4.8	Zusammenfassende Bewertung und Ausblick	69
5	Zusammenfassung.....	72
5.1	Abstract deutsch	72
5.2	Abstract englisch	73
6	Anhang.....	76
6.1	Abkürzungsverzeichnis	76
6.2	Abbildungsverzeichnis.....	77
6.3	Tabellenverzeichnis.....	78
6.4	Diagnosekriterien	78
6.4.1	Diagnosekriterien für PD.....	78
6.4.2	Diagnosekriterien für MCI nach Petersen	80
6.4.3	Diagnosekriterien für PD-MCI nach MDS	80
6.4.4	Diagnosekriterien für PDD	82
6.5	Klinische Skalen und Testunterlagen	85
6.5.1	Hoehn und Yahr.....	85
6.5.2	UPDRS III	85
6.5.3	MMST	89
6.5.4	PANDA	90
6.5.5	MCST	92
6.5.6	CERAD Subtest BNT	93
6.5.7	CERAD Subtest „Wortliste Lernen“	94
6.5.8	CERAD Subtest „Figuren abzeichnen“	95
6.5.9	BTA.....	95
	Literaturverzeichnis	96
	Tabellarischer Lebenslauf	110
	Schriftliche Erklärung	111

1 Einleitung

1.1 Thema der Dissertation

In der Erstbeschreibung der später nach ihm benannten Krankheit beschrieb James Parkinson ein motorisches Syndrom aus „*unwillkürlichen zitternden Bewegungen bei geschwächter Muskelkraft, in Ruhe und sogar bei Unterstützung, verbunden mit einer Neigung dazu, den Rumpf vorzubeugen und den Gang zu beschleunigen*“.¹ Sinne und Intellekt seien jedoch „*unverletzt*“.

Das Verständnis der Parkinson-Krankheit (Idiopathisches Parkinson-Syndrom, Morbus Parkinson, engl. Parkinson's disease, PD) hat sich vor allem durch die Forschungsergebnisse des frühen 21. Jahrhunderts erheblich gewandelt. Statt als reine Bewegungsstörung gilt die PD heute als eine komplexe Erkrankung des gesamten Nervensystems.² Neben den motorischen Symptomen (MS) Rigor, Tremor und Bradykinesie^{3,4} ist PD durch eine Vielzahl nicht-motorischer Symptome (NMS) gekennzeichnet.⁵ Diese NMS lassen sich in sensible, vegetative und neuropsychiatrische Symptome unterteilen. Sie können der klassischen motorischen Symptomatik teilweise um Jahre vorausgehen, spielen aber vor allem im Langzeitverlauf der bis heute unheilbaren PD eine wichtige Rolle.⁶ Lassen sich die motorischen Symptome gerade in der Anfangsphase häufig gut behandeln, so belasten NMS die Patienten oft sehr und verringern deren Lebensqualität erheblich.⁶

Unter den NMS fallen kognitive Beeinträchtigungen besonders ins Gewicht. 24 bis 31% der PD-Patienten leiden an einer Parkinson-Demenz (PDD).⁷ Nach langjährigem Krankheitsverlauf sind es sogar bis zu 80%^{8,9}, was mit höhergradiger Behinderung¹⁰, niedrigerer Lebensqualität¹⁰, höherer Belastung der Pflegenden¹¹ und erhöhter Mortalität⁸ dieser Patienten einhergeht. Der PDD geht zuvor eine leichte kognitive Beeinträchtigung (engl. mild cognitive impairment, MCI) voraus. Unter nicht-dementen PD-Patienten erfüllen bis zu 40% die Kriterien eines MCI.¹² Ein MCI bei PD-Patienten (PD-MCI) geht mit einem signifikant höheren Demenzrisiko einher.¹³ PD-MCI kann daher mit Recht als „Hochrisiko-Zustand“ für die Entwicklung von PDD aufgefasst werden.¹⁴ Eine genauere Charakterisierung dieses Hochrisiko-Zustandes ist nötig, um validere prognostische Aussagen zu treffen und neue präventive Therapieansätze zu

entwickeln. Hilfreich wäre z. B. die Etablierung von verlässlichen Biomarkern, die ein frühzeitiges Erkennen von PD-Patienten mit erhöhtem Demenzrisiko ermöglichen und helfen, die Entwicklung krankheitsmodifizierender Therapien voranzutreiben und deren Effekte zu objektivieren.

Zur in-vivo-Charakterisierung von neurologischen Erkrankungen eignen sich bildgebende Verfahren. Eine tragende Säule bei der Erforschung neurodegenerativer Demenzerkrankungen ist dabei die sich ständig weiterentwickelnde und sehr breit verfügbare Magnetresonanztomographie (MRT).

Unter der Annahme, dass eine Abnahme der Kortexdicke und der Hirnvolumina (d.h. der Verlust von Grauer Substanz, engl. Gray Matter, GM) den neuronalen Zelltod repräsentiert, kann z. B. die hochauflösende strukturelle MR-Bildgebung (Feldstärke ≥ 3 Tesla) zur Charakterisierung von PD-MCI und PDD beitragen.¹⁵ Während sich bei Patienten mit PDD im MRT ausgedehnte kortikale und subkortikale Atrophie (einschließlich des Hippocampus) findet, ist die Datenlage bei Patienten mit PD-MCI weniger eindeutig.¹⁶

Wiederholt fanden sich Hinweise, dass ein reduziertes Hippocampusvolumen ein Charakteristikum von PD-MCI darstellt.¹⁷ Die Heterogenität der Ergebnisse ist nicht unwesentlich durch erhebliche methodische Qualitätsunterscheide bedingt (teilweise geringe Stichprobengröße, insuffiziente neuropsychologische Testung als Grundlage der Gruppeneinteilung, häufig Querschnittsdesign, unterschiedliche technische Methoden der Bildgebung, unterschiedlich sorgfältige statistische Auswertung).¹⁷ In der vorliegenden LANDSCAPE-Studie wurde eine große, gut charakterisierte Stichprobe im Längsschnitt-Design untersucht.¹⁸ Anhand dieser Stichprobe überprüften wir die Hypothese, ob ein reduziertes Hippocampusvolumen bzw. die Abnahme des Hippocampusvolumen über die Zeit ein Distinktionsmerkmal von PD-MCI ist und als Indikator für die Entwicklung von PDD in Betracht kommt oder ob die Atrophie anderer subkortikaler Strukturen für die Beantwortung dieser Frage wegweisender ist.

1.2 Die Parkinson-Krankheit (Parkinson's Disease, PD)

1.2.1 Epidemiologie

Einer Schätzung zufolge waren im Jahr 2016 6,1 Millionen Menschen weltweit an PD erkrankt im Vergleich zu 2,5 Millionen Erkrankten im Jahr 1990.¹⁹ In der Metaanalyse von Gustavsson et al. finden sich für die 40-69-Jährigen Europäer Prävalenzraten von 0,1-0,2%, für die über 70-Jährigen liegen die Prävalenzraten dagegen 0,9 und 2,2% deutlich höher.²⁰ Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren.²¹ Die Prävalenz und Inzidenz von PD ist bei Männern 1,5- bis 2mal höher als bei Frauen, ferner erkranken Frauen im Mittel etwa 2 Jahre später als Männer.²²

Infolge des demographischen Wandels in der westlich geprägten Gesellschaft werden in Zukunft noch mehr Menschen von PD betroffen sein als heute, Schätzungen erwarten, dass sich die Zahl der Erkrankungen von 2010 ausgehend bis 2030 verdoppelt.²³

1.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Ätiologie der meisten Parkinson-Fälle ist nicht hinreichend geklärt. Es werden jedoch verschiedene Risikofaktoren beschrieben und kontroverse Entstehungshypothesen diskutiert. Hohes Lebensalter stellt den wichtigsten gesicherten Risikofaktor für die Entstehung von PD dar, gefolgt von männlichem Geschlecht.²⁴ Insbesondere bei familiärer Häufung und frühem Beginn von PD-Erkrankungen spielen genetische Variationen bei der Krankheitsentstehung eine wichtige Rolle.²⁵⁻²⁷ Auch bestimmte Umweltgifte, Metalle und andere Chemikalien (z. B. MPTP) stehen im Verdacht, das Auftreten von PD zu begünstigen.²⁸ Kaffeekonsum und Zigarettenrauchen scheinen dagegen einen protektiven Einfluss auf die Krankheitsentstehung auszuüben, der am ehesten auf die Beeinflussung des zerebralen Dopaminstoffwechsels durch Koffein bzw. Nikotin zurückzuführen ist.²⁷ Auch körperlicher Aktivität und dem moderaten Konsum von Alkohol werden protektive Effekte bei allerdings geringer Evidenz zugesprochen.²⁷

Aus neuropathologischer Perspektive kommt es bei PD zu einer fortschreitenden, zunächst asymmetrischen Neurodegeneration, vorrangig von kleinen melaninhaltigen dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra, pars compacta, woraus ein Dopamindefizit an den Dopamin-Rezeptoren des Striatums resultiert.²⁹ Gleichzeitig fallen unter dem Lichtmikroskop in erkrankten Neuronen vermehrt runde, eosinophile, konzentrische zytoplasmatische Einschlüsse auf, die nach ihrem Entdecker als Lewy-Körperchen (engl. Lewy-Bodies, LB) bezeichnet werden.³⁰ Die Lewy-Körperchen sind nicht spezifisch für PD und treten auch bei gesunden Patienten und solchen mit anderen Hirnerkrankungen wie der Multisystematrophie (MSA) auf. Dennoch sind sie das entscheidende mikroskopisch sichtbare pathologische Merkmal der Parkinson-Krankheit.

Allerdings beginnt die Parkinson-Krankheit nicht in der Substantia nigra, noch bleibt sie auf diese Hirnregion beschränkt. Braak et al. postulieren auf Basis neuroanatomischer Daten einen von peripheren Nerven und dem Hirnstamm zum Cortex aufsteigenden Krankheitsprozess, dessen Fortschritt sich in sechs Stadien beschreiben lässt (s. Tabelle 1).³¹

Tabelle 1. Braak-Stadien der Lewy-Body-Ausbreitung

Braak-Stadium	Betroffene ZNS-Areale
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

Da zunehmend verschiedene Hirnregionen in den Krankheitsprozess involviert sind, kommt es auch zu Imbalancen anderer Transmittersysteme, wie z. B. des cholinergen Systems.

Hauptbestandteil der LB sind unlösliche Aggregate des Proteins α -Synuclein (SNCA)³², weswegen PD auch als Synucleinopathie bezeichnet wird und der Nachweis von SNCA ein obligates Kriterium für die histopathologische PD-

Diagnose ist.³ Die SNCA-Aggregate scheinen einerseits direkt toxisch auf Neuronen zu wirken. Darüber hinaus scheinen falsch gefaltete SNCA-Aggregate bei Kontakt mit korrekt gefalteten SNCA-Molekülen eine Konformationsänderung bei diesen auszulösen, sodass im Verlauf immer mehr SNCA-Moleküle falsch gefaltet sind und aggregieren. Diese „Prionen-ähnliche“ Ausbreitung stellt eine mögliche Erklärung des von Braak et al. beschriebenen stadienhaften Krankheitsverlaufs dar.³³ So treten die SNCA-Aggregate initial im Bulbus olfactorius und/oder dem enterischen Nervensystem auf, in Regionen also, deren Nervenendigungen in besonderer Weise mit potentiell schädigenden Umweltfaktoren in Kontakt kommen können.³⁴ Vom enterischen Nervensystem aus scheint sich die SNCA-Pathologie retrograd entlang des N. vagus auszubreiten, mit dem Nucleus dorsalis nervi vagi im unteren Hirnstamm das ZNS zu erreichen und sich von dort weiter in caudo-rostraler Richtung durch viszeromotorische und somatomotorische Hirnstammzentren ins Mesencephalon, Diencephalon und Telencephalon auszubreiten.³⁴

1.2.3 Klinische Symptomatik

Das nigro-striatale Dopamindefizit führt klinisch zu den vielfältigen motorischen Parkinson-Symptomen. Bradykinesie, Hypokinesie und Akinesie treten z. B. in Form von allgemeiner Bewegungsverlangsamung, vermindertem Mitschwingen der Arme, einem kleinschrittigen Gangbild, Hypophonie und Mikrographie in Erscheinung.²⁶ Ein Ruhetremor mit einer Frequenz von 4-6 Hz tritt anfangs intermittierend auf, verstärkt sich bei Stress oder Aufregung und sistiert häufig bei Bewegungen.²⁶ Ein Rigor der Extremitäten imponiert als wächserner Widerstand bei Bewegung.²⁶ Im Verlauf der Erkrankung treten nicht selten Symptome wie posturale Instabilität, Freezing und eine zunehmende Neigung von Nacken, Rumpf und Extremitäten hinzu.²⁶ Die motorischen Symptome von PD beginnen meist schleichend, schreiten langsam fort und führen zu einer Gangunsicherheit mit Sturzneigung, aus der eine zunehmende Immobilisierung resultiert.³⁵ Für eine Übersicht der wichtigsten nicht-motorischen Symptome (NMS) bei PD³⁶, s. Tabelle 2.

Tabelle 2. Nicht motorische Symptome bei PD

Neuropsychiatrische Symptome	- Kognitive Beeinträchtigung (MCI, Demenz)
	- Depression
	- Angst
	- Psychose (Wahn, Halluzinationen)
Vegetative Symptome	- Orthostatische Hypotension
	- Schlafstörungen (z. B. Exzessive Tagesmüdigkeit, Insomnie, REM-Schlaf-Verhaltensstörung = REM sleep behaviour disorder, RBD), Restless-Legs-Syndrom)
	- Fatigue
	- Gastrointestinale Beschwerden (Schluckstörungen, Hypersalivation, Obstipation)
	- Blasenstörungen (Dranginkontinenz, Nykturie)
	- Sexuelle Funktionsstörungen (z. B. Erektile Dysfunktion)
Sensible Symptome	- Schmerz
	- Geruchsstörungen (Anosmie, Parosmie, Dysosmie)

Einen ausführlicheren Überblick über die klinische Symptomatik von PD liefert beispielsweise das Review von Lees et al.³⁷

Auf die kognitiven Symptome als wichtige Gruppe der NMS wird in Abschnitt 1.3. detailliert eingegangen.

1.2.4 Diagnose

Die sensitivste und spezifischste Methode zur Stellung der Diagnose PD ist die post mortem durchgeführte, histopathologische Untersuchung des Hirngewebes. Jedoch stellt eine zu Lebzeiten zum Zwecke der Parkinson-Diagnose durchgeführte Hirnbiopsie eine unzumutbare Gefährdung des Patienten dar.

In der alltäglichen Praxis wird die Diagnose PD üblicherweise klinisch durch einen erfahrenen Neurologen anhand von operationalisierten, objektiven Diagnosekriterien gestellt.³ Am häufigsten finden in Forschung und Klinik hierbei die Kriterien der UK Brain Bank Anwendung, so auch in der vorliegenden Studie.³⁸ Die klinische Diagnostik folgt dabei einem dreischrittigen Algorithmus. Zunächst wird festgestellt, ob ein Parkinson-Syndrom vorliegt, also die Kombination aus Bradykinesie und mindestens einem der Symptome Rigor, Ruhetremor oder posturale Instabilität. Im zweiten Schritt wird das Vorliegen von

Ausschlusskriterien geprüft, hier wird insbesondere nach Hinweisen auf ein atypisches oder symptomatisches Parkinson-Syndrom gefahndet. Der dritte Schritt ist die Suche nach diagnosestützenden Kriterien wie einseitiger Beginn, langsame chronische Progredienz oder exzellente Levo-Dopa-Response. Die vollständigen PD-Diagnose-Kriterien der UK Brain Bank sind im Anhang (siehe Kapitel 6.4.1) aufgelistet.

Wurde von einem erfahrenen klinischen Untersucher die Diagnose PD gestellt und der auf diese Weise diagnostizierte Patient post mortem autopsiert, so wird in 75-95% der Fälle die Diagnose PD histopathologisch bestätigt.³⁹ Weitere klinisch-histopathologische Studien konnten zeigen, dass durch die konsequente Anwendung der Diagnosekriterien die Sicherheit der Diagnose PD weiter erhöht werden konnte.^{40,41} Dennoch gibt es auch Hinweise darauf, dass die Sicherheit der klinischen Diagnose insbesondere in frühen Krankheitsstadien unbefriedigend niedrig ist.⁴²

Aufgrund der ständigen Weiterentwicklung des medizinischen Wissens werden regelmäßig die Anpassung bestehender⁴³ bzw. die Formulierung neuer Diagnosekriterien unter Berücksichtigung neuester Forschungsergebnisse vorgeschlagen.⁴⁴ Zuletzt legte die Movement Disorder Society (MDS) im Jahre 2015 neue klinische Diagnosekriterien für PD vor.³ Hier erfahren insbesondere die NMS eine nie dagewesene Beachtung, was sich z. B. in einer parallel vorgelegten Definition eines sogenannten „Prodromalstadium“ von PD (engl. Prodromal PD) ausdrückt.⁴⁵

Eine rationale Zusatzdiagnostik würde die Sicherheit der PD-Diagnose weiter erhöhen. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle finden sich bei der transkraniellen Hirnstamm-Sonographie hyperechogene Areale in der Substantia nigra.⁴⁶ Bei Abgrenzung zum essentiellen Tremor (ET) hilft der quantitative Riechtest, da PD-Patienten deutlich häufiger als ET-Patienten an einer Hyposmie, Dysosmie oder Anosmie leiden.⁴⁷ Gestaltet sich die Abgrenzung zu atypischen Parkinson-Syndromen schwierig, erweisen sich nuklearmedizinische Methoden wie Positronenemissionstomographie (PET) oder Single-Photon-Emission-Computed-Tomographie (SPECT) oft als hilfreich.⁴⁸

Auf die Rolle des cMRT in der Diagnostik von PD wird in Kapitel 1.4 detailliert eingegangen.

1.2.5 Therapie

Bisher steht keine kurative Therapie von PD zur Verfügung, alle etablierten therapeutischen Ansätze sind symptomatisch und dienen der Verbesserung der Lebensqualität und der Erhaltung funktioneller Kapazitäten. Zentraler Bestandteil der Behandlung ist die frühzeitige orale Pharmakotherapie, welche den relativen Dopaminmangel in den Basalganglien ausgleichen soll.⁴⁹ Die hierfür vorrangig verwendeten Substanzen sind bei über 70-jährigen Patienten Levo-Dopa plus Decarboxylasehemmer, bei unter 70-jährigen Patienten werden eher Non-Ergot-Dopaminagonisten zur Verzögerung von Levo-Dopa-assoziierten Langzeitkomplikationen verwendet.⁵⁰ Bei Versagen der oralen Pharmakotherapie sind die subkutane Injektion von Apomorphin bzw. die intrajeunale Injektion von Levo-Dopa mittels Pumpe wichtige Therapieoptionen.⁵⁰

In Form der Tiefen Hirnstimulation (engl. deep brain stimulation, DBS) bietet die funktionelle Neurochirurgie einen Therapieansatz bei medikamentös unzureichend behandelbarer PD. Nach beidseitiger stereotaktischer Implantation von Elektroden in bestimmte Hirnareale (vorzugsweise in den Ncl. subthalamicus, seltener in Globus pallidus oder Thalamus) können durch Stromimpulse pathologische Netzwerkaktivitäten reversibel moduliert und dadurch die Symptome der Erkrankung (v. a. der Tremor) reduziert werden.⁵¹ Ergotherapie, Physiotherapie, Logopädie, eigenständige Übungen und körperliches Training tragen zur Erhaltung der funktionellen Beweglichkeit bei und stellen, zusammengefasst als konservative aktivierende Verfahren, eine weitere zentrale Säule der multimodalen PD-Therapie dar.³⁵

Ansätze zur Behandlung der NMS fasst beispielsweise die Arbeit von Todorova et al. zusammen.³⁶ Auf die Therapie der kognitiven Symptome wird in Kapitel 1.3.6 detaillierter eingegangen.

1.2.6 Verlauf und Prognose

PD ist eine langsam progrediente und bis dato unheilbare Erkrankung. Hoehn und Yahr⁵² teilten den klinischen Krankheitsverlauf der motorischen Symptome in 5 Stadien ein, wobei zunächst unilateral Symptome auftreten (Stadium I), die

sich dann auf die Gegenseite ausbreiten (Stadium II). Im weiteren Verlauf tritt zunächst eine posturale Instabilität auf (Stadium III), bis der Patient Hilfe beim Gehen benötigt (Stadium IV) und schließlich gehunfähig wird (Stadium V). Auch Braak et al. postulieren auf Basis ihrer neuropathologischen Befunde einen stadienhaften Verlauf.³¹ Zunächst treten Symptome wie Hyposmie, Obstipation oder Depression auf (Stadium 1-2). In Stadium 3-4 kommen die bekannten motorischen Symptome wie Bradykinesie und ggf. Rigor und/oder Tremor hinzu. Im weiteren Verlauf und durch Ausbreitung der Krankheit auf den Kortex (Stadium 5/6) leiden die Patienten unter neuropsychiatrischen Symptomen wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen und Demenz.

Vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Tod des Patienten vergehen durchschnittlich 15 Jahre.²¹ Auch unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen haben PD-Patienten eine höhere Mortalität von 35,7% verglichen mit 23,3% mit gleichaltrigen Patienten ohne PD über einen Beobachtungszeitraum von 6 Jahren.⁵³ Eine verminderte Lebenserwartung besteht nach 10-jährigem Krankheitsverlauf, wobei männliches Geschlecht, Gangstörungen, fehlender Tremor sowie frühes oder spätes Einsetzen der Krankheit prognostisch ungünstige Faktoren darstellen.^{54,55}

PD-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung haben eine geringere Lebenserwartung als solche ohne kognitive Defizite⁸, ferner haben sie eine deutlich geringere Lebensqualität und die Behandlungsmöglichkeiten sind bis dato rar. Dies sind nur einige wichtige Gründe, um besondere Forschungsanstrengungen im Bereich nicht-motorischer PD-Symptome wie z. B. der kognitiven Beeinträchtigung zu unternehmen.

1.3 Kognitive Beeinträchtigung bei PD

1.3.1 Einführung und klinische Symptomatik

Beeinträchtigungen der Kognition sind ein häufiges Problem bei Patienten mit PD. Schon bei Diagnosestellung bestehen in vielen Fällen kognitive Defizite, die über das altersentsprechende Maß hinausreichen und im weiteren Verlauf der Erkrankung häufig zunehmen.

In den Kognitions- und Neurowissenschaften werden für unterschiedliche kognitive Funktionen abstrakte Einheiten bzw. Module beschrieben. Eine solche funktionelle Einheit besteht in der Regel aus verschiedenen Hirnregionen, deren synchronisierte Aktivität für das Erbringen der kognitiven Leistung notwendig zu sein scheint. Solche funktionellen Einheiten werden auch als „kognitive Domänen“ bezeichnet. Bei PD finden sich v.a. Defizite in den kognitiven Domänen Aufmerksamkeit/Exekutive Funktionen, Gedächtnis, visuell-räumliche Defizite und Sprache.

Zu Beginn ist die kognitive Symptomatik bei PD-Patienten durch Probleme bei der Aufrechterhaltung von Aufmerksamkeit, bei der Handlungsplanung und der visuell-räumlichen Orientierung gekennzeichnet.⁵⁶ Auch das Gedächtnis ist häufig betroffen und zwar sowohl das Einspeichern neuer Informationen als auch der Wiederabruf derselben. Im weiteren Verlauf tritt eine Mischung kortikaler und subkortikaler Symptome in Erscheinung, auch Verhaltensstörungen wie Apathie, Halluzinationen und Erregungszustände nehmen zu. Ist das Stadium der Parkinson-Demenz einmal erreicht, so vollzieht sich ein rascher und meist stereotyper Verfall.⁵⁷

1.3.2 Diagnosekriterien von PDD und PD-MCI

Die Diagnosekriterien der Parkinson-Demenz (PDD) wurden von Emre und Kollegen auf Basis einer vergleichenden retrospektiven Literaturrecherche formuliert.⁵⁸ Voraussetzung für die Diagnose PDD ist, dass sich die Demenz schleichend und langsam fortschreitend im Kontext einer mit hoher Sicherheit diagnostizierten PD entwickelt. Die Diagnose PD sollte also zeitlich vor dem Auftreten der Demenz gestellt werden. Für die Diagnose Demenz sollten in mindestens 2 von 4 oben genannten kognitiven Domänen (Gedächtnis, Aufmerksamkeit, visuell-räumliche Orientierung, exekutive Funktionen) signifikante Defizite feststellbar sein, sowohl aus klinischer als auch aus neuropsychologischer Perspektive. Das entscheidende diagnostische Kriterium ist jedoch, dass die kognitiven Defizite so schwerwiegend sein, dass sie den Patienten bei der Bewältigung grundlegender Alltagsanforderungen (engl. activities of daily life, ADL) beeinträchtigen. Die Kriterien für die PDD sind im

Anhang (siehe Kapitel 6.4.4) aufgeführt. Je nach Ausprägungsgrad wird zwischen möglicher und wahrscheinlicher Parkinson-Demenz unterschieden.

Um das zunächst diffuse Konzept des MCI als eigenständige diagnostische Entität zu etablieren, legte Petersen im Jahre 2004 systematische MCI-Kriterien vor.⁵⁹ MCI bezeichnet demnach ein kognitives Defizit, das vom Patienten oder seinem engeren Umfeld wahrgenommen wird, das einerseits eindeutig abnorm ist, sich also nicht durch durchschnittliche Alterungsprozesse erklären lässt und andererseits noch nicht so ausgeprägt ist, dass es die Kriterien einer Demenz erfüllt. Der Patient kann seinen normalen Alltag weiterhin selbstständig bewältigen, wobei ihn sein kognitives Defizit kaum oder gar nicht beeinträchtigt.⁵⁹

Weiterhin schlägt Petersen eine genauere Differenzierung der diagnostischen Entität MCI in klinische Subtypen anhand der betroffenen kognitiven Domänen vor. Von einer signifikanten Einschränkung wird gesprochen, wenn der Patient im gewählten neuropsychologischen Testverfahren eine Leistung erbringt, die mindestens 1,5 Standardabweichungen unter der alters- und ausbildungsmäßig zu erwartenden mittleren Leistung liegt. Für Petersen steht die Frage nach einer Einschränkung der Gedächtnisfunktion im Vordergrund: je nach Testergebnis soll der Patient als amnestic-MCI (mit Gedächtnisdefizit) oder als non-amnestic-MCI (ohne Gedächtnisdefizit) klassifiziert werden. Durch Testung weiterer kognitiver Domänen gelingt eine weitere Unterteilung. Ist nur eine kognitive Domäne signifikant betroffen, so wird der Patient als amnestic-MCI-single-domain oder non-amnestic-MCI-single-domain diagnostiziert. Sind mehrere kognitive Domänen eingeschränkt, so spricht der Kliniker von amnestic-MCI-multiple-domain oder non-amnestic-MCI-multiple-domain. Ein Algorithmus zur Anwendung der Petersen-Kriterien findet sich im Anhang (siehe Kapitel 6.4.2).

Das MCI-Konzept wurde auf Erkrankungen wie PD angewendet. Litvan et al. legten 2012 Diagnosekriterien für das Mild cognitive impairment bei der Parkinson-Krankheit (PD-MCI) vor.⁶⁰ Zunächst sollte natürlich auch hier bei der Hauptdiagnose PD hohe diagnostische Sicherheit bestehen. Dann sollten die kognitiven Defizite entweder dem Patienten oder dem Kliniker auffallen oder sie sollten fremdanamnestisch berichtet werden. Ferner sollten die kognitiven Defizite sich in einer neuropsychologischen Testung objektivieren lassen. Jedoch sollten aus den kognitiven Defiziten keine wesentlichen Funktionseinschränkungen im Alltag resultieren.

Für eine PD-MCI-Diagnose auf Level I (abbreviated assessment) sollte der Patient in einem globalen Kognitionstest auffällig sein (z. B. MoCA) und in mindestens 2 Subtests einer neuropsychologischen Testbatterie pathologische Resultate erzielen. Für eine PD-MCI-Diagnose auf Level II (comprehensive assessment) sollten darüber hinaus alle 5 kognitiven Domänen mit mindestens 2 spezifischen Tests untersucht werden. Von PD-MCI sollte erst gesprochen werden, wenn der Patient in zwei Tests für eine Domäne oder bei jeweils einem Subtest für 2 verschiedene Domänen auffällig ist im Sinne eines Ergebnisses, das 1-2 Standardabweichungen unter dem Altersdurchschnitt liegt.

Schließlich schlagen die Autoren vor, je nach Ergebnis der Testung zwischen PD-MCI-single domain (nur eine Domäne ist betroffen) und PD-MCI-multiple domain (mehr als eine Domäne ist betroffen) zu unterscheiden. Die vollständigen PD-MCI-Kriterien sind im Anhang (siehe Kapitel 6.4.3) aufgeführt.

1.3.3 Epidemiologie von PDD und PD-MCI

Ein systematisches Review aus dem Jahr 2005 schloss 13 Studien mit insgesamt 1832 PD-Patienten ein und gab die Punktprävalenz der PDD mit 31,5% an.⁶¹ Weiterhin wurden 24 Studien eingeschlossen, die Daten zur Häufigkeit von PDD in der Allgemeinbevölkerung lieferten. Der Analyse zufolge werden 3-4% aller Demenzerkrankungen in der Allgemeinbevölkerung durch PDD verursacht, die Prävalenz von PDD in der Allgemeinbevölkerung der über 65-Jährigen beträgt 0,2-0,5%.⁶¹ Längsschnittstudien zeigen eine deutliche Zunahme der kumulativen PDD-Prävalenzen. In der sog. Sydney-Studie betrug die Prävalenz von PDD nach 5 Jahren 28%, nach 15 Jahren bereits 48% und nach 20 Jahren über 80%.⁹ Von den PD-Patienten der sog. Stavanger-Studie litten 10 Jahre nach der Baseline-Untersuchung 28% an PDD, beim 17-Jahres-Follow-up waren es bereits 78%.⁸ Die Prävalenz der PDD nimmt demnach mit zunehmender Krankheitsdauer erheblich zu. Auf Basis der Daten lässt sich errechnen, dass ein 70-jähriger PD-Patient ohne Demenz eine durchschnittliche Lebenserwartung von 8 Jahren hat, wovon er voraussichtlich die letzten drei Jahre an Demenz leiden wird.⁶²

Der Zeitraum zwischen Erstdiagnose PD und Diagnose von PDD beträgt durchschnittlich 10 Jahre.⁶³ Für eine Kohorte von neu diagnostizierten PD-

Patienten wurde nach 10-jähriger Beobachtung eine Inzidenzrate der PDD von 54,7/1000 Personen/Jahr berechnet.⁶⁴ Inzidenzstudien weisen zudem darauf hin, dass PD-Patienten ein 4-6mal höheres Risiko haben, an einer Demenz zu erkranken, als die Allgemeinbevölkerung.⁷

Jedoch stellen ausnahmslos alle epidemiologischen Studien bereits bei vielen nicht-dementen PD-Patienten kognitive Defizite fest. So beschrieb Foltynie 2004 bei frisch diagnostizierten Parkinson-Patienten bei 12% exekutive Defizite, bei 8% mnestiche Defizite und bei 15% Defizite in der globalen Kognition.⁶⁵ Allerdings fehlten bis zur Veröffentlichung der PD-MCI-Kriterien durch die MDS im Jahre 2012 einheitliche Diagnosekriterien für dieses „Zwischenstadium“ der kognitiven Beeinträchtigung.⁶⁰ Am häufigsten fand das Konzept des MCI nach Petersen Verwendung, welches ein kognitives Defizit als mehr als 1,5-fache Standardabweichung im Vergleich zur Kontrollgruppe definiert.⁵⁹ Einer umfangreichen Metaanalyse aus dem Jahr 2010 zufolge erfüllen 25,8% der nicht-dementen Parkinson-Patienten die Kriterien eines MCI.⁶² Am häufigsten fanden sich Defizite im Bereich der Domäne Gedächtnis, gefolgt von visuell-räumlichen Orientierungsproblemen und Einschränkungen von Aufmerksamkeit bzw. von exekutiven Funktionen.⁶² In neueren Beobachtungsstudien erfüllen sogar 32,9%⁶⁶ bzw. 42,5%¹² der untersuchten, nicht-dementen PD-Patienten die MDS-Diagnosekriterien für PD-MCI.

Eine longitudinale Untersuchung kam zu dem Ergebnis, dass 47,7% von 141 initial kognitiv unauffälligen PD-Patienten nach 2 bis 6 Jahren eine kognitive Beeinträchtigung entwickelten und dass alle, die die PD-MCI-Kriterien erfüllten, innerhalb von fünf Jahren eine Demenz entwickelten.⁶⁷ In der Stavanger-Kohorte erfüllten 52,8% der nicht dementen PD-Patienten bei der Follow-up-Untersuchung neun Jahre nach Erstdiagnose die MCI-Kriterien.⁶⁸ Ferner war bei PD-Patienten mit MCI nach 4 Jahren Beobachtung eine deutlich häufigere Konversion hin zur PDD zu beobachten als bei PD-Patienten ohne MCI (62% versus 20%).⁶⁸ Eine andere Untersuchung beobachtete, dass 57% von neu-diagnostizierten PD-Patienten 5 Jahre nach der Baseline-Untersuchung verglichen mit gesunden, im Hinblick auf Alter und Geschlecht gematchten Kontrollen frontostriatale (ergo v. a. exekutive) und visuell-räumliche Defizite aufwiesen.⁶⁹

Wie diese heterogenen Daten zeigen, ist die Assoziation zwischen PD-MCI und PDD kompliziert. Es gibt eine beachtliche inter-individuelle Variabilität im Hinblick auf den Zeitpunkt des Auftretens von PD-MCI und ob und in welchem Zeitraum sich eine PDD daraus entwickelt. Mit einem schnelleren Übergang zu PDD sind höheres Lebensalter, ausgeprägte motorische Symptomatik, ein nicht-Tremor-dominanter PD-Typ, visuelle Halluzinationen sowie amnestisches und multi-domain MCI assoziiert.⁵⁸ Zudem scheinen Patienten mit eher posterioren kortikalen Defiziten (z. B. verminderte Wortflüssigkeit und visuell-räumliche Defizite) schneller eine Demenz zu entwickeln.⁷⁰ Demgegenüber zeigen Patienten mit Defiziten in den Domänen exekutive Funktionen und Aufmerksamkeit einen stabileren und weniger rasch progredienten Verlauf.⁷⁰ Unter der Vorstellung, dass die fronto-striatalen Defizite eher dopaminerg, die posterioren kortikalen Defizite eher cholinerg bedingt sind und sich somit zwei unterschiedliche klinisch-pathophysiologische Syndrome beschreiben lassen, spricht man auch von der „Dual Syndrom Hypothese“.⁷¹

Erwähnung verdient schließlich auch die Tatsache, dass nicht alle PD-Patienten eine Demenz entwickeln, sondern etwa 15% der Patienten im gesamten, oft jahrzehntelangen Krankheitsverlauf keine die Altersnorm überschreitenden kognitiven Defizite entwickeln.⁷²

1.3.4 Neurobiologie und Pathophysiologie von PDD und PD-MCI

Die Pathogenese der kognitiven Beeinträchtigung bei PD ist komplexer Prozess, auf den viele verschiedene Faktoren Einfluss nehmen.

Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung von PDD ist hohes Lebensalter.⁷³ Weitere konsistente demographische und klinische Risikofaktoren für die Entwicklung von PDD sind: ausgeprägte motorische Symptomatik bereits ab frühem Krankheitsstadium (insbesondere Rigor, posturale Instabilität und Gangstörung), frühe visuelle Halluzinationen, Depression, REM-Schlaf-Störung sowie exzessive Tagesmüdigkeit.^{58,63}

Darüber hinaus sind einige genetische Risikokonstellationen bekannt: Das Vorliegen des Apolipoprotein Epsilon 4 (ApoE ϵ 4) ist ein Prädiktor für kognitiven Abbau bei nicht-dementen Parkinson-Patienten.⁷⁴ Des Weiteren scheint das Vorliegen des ApoE ϵ 2-Allels mit einem niedrigeren Demenz-Risiko

einherzugehen.⁷⁵ Auch der H1/H1-Haplotyp des Tau-Gens (MAPT) ist mit gehäuften kognitiven Defiziten und früherem Demenz-Beginn assoziiert.⁶⁴ Mutationen im Glucocerebrosidase-Gen (GBA) können ebenfalls einen Risikofaktor für eine frühere und raschere Demenzentwicklung darstellen, z. B. der GBA E326K-Polymorphismus.⁷⁶ Schließlich wirken sich auch Mutationen im Bereich des alpha-Synuclein-Gens (SNCA) auf das Demenzrisiko aus.⁷⁷

Mit einem erhöhten Risiko für PD-MCI sind assoziiert: höheres Lebensalter zum Untersuchungszeitpunkt und bei Diagnosestellung, stark ausgeprägte motorische Symptome, nicht-tremor-dominanter Phänotyp und niedriges Bildungsniveau.⁷⁸ Auch männliches Geschlecht⁶², Depression⁶² und die Einnahme anxiolytischer Medikamente⁷⁹ weisen eine Assoziation mit einem erhöhten PD-MCI-Risiko auf.

Histopathologisch ist die PDD von einer variablen Kombination aus Lewy-Body-Degeneration, Zellverlust in subkortikalen Nuclei sowie einer kortikalen Alzheimer-ähnlichen Pathologie gekennzeichnet.⁸⁰

Nach derzeitigem Kenntnisstand ist die kortikale LB-Dichte das wichtigste Substrat der kognitiven Beeinträchtigung bei PD.⁸¹ Demenz und rascherer kognitiver Abbau korrelieren dementsprechend am höchsten mit dem Ausmaß der neokortikalen LB-Akkumulation.⁸² Auch die regionale LB-Dichte im entorhinalen Kortex ist mit dem Schweregrad der Demenz assoziiert.⁸³ Aber auch Amyloid- β -Plaques (A β) und neurofibrilläre Tau-Bündel (NFTs) tragen zur kognitiven Beeinträchtigung bei PD bei. Nicht selten besteht bei PDD-Patienten mit LB-Pathologie zugleich eine mäßige Plaque-betonte Alzheimer-ähnliche Pathologie, wobei eine Kombination LB- und Alzheimer-ähnlicher Pathologien den Krankheitsprozess beschleunigt, was wiederum das Auftreten synergistischer Wechselwirkungen zwischen den beiden Pathologien vermuten lässt.⁸⁴

Aus der Degeneration subkortikaler Nuclei resultieren vielfältige neurochemische Abnormitäten, unter anderem ein Mangel an Acetylcholin, Dopamin, Serotonin und Noradrenalin. Am relevantesten ist das cholinerge Defizit, wofür vor allem der Zellverlust im Nucleus basalis Meynert (NBM) verantwortlich ist. In den Neuronen dieses Kerns finden zudem sich gehäuft LB, wobei neuropathologische Untersuchungen auf den Beginn der LB-Pathologie im

anterioren Anteil des NBM hinweisen, der von allen Teilen des NBM dem Bulbus olfactorius am nächsten liegt.⁸⁵

Diese pathologischen und neurochemischen Abnormitäten sind mit morphologischen Hirnveränderungen wie z. B. Atrophie assoziiert, welche sich mit bildgebenden Verfahren wie der MRT (Siehe Kapitel 1.4) darstellen lassen.

1.3.5 Therapie von PDD und PD-MCI

Für die Behandlung der Parkinson-Demenz stehen weder heilende noch krankheitsmodifizierende Therapeutika zur Verfügung, die Therapie erfolgt daher symptomatisch.⁸⁶ Grundsätzlich werden medikamentöse und nicht-medikamentösen Therapieformen unterschieden.

Die wichtigste Medikamentengruppe zur Therapie der PDD ist aufgrund des oben geschilderten cholinergen Defizites die Gruppe der Acetylcholinesterase-Hemmer. Pharmakologischer Wirkmechanismus dieser Gruppe ist die Verringerung des Abbaus von Acetylcholin nach Transmitterausschüttung, wodurch der Botenstoff länger im synaptischen Spalt verbleibt und sich seine Wirkung auf Rezeptoren verstärkt.⁴⁹ Für die Acetylcholinesterase-Hemmer Rivastigmin und Donepezil konnten in großen randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien eine moderate Besserung der kognitiven Leistung von PDD-Patienten festgestellt werden.^{87,88} Allerdings kann es unter Einnahme von Acetylcholinesterase-Hemmern zu einer vorübergehenden Verschlechterung der motorischen Symptomatik, insbesondere des Tremors kommen, ferner treten vermehrt gastrointestinale Beschwerden auf.⁸⁹ Für den bei der Alzheimer-Krankheit (engl. Alzheimer's Disease, AD) und der Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) mit mäßigem Erfolg eingesetzten NMDA-Rezeptor-Antagonisten Memantine konnte in einer Placebo-kontrollierten Studie keine signifikante Verbesserung der kognitiven Symptome von Patienten mit PDD gemessen werden.⁹⁰

Für PD-MCI ist bisher keine pharmakologische Therapie zugelassen.⁷⁸ Eine erste Placebo-kontrollierte Studie zum Einsatz von Rivastigmin bei Patienten mit PD-MCI brachte hinsichtlich der primären Endpunkte keine signifikante Verbesserung.⁹¹

Eine systematische Übersichtsarbeit zur nicht-medikamentösen Therapien von kognitiven Beeinträchtigungen bei PD-Patienten registrierte bei der Mehrzahl der berücksichtigten Studien erhebliche Defizite in den Bereichen Planung, Durchführung und Auswertung.⁹² Jedoch findet sich zunehmend Evidenz dafür, dass vor allem in frühen Krankheitsstadien körperliche Aktivität⁹³ und kognitives Training⁹⁴ eine Besserung der kognitiven Symptomatik bewirken und die Demenzentwicklung verzögern könnten.

1.4 Die Magnetresonanztomographie (MRT)

1.4.1 Physikalische und technische Grundlagen der MRT

Bei der Magnetresonanztomographie (MRT) handelt es sich um ein nicht-invasives, bildgebendes Verfahren, das sich das Phänomen der kernmagnetischen Resonanz zu Nutze macht, um Schnittbilder unterschiedlichen Kontrasts zu erzeugen. Der Bildkontrast wird dabei durch Gewebeeigenschaften und die gewählten Untersuchungsparameter bestimmt. Die physikalischen Grundlagen der MRT finden sich in der Publikation von Longmore ausführlich erörtert.⁹⁵

Vorteile der MRT gegenüber anderen bildgebenden Verfahren sind die hohe Bildauflösung, der exzellente Weichteilkontrast und das Fehlen von Knochenartefakten. Im Zentralen Nervensystem (ZNS) können mittels MRT daher pathologische Veränderungen der Hirnsubstanz wie Atrophie, vaskuläre Läsionen, Volumenverschiebungen des Liquorraumes und Tumore gut visualisiert werden. Infolge der ständigen technischen Weiterentwicklung und zunehmender Verbreitung ist die MRT daher zu einer wichtigen Säule der klinischen Neurologie und Neuroradiologie avanciert.

1.4.2 MRT bei PD

Im klinischen Alltag wird in der Diagnostik bei Verdacht auf PD die einmalige Durchführung einer strukturellen Bildgebung mittels konventioneller cMRT empfohlen, die bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla bei der Mehrzahl der PD-Patienten einen altersentsprechenden Normalbefund zeigt.²⁶ Bei

symptomatischen Parkinson-Syndromen finden sich in der konventionellen cMRT häufig charakteristische Signalveränderungen (z. B. ausgedehnte T2-Hyperintensitäten im Bereich der Basalganglien als Ausdruck einer fortgeschrittenen zerebralen Mikroangiopathie bei vaskulärem Parkinson-Syndrom), sie ist demnach ein nützliches Werkzeug zum Ausschluss symptomatischer Parkinson-Syndrome.⁹⁶ Auch bei der Differentialdiagnose zu atypischen Parkinson-Syndromen wie der Multisystematrophie (MSA) oder der Progressiven Supranukleären Paralyse (PSP) kann die cMRT nützlich sein (z. B. Hot Cross Bun-Zeichen pontin bei MSA, Mickey Mouse-Zeichen bzw. Hummingbird-Zeichen als Korrelat mesenzephaler Atrophie bei PSP).⁹⁶

Jedoch liefern für die medizinische Forschung eine Reihe weiterer MR-Methoden vielversprechende Ansätze zur genaueren Untersuchung von PD mittels MRT. Zu diesen Methoden zählen beispielsweise einige sogenannte strukturelle Verfahren, wie die MR-Relaxometrie, die Suszeptibilitäts-gewichtete-Bildgebung (SWI), diffusions-gewichtete-Bildgebung (DWI), Diffusion Tensor Imaging (DTI), die Voxel-basierte Morphometrie (VBM), sowie andererseits funktionelle Verfahren wie zerebrale Perfusionmessungen mittels Arterial spin labeling (ASL) oder die funktionelle kranielle MRT (fcMRT).⁹⁷ Unterschieden werden können die verschiedenen Bemühungen auch dahingehend, dass manche eher die Veränderungen von GM, andere die der weißen Substanz (White Matter = WM) untersuchen.^{15,16}

Strukturelle MRT stellt einen gut validierten Biomarker für AD dar⁹⁸ und wird zunehmend auch als Endpunkt für klinische Studien zur AD genutzt.⁹⁹ Es wäre wünschenswert, wenn die strukturelle MRT einen vergleichbaren Stellenwert für PD-MCI und PDD erlangen könnte.

Im Folgenden soll der gegenwärtige Forschungsstand bei der Anwendung struktureller MR-Verfahren zur Untersuchung von GM-Veränderungen bei PD-MCI und PDD dargestellt werden.

1.4.3 MRT-Veränderungen der Grauen Substanz bei PDD und PD-MCI

1.4.3.1 MRT-Veränderungen der Grauen Substanz bei PDD

Generell besteht in der Literatur Einigkeit darüber, dass PDD durch eine ausgedehnte kortikale Atrophie gekennzeichnet ist, wobei diese Atrophie weniger schwer ist verglichen mit der Hirnatrophie bei AD und DLB.^{100,101} Ferner wurde wiederholt eine lineare Progression der Atrophie mit zunehmender kognitiver Beeinträchtigung berichtet, wobei temporale, frontale und parietale Regionen betroffen waren¹⁰⁰⁻¹⁰², seltener okzipitale Regionen.¹⁰⁰

Auch wurde wiederholt eine Atrophie des Hippocampus beschrieben, ebenfalls weniger ausgeprägt als bei AD¹⁰²⁻¹⁰⁴. Weiterhin wurden Atrophien des Thalamus¹⁰⁰, des Putamen¹⁰⁰, der Amygdala^{102,105} und des Nucleus caudatus^{100,104} bei PDD berichtet.

Eine Studie berichtete eine höhere Atrophierate des globalen Hirnvolumens bei PDD (-1,12%), verglichen mit PD-Patientin ohne kognitive Beeinträchtigung (engl. PD normal cognition, PD-NC, -0,31%) und gesunden Kontrollprobanden (engl. healthy controls, HC, -0,34%).¹⁰⁶

1.4.3.2 MRT-Veränderungen der Grauen Substanz bei PD-MCI

Für PD-MCI ist die Datenlage weniger einheitlich. Verglichen mit PD-NC wurde in VBM-Studien bei PD-MCI eine kortikale Atrophie temporal, parietal und frontal beschrieben^{107,108}.

Ferner fanden sich Veränderungen im Bereich des Thalamus¹⁰⁹ und des Hippocampus, wobei letztere auch mit Defiziten in Gedächtnistests korrelierten¹¹⁰. Andere VBM-Studien fanden dagegen keine signifikanten Volumenunterschiede zwischen PD-MCI und PD-NC^{104,111,112}.

Allerdings scheint die Methode der Surface-based-Analysis (SBA) der VBM bei der Detektion subtiler kortikaler Veränderungen bei PD überlegen zu sein.¹¹³ Mehrere SBA-Studien beschrieben eine temporale und parietale Atrophie bei PD-MCI, verglichen mit PD-NC¹¹⁴⁻¹¹⁶ Ferner fanden sich erhöhte Atrophieraten der Insula sowie in supplementär motorischen Arealen, verglichen mit PD-NC und HC. PD-NC und HC unterschieden sich in dieser Studie kaum. Die gleiche Studie berichtete zudem Assoziationen zwischen temporalen und medio-okzipitalen

Atrophie und einer schlechteren Performance in Globalen Kognitionstests¹¹⁷ Bereits für PD-NC wurden Unterschiede zu gesunden Kontrollen gemessen: über 35 Monate entwickelte die PD-Gruppe gegenüber HC einer Studie eine ausgeprägtere fronto-temporale Atrophie, die beginnend auch den parietalen Kortex mit einbezog.¹¹⁸

In der o. g. longitudinalen Studie von Hanganu et al. war bezüglich der subkortikalen Strukturen nur die Atrophierate der Amygdala bei PD-MCI signifikant höher als bei PD-NC und HC. Zudem war die Atrophierate des Nucleus accumbens signifikant höher bei PD-MCI verglichen mit HC.¹¹⁷

In einer methodisch überzeugenden Studie von Mak et al. wurde eine ausgeprägtere temporo-parietale Atrophie bei PD-MCI gemessen, verglichen mit PD-NC und HC.¹¹⁹ Eine temporale Atrophie zum Baseline-Zeitpunkt war ein Prädiktor für die Entwicklung eines MCI nach 18 Monaten.¹¹⁹

Bei den subkortikalen Strukturen war das Volumen des linken Hippocampus bei der PD-MCI-Gruppe zum Baseline-Zeitpunkt signifikant kleiner als bei PD-NC.¹¹⁹

Die Atrophie über 18 Monate des rechten Hippocampus war bei PD-MCI signifikant ausgeprägter als bei PD-NC.¹¹⁹

Foo et al. konnten zeigen, dass bei mild erkrankten PD-Patienten bei PD-MCI das Volumen des linken Thalamus signifikant kleiner war als bei PD-NC.¹²⁰

Nach 18 Monaten zeigte die PD-MCI-Gruppe eine zunehmende Atrophie des Thalamus, des Ncl. Caudatus sowie einiger anatomischer Untereinheiten (engl. Subunits) des Hippocampus.

Patienten, die innerhalb der 18 Monate von PD-NC zu PD-MCI konvertiert waren, zeigten in der Baseline-Messung eine Atrophie des Nucleus accumbens.

Nach 18 Monaten waren Thalamus, Nucleus caudatus und Nucleus accumbens progredient atroph verglichen mit stabilen PD-NC-Patienten.

Es verdichten sich somit Hinweise, dass die Entwicklung von PD-MCI mit einem bestimmten Muster subkortikaler und kortikaler Atrophie einhergeht. Dies passt

zu der überwiegend akzeptierten Hypothese von Braak, nach der sich in Stadium III und IV neben der Substantia nigra auch in diversen anderen subkortikalen Strukturen eine ausgeprägte Lewy-Pathologie findet (siehe Kapitel 1.2.2).

Allerdings haben bisherige longitudinale MRT-Studien vor allem neu-diagnostizierte PD-Patienten untersucht¹¹⁹ oder auf eine Kontrollgruppe (um für den wichtigen Einflussfaktor des normalen Alterns zu kontrollieren) verzichtet¹²⁰.

Eine genauere Charakterisierung der subkortikalen Atrophie wäre zudem dadurch interessant, da z. B. ein reduziertes Hippocampusvolumen wiederholt als Prädiktor von PDD identifiziert wurde.^{102,121} Auch ein bestimmtes Atrophie-Muster bei AD (v. a. Atrophie von Hippocampus sowie des temporo-parietalen Kortex) konnte bei PD-Patienten eine dementielle Entwicklung vorhersagen.¹²² In Abbildung 1 finden sich exemplarische Bilder der verschiedenen Gruppen.

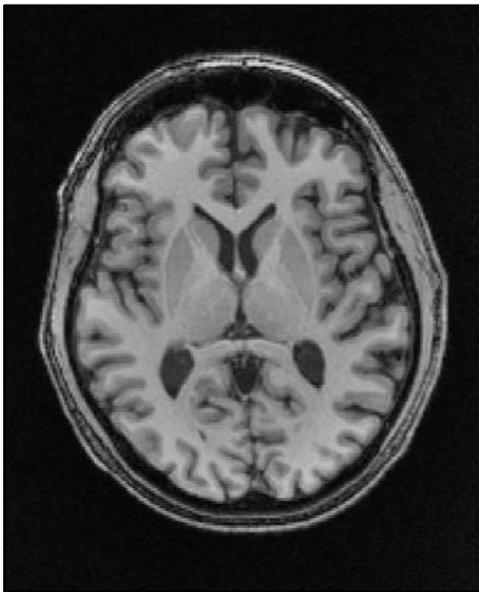


Abbildung 1.1. HC

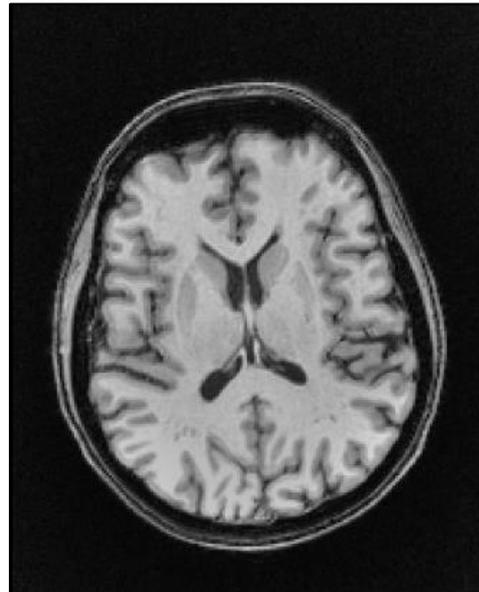


Abbildung 1.2. PD-NC

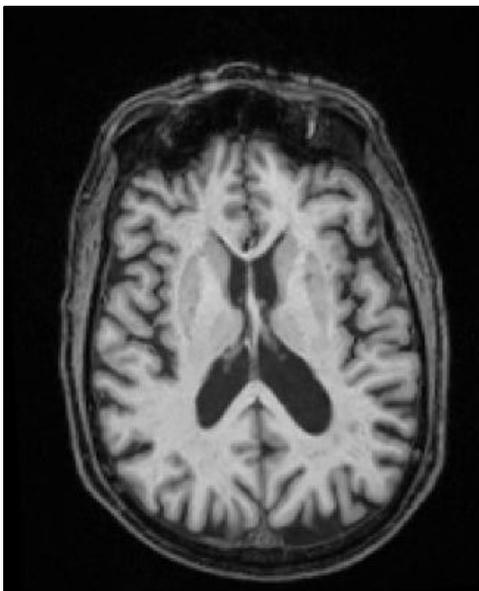


Abbildung 1.3. PD-MCI

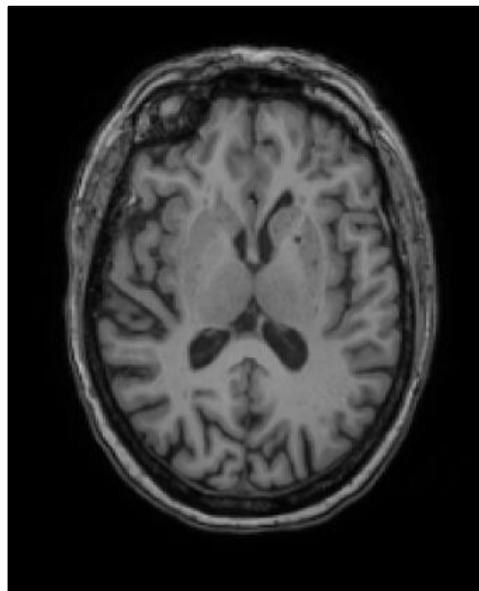


Abbildung 1.4. PDD

Abbildung 1. Exemplarische MRT-Bilder nach Gruppen

1.5 Fragestellung

In der LANDSCAPE-Studie wurden PD-Patienten und gesunde Kontrollen im Längsschnitt-Design (Baseline und 12-Monats-Follow-Up) untersucht. Folgende Hypothesen wurden im Rahmen dieser Arbeit überprüft:

1. Die mittlere kortikale Dicke und das Hippocampusvolumen (und womöglich weitere subkortikale Volumina) sind bei PD-MCI kleiner als bei PD-NC und HC.
2. Die jährliche Atrophierate des Kortex und des Hippocampus (und ggf. weiterer subkortikaler Volumina) sind bei kognitiv beeinträchtigten PD-Patienten höher als bei PD-NC und HC.
3. Die durchschnittliche kortikale Dicke und das durchschnittliche Hippocampusvolumen von PD-Patienten korrelieren mit neuropsychologischen Defiziten, insbesondere das Hippocampusvolumen mit Subtests für die kognitive Domäne Gedächtnis.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Studienteilnehmer, Ein- und Ausschlusskriterien & Ethikvotum

Im Zentrum der Neurologie der J.W. Goethe Universitätsklinik Frankfurt am Main sowie den neurologischen Zentren der Universitätsklinika Dresden, Kiel, Marburg, Tübingen und Ulm konnten PD-Patienten für die Teilnahme an der LANDSCAPE-Studie¹⁸, einer multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie, gewonnen werden. Es handelt sich um die Nachfolgestudie der DEMPARK-Studie, weswegen die Mehrheit der Patienten aus dieser Kohorte stammt.¹⁸ Die DEMPARK-Studie war ebenfalls als multizentrische prospektive Beobachtungsstudie konzipiert, in der mehrere hundert PD-Patienten verschiedener Universitätsklinika in Deutschland über 12 Monate zu drei Zeitpunkten (Baseline, 6- und 12-Monats-Follow-Up) mittels Laboruntersuchungen, neuropsychologischen Tests und MRT untersucht wurden, um auf einer soliden Datenbasis Aussagen über die Demenz bei PD-Patienten treffen zu können.

Es wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen 45 und 80 Jahren alt waren, PD nach den Diagnosekriterien der UK Brain Bank Criteria³⁹ 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 McKeith¹²³ andere Ursachen der Demenz (u.a. AD, Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, vaskuläre Demenz, frontotemporale Demenz), das Vorliegen einer Schwangerschaft und fehlende Einwilligungsfähigkeit.

Initial wurden zwischen Februar 2012 und September 2014 von 179 Studienpatienten umfangreiche klinische und neuropsychologische Daten erhoben und ein Baseline-MRT des Kopfes angefertigt. Bei 138 dieser Patienten wurde nach 12 Monaten die umfangreiche klinische und neuropsychologische Testung wiederholt und ein Follow-Up-MRT des Kopfes durchgeführt. Wir

entschieden uns dafür, nur Patienten und Probanden in die Studie einzuschließen, von denen vollständige Baseline- und Follow-up-Scans vorlagen. Von den 138 verfügbaren Datensätzen mussten 23 aufgrund von mangelnder Bildqualität ausgeschlossen werden, 22 davon aufgrund von Bewegungsartefakten und ein Patient wegen einer nah am Kortex gelegenen, intrakraniellen Zyste. Für die weitere Analyse wurden dementsprechend nur qualitativ hochwertige Baseline- und Follow-Up-Scans von 113 Patienten verwendet.

Des Weiteren rekrutierten zuständige Mitarbeiter der 6 genannten Universitätsklinika neurologisch und psychiatrisch gesunde Kontrollprobanden, um dem physiologischen Alterungsprozess des Gehirns bei der Analyse der Patientendaten angemessen berücksichtigen zu können. Einschlusskriterien waren: Alter zwischen 45-80 Jahren, keine bekannte neurodegenerative oder chronisch psychiatrische Erkrankung, schriftliches Einverständnis des Probanden zur Studienteilnahme und Datenerhebung sowie ein ausreichend gutes neuropsychologisches Testergebnis, d. i. MMSE \geq 26 Punkte und DemTect \geq 13 Punkte. Als Ausschlusskriterien fungierten: Alkohol-, Medikamenten- und Drogenabhängigkeit, Schwangerschaft, fehlende Einwilligungsfähigkeit, bestehende Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung, der geäußerte Wunsch des Probanden, nicht über Zufallsbefunde informiert zu werden sowie ein mangelhaftes Testergebnis beim neuropsychologischen Screening, d. i. MMSE \leq 25 Punkte oder DemTect \leq 13 Punkte.

Zwischen Juni 2012 bis August 2015 wurde von 93 Kontrollprobanden eine standardisierte Anamnese erhoben, ein kognitives Screening durchgeführt sowie ein Baseline-MRT des Kopfes angefertigt. Bei 69 Kontrollen wurde dieses Procedere nach 12 Monaten wiederholt. Es wurden nur Patienten und Probanden in die Studie eingeschlossen, von denen vollständige Baseline- und Follow-up-Scans vorlagen. Von 69 Datensätzen mussten 9 aufgrund massiver Messartefakte ausgeschlossen werden. Für die weitere Analyse wurden dementsprechend nur qualitativ hochwertige Baseline- und Follow-up-Scans von 59 gesunden Kontrollen verwendet.

Das positive zentrale Ethikvotum für die LANDSCAPE-Studie wurde im Oktober 2011 von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg (AZ Studie 25/11) erteilt. Im August 2012 schloss sich die

Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität Frankfurt am Main dem o. g. positiven Ethikvotum an (Geschäfts-Nr.: 277/12).

Die Daten wurden pseudonymisiert erhoben und weiterverarbeitet.

2.1.2 Gruppeneinteilung

Anhand der neuropsychologischen Testung zum Baseline-Zeitpunkt wurden unter Berücksichtigung der MCI-Kriterien von Petersen und der PDD-Kriterien von Emre zunächst 4 Gruppen definiert:

1. PD-Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung, d. h. Patientin, die in allen kognitiven Tests ein Ergebnis erzielten, das nicht mehr als 1,5 Standardabweichungen unter der altersentsprechenden Norm lag = PD Normal Cognition = PD-NC
2. PD-Patienten mit Mild Cognitive Impairment nach den Petersen-Kriterien = PD-MCI
3. PD-Patienten mit Demenz nach den PDD-Kriterien von Emre et al. = PDD
4. Gesunde Kontrollprobanden = Healthy controls = HC

Da die PDD-Gruppe nur aus n=5 Patienten bestand, wurde sie von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Dadurch verblieben in der

Baselinegruppeneinteilung 3 Gruppen: PD-NC, PD-MCI und HC.

Bei der Beobachtung der Gruppeneinteilung zum Baseline- und Follow-Up-Zeitpunkt fiel auf, dass 17 Patienten beim Follow-Up von PD-NC zu PD-MCI konvertiert waren (Converter to PD-MCI), dass jedoch auch 14 Patienten statt als PD-MCI beim Follow-Up als PD-NC klassifiziert waren (Converter to PD-NC). Eine Konversion von PD-MCI zu PD-NC ist aus pathophysiologischen Gründen nicht plausibel. Als Ursache sahen wir die mangelnde Sensitivität und Spezifität der verwendeten Diagnosekriterien, da bereits bei einem auffälligen Subtest ein MCI diagnostiziert wurde.

Da es sich um eine longitudinale Studie handelt, bei der Unterschiede zwischen kognitiv unauffälligen und auffälligen PD-Patienten herausgearbeitet werden sollten, etablierten wir eine **alternative Gruppeneinteilung mit 3 Gruppen:**

Stable PD-NC = PD-NC bei Baseline und Follow-Up + Converter to PD-NC

PD-Cognitively Impaired = PD-CI = PD-MCI bei Baseline und Follow-Up +
Converter to PD-MCI + Converter to PDD

HC = Gesunde Kontrollen

2.1.3 Weitere Parameter

Ferner wurden Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer und Ausbildungsdauer (entspricht der Anzahl der Ausbildungsjahre) erhoben.

2.2 Neurologische und neuropsychiatrische Untersuchungen

Im Folgenden werden alle für diese Studie verwendeten klinischen und neuropsychologischen Testverfahren kurz erläutert.

2.2.1 Hoehn und Yahr (H&Y)

Die Skala nach Hoehn und Yahr (H&Y)⁵² liefert eine Stadieneinteilung von PD. Anhand des Schweregrades der motorischen Symptome werden fünf Krankheitsstadien unterschieden. Die Skala dient dazu, die natürliche Progression zu dokumentieren. Die genauen Kriterien finden sich im Anhang (siehe Kapitel 6.5.1).

2.2.2 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Die UPDRS wurde entwickelt zur einheitlichen und differenzierten Einschätzung der Schwere von Einschränkungen und Behinderungen, die durch PD ausgelöst werden.¹²⁴

Sie ist in 4 Unterskalen gegliedert, die nach römischen Ziffern benannt sind. Die Subskala UPDRS III gibt Auskunft über die Ausprägung der motorischen Symptome und wird im Rahmen einer neurologischen Untersuchung erhoben. Die Subskalen I, II und IV können dem Patienten dagegen als Fragebogen vorgelegt bzw. im Rahmen eines Interviews erhoben werden. Die erhobenen Ergebnisse werden in Punkte umgerechnet, diese Punkte werden addiert. Ein Patient kann in der UPDRS zwischen 0 Punkten (keine Beeinträchtigung) bis 199

Punkte (maximale Beeinträchtigung) erhalten. Die UPDRS eignet sich gut dafür, den intraindividuellen Krankheitsverlauf eines PD-Patienten nach einheitlichen Kriterien zu beschreiben sowie aufzuzeigen, welchen Anteil jeweils motorische und nicht-motorische Symptome am Beschwerdebild des Patienten haben.¹²⁵ Für die vorliegende Studie wurde vorrangig die Subskala III des UPDRS verwendet, sie ist im Anhang (siehe Kapitel 6.5.2) nachzulesen.

2.2.3 Levo-Dopa-Äquivalenztagesdosis (LEDD)

Nahezu alle Parkinson-Patienten werden mit dopaminerg wirksamen Medikamenten behandelt (Levo-Dopa, Dopamin-Agonisten, MAO-B-Hemmern, etc.). Die dopaminerge Medikation beeinflusst sowohl die motorische als auch die kognitive und emotionale Performance der Patienten entscheidend. Tomlinson et al. haben eine Reihe von Formeln entwickelt, mit denen für jedes dopaminerg wirksame Medikament eine sogenannte Levo-Dopa-Äquivalenzdosis (LED) berechnet werden kann.¹²⁶ Summiert man die LED sämtlicher dopaminerg wirksamer Medikamente, die ein Patient täglich einnimmt, so erhält man die Levo-Dopa-Äquivalenz-Tagesdosis (levodopa equivalent daily dose = LEDD). Die LEDD wird als Maß für den Einfluss dopaminerg Pharmaka auf die Performance von PD-Patienten betrachtet.

2.2.4 Mini Mental State Examination (MMSE)

Bei der MMSE handelt es sich um einen Screening-Test zur Einschätzung des globalen kognitiven Status eines Probanden. Es werden Fragen gestellt sowie Lese- und Schreibaufgaben erteilt und anhand der Ergebnisse Schlüsse gezogen hinsichtlich der Leistungsfähigkeit in den kognitiven Domänen Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Rechnen, Erinnerungsfähigkeit und Sprache. Ferner wird der Proband gebeten, zwei Fünfecke abzuzeichnen, die sich in Form eines Vierecks überschreiten, wodurch auch die visuell-konstruktiven Fähigkeiten untersucht werden. Für jede richtige Antwort erhält der Proband einen Punkt, insgesamt können maximal 30 Punkte erreicht werden.¹²⁷ In Abhängigkeit von Bildungsgrad und Alter existieren uneinheitliche Vorschläge zur

Grenzwertbildung.¹²⁸ Für die Beurteilung der Leistung hat sich im klinischen Alltag die Skala nach Zaudig etabliert. 30 und 29 Punkte gelten für ein unauffälliges, altersentsprechendes kognitives Niveau, zwischen 28 und 23 Punkten ist von einem MCI auszugehen und bei weniger als 23 Punkten liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Demenz vor. Die Testunterlagen finden sich im Anhang (siehe Kapitel 6.5.3).

2.2.5 Demenz-Detektion (DemTect)

Der DemTect ist ein hochsensitiver psychometrischer Screening-Test, um Patienten mit MCI oder Demenz schon in frühen Krankheitsstadien zu diagnostizieren, wobei der Test primär für Patienten mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit entwickelt wurde.¹²⁹ Der Test besteht aus fünf Aufgaben: Erlernen einer Wortliste (Merkfähigkeit), Transformation von Ziffern in Zahlenwörter und umgekehrt, Prüfung der Wortflüssigkeit, Reproduktion einer Zahlenreihe in umgekehrter Reihenfolge und verzögerter Abruf der zu Beginn erlernten Wortliste. Für jede Aufgabe erhält der Patient Punkte, diese Rohwerte werden altersabhängig transformiert. Es können maximal 18 Punkte erreicht werden. 18-13 Punkte sprechen für einen normalen kognitiven Status, 12-9 Punkte für ein MCI und 8 Punkte oder weniger für das Vorliegen einer Demenz. Im Vergleich zur MMSE wurden in einer Untersuchung sowohl Patienten mit MCI als auch solche mit Demenz vom Alzheimer-Typ sicherer diagnostiziert.¹²⁹

2.2.6 Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)

Als sehr sensitives Screeninginstrument zur Erfassung kognitiver und affektiver Störungen bei Patienten mit PD dient der PANDA.¹³⁰ Für die vorliegende Studie fanden fünf Einzeltestungen aus dem PANDA zur Untersuchung der relevanten kognitiven Domänen Anwendung. Folgende Domänen wurden folgendermaßen untersucht:

1. Sprache mittels Paarassoziationslernen von jeweils vier Wortpaaren
2. Exekutive Funktionen durch alternierendes Aufzählen von Wörtern aus zwei verschiedenen Kategorien (Tiere und Möbelstücke)
3. Visuell-räumliche Funktionen durch mentales Spiegeln von Figuren

4. Arbeitsgedächtnis mittels ordnen von Zahlenreihen in aufsteigender Reihenfolge
5. Verbales Lernen und Gedächtnis durch verzögertes Abfragen der unter 1. gelernten Wortpaare

Die ermittelten Rohwerte werden nach dem Alter korrigiert, transformiert und schließlich addiert. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 30. Liegt das Ergebnis unter 18 Punkten, ist von einer kognitiven Beeinträchtigung auszugehen, bei weniger als 14 Punkten von einer Demenz. Der vollständige Test findet sich im Anhang (siehe Kapitel 6.5.4).

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

CERAD ist eine neuropsychologische Testbatterie, die zur Erfassung früher Stadien des Morbus Alzheimer entwickelt wurde. Sie wurde um zwei Subtests zum CERAD-Plus erweitert und 1998 erstmals in deutscher Sprache publiziert.¹³¹ Auch über die Alzheimer-Diagnostik hinaus stellt sie ein wichtiges Instrumentarium zur differenzierten Untersuchung kognitiver Einschränkungen dar. Aus der Testbatterie wurden die folgenden Subtests für die vorliegende Studie eingesetzt:

1. Verbale Flüssigkeit Kategorie Tiere
2. Boston Naming Test
3. Wortliste Lernen
4. Figuren Abzeichnen
5. Wortliste Abrufen
6. Wortliste Wiedererkennen
7. Figuren abrufen
8. Trail Making Test A
9. Trail Making Test B
10. Phonematische Flüssigkeit Kategorie S-Wörter

Da sie für diese Arbeit von besonderer Wichtigkeit waren, werden der „Boston Naming Test“ sowie die Subtests „Wortliste Lernen“ und „Figuren Abzeichnen“ im Folgenden näher erläutert.

2.2.7.1 Boston Naming Test (BNT)

Der Boston Naming Test (BNT) ermöglicht eine differenzierte Erfassung der Fähigkeit zum Benennen von Objektdarstellungen (konfrontatives Benennen). Die CERAD-Testbatterie verwendet eine Kurzform, dabei werden dem Patienten 15 Abbildungen (Items) präsentiert, die er benennen soll. Dabei werden 5 häufig, mittel und selten verwendete Objekte dargestellt. Für jede korrekt benannte Abbildung erhält der Patient einen Punkt, es können demnach maximal 15 Punkte erreicht werden.¹³²

2.2.7.2 Wortliste lernen (WLL)

In drei aufeinander folgenden Durchgängen werden dem Patienten 10 Begriffe in unterschiedlicher Reihenfolge vorgelesen, die er unmittelbar im Anschluss ohne Hilfsmittel reproduzieren soll. Jedes korrekt reproduzierte Wort wird mit einem Punkt bewertet, pro Durchgang können demnach maximal 10, im gesamten Test maximal 30 Punkte erreicht werden. Dieser Test prüft somit die unmittelbare Merkfähigkeit bzw. die Fähigkeit, nicht assoziierte verbale Information zu memorieren.¹³¹

2.2.7.3 Figuren abzeichnen (Fig)

Dieser Test dient der Überprüfung visuell-konstruktiver Fähigkeiten. Die Aufgabe besteht darin, vier zunehmend komplexere geometrische Figuren (Kreis, Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke, Würfel) nachzuzeichnen. Pro Figur werden je nach Resultat unterschiedliche Maximalpunktzahlen vergeben (Kreis: 2, Rhombus: 3, Rechtecke: 2, Würfel 4), sodass die höchste zu erreichende Punktzahl 11 beträgt.

Die ermittelten Rohwerte wurden anschließend in nach Alter, Geschlecht und Ausbildungsdauer korrigierte z-Werte umgerechnet. Dazu wurde Onlinesoftware der Memory Clinic Basel verwendet. <https://www.memoryclinic.ch/de/main-navigation/neuropsychologen/cerad-plus/auswertungprogramme/cerad-plus-online/> (zuletzt abgerufen am 27.08.2019).¹³³

2.2.8 Brief Test of Attention (BTA)

Der BTA dient der Detektion von Aufmerksamkeitsdefiziten durch Prüfung von Wahrnehmungsgabe und Auffassungsgabe.¹³⁴ Der Untersucher liest dabei dem Probanden Reihen vor, die aus zufällig vermischten Zahlen und Buchstaben bestehen. Die Reihen werden zunehmend länger bis zu einem maximalen Umfang von 18 Elementen. Nach jeder Reihe wird der Proband gefragt, wie viele Zahlen in der Reihe vorkommen. Beim zweiten Durchgang werden die Reihen nochmals in der gleichen Reihenfolge vorgelesen, der Proband soll diesmal für jede Reihe die Anzahl der vorkommenden Buchstaben benennen. Antwortet der Proband falsch, so darf die Reihe nochmals vorgelesen und die Frage wiederholt werden. Nach der dritten Falschantwort wird der Test beendet. Für jede richtige Antwort erhält der Proband einen Punkt, sodass er zwischen 0 und maximal 20 Punkten erreichen kann. Der so ermittelte Rohwert wird altersadaptiert in einen Z-Wert umgerechnet.¹³⁵ Das Beispiel einer Reihe findet sich im Anhang (siehe Kapitel 6.5.9).

2.2.9 Farbe-Wort-Interferenz Test (FWIT)

Der FWIT wird nach seinem Verfasser auch Stroop-Test genannt. Es werden selektive Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen und die Verarbeitungsgeschwindigkeit von optisch-verbale Prozessen untersucht.¹³⁶

Zunächst liest der Proband möglichst zügig und fehlerfrei eine Liste mit 100 Farbwörtern (ROT, GELB, BLAU oder GRÜN) vor. Dann wird ihm eine Liste mit 100 farbigen Balken vorgelegt, deren Farbe er nacheinander möglichst rasch erkennen und benennen soll. Schließlich soll der Proband schnellstmöglich die Farbe von 100 inkongruenten Farbwörtern nennen, dabei ist z. B. das Wort GELB grün gedruckt und muss dementsprechend als „grün“ bezeichnet werden. Die benötigten Zeiten werden altersentsprechend korrigiert und in T-Werte umgerechnet.

2.2.10 Modified Card Sorting Test (MCST)

Der Wisconsin Card Sorting Test (WCST) diente in der Vergangenheit der Untersuchung frontolobärer Dysfunktionen.¹³⁷ Heute ist er vor allem für die Prüfung von Exekutivfunktionen relevant. Zur Untersuchung älterer Probanden eignet sich die modifizierte Form dieses Tests (MCST), da sie kürzer ist und mehr Hilfestellung von Seiten des Untersuchenden gestattet.¹³⁸ In der vorliegenden Studie wurde eine computergestützte Version des MCST verwendet. Nach einer einheitlichen Instruktion erkennt der Proband auf dem Bildschirm vier Kartenstapel, wobei sich die Karten in Bezug auf Form, Farbe und Anzahl der abgebildeten Symbole unterscheiden. In der Folge werden Karten von einem weiteren Stapel gezogen und müssen einem der Stapel 1-4 zugeordnet werden. Nach welcher Regel die Zuordnung erfolgen soll, ist unbekannt, jedoch erhält der Proband Feedback darüber, ob er die gezogene Karte korrekt oder falsch zugeordnet hat. Hat der Proband sechs Karten nacheinander korrekt zugeordnet, wird er darüber informiert, dass sich die Zuordnungsregel geändert hat. Er muss die neue Regel durch Ausprobieren herausfinden und dann befolgen bis zur nächsten Regeländerung. Insgesamt müssen 48 Karten zugeordnet werden. Es werden korrekte Kategorisierungen, Perseverationen und nicht-perseverative Fehler gezählt. Die Rohwerte werden nach Alter und Ausbildungsdauer korrigiert und in T-Werte umgerechnet. Die T-Skala stellt hierbei eine Alternative zur z-Skala dar, wobei der Mittelwert dem Wert 50 (bei der z-Skala 0) und eine Standardabweichung dem Wert 10 (bei der z-Skala 1) entspricht.¹³⁹

Der Untersuchte stellt also Hypothesen über die Zuordnungsregel auf, die er anhand des Feedbacks überprüfen und gegebenenfalls ändern kann. Bei gestörter Exekutivfunktion kommt es häufiger zu Perseverationen, da die Korrektur der aufgestellten Hypothese anhand des Feedbacks gestört ist. Weiterhin machen Probanden mit gestörter Exekutivfunktion insgesamt mehr Fehler, da eine einmal als richtig erkannte Zuordnungsregel weniger konsequent beibehalten werden kann. Ein Zuordnungsbeispiel befindet sich im Anhang (siehe Kapitel 6.5.5).

2.2.11 Übersicht der für diese Arbeit verwendete Tests

Alle Patienten und Probanden erhielten ein kognitives Screening mit dem MMST. Alle PD-Patienten wurden zusätzlich mittels PANDA getestet. Alle gesunden Kontrollprobanden wurden außerdem mittels DemTect untersucht.

Anhand einer aktuellen Arbeit von Kalbe et al. wurden für jede der fünf definierten kognitiven Domänen jeweils 1 (Sub)test ausgewählt, der Defizite in dieser Domäne bei PD-Patienten besonders sensitiv detektiert¹⁴⁰:

- Exekutive Funktionen: MCST, Kategorien (MCST_Kat), T-Werte
- Sprache: CERAD, Boston Naming Test (BNT), z-Werte
- Gedächtnis: CERAD, Wortliste lernen (CERAD_WLL), z-Werte
- Visuell-räumliche Funktionen: CERAD, Figuren abzeichnen, z-Werte
- Aufmerksamkeit: Brief Test of Attention (BTA), z-Werte

Die Testunterlagen dieser Subtests sind im Anhang aufgeführt.

2.3 MRT-Untersuchung des Kopfes

Bei allen Patienten und Kontrollprobanden wurden zwei MRT-Untersuchungen des Kopfes im Abstand von ungefähr 12 Monaten akquiriert. Die Messungen wurden an sechs verschiedenen 3 Tesla-MR-Tomographen der an der Studie beteiligten Universitätsklinika Frankfurt, Dresden, Kiel, Marburg, Tübingen und Ulm durchgeführt.

Die Messungen wurden in allen 6 Zentren nach einem einheitlichen Protokoll erhoben. Für die vorliegende Arbeit wurden Daten einer strukturellen T1-gewichteten, volumetrischen Standardsequenz verwendet: 3D-Magnetisation-Prepared-Rapid-Gradient-Echo-Sequence (MP-RAGE), sagittale Messung, Echo-Zeit (TE) = 4,33 ms, Repetitions-Zeit (TR) = 2500 ms, Inversions-Zeit (TI) = 1100 ms, Flip angle alpha (FA) = 7°, in-plane-field-of-view (FOV) = 192x256x256 mm³, Voxelgröße = 1x1x1 mm³, isotropic resolution.

Im Zentrum Frankfurt wurden die erhobenen MRT-Daten aller Zentren auf einem zentralen Server gesammelt und vom Speicherformat DICOM in das Arbeitsformat NIFTI konvertiert. Eine Qualitätskontrolle durch einen neuroradiologisch erfahrenen Kollegen stellte sicher, dass nur MRTs mit gutem Bildkontrast, ohne Bewegungs- oder Einfaltungsartefakte und ohne grobe

intrakranielle Pathologien (siehe Abschnitt 2.1) der weiteren Analyse zugeführt wurden.

2.4 Analyse der MRT-Daten mit FreeSurfer

2.4.1 MR-Preprocessing

Die kortikale Rekonstruktion und die volumetrische Segmentierung der MRT-Daten wurden vollautomatisch mit der FreeSurfer 5.3 Software Suite durchgeführt (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>).¹⁴¹ Am Anfang des Prozesses steht ein sogenanntes „Preprocessing“, das die Qualität der Bilder und damit auch die Aussagekraft der Resultate entscheidend erhöht. Bei der Bildaquisition entstandene Artefakte werden entfernt, ebenso wie nicht zum Gehirn gehöriges Gewebe im Rahmen eines sogenannten „skull stripping“.¹⁴² Unter Verwendung einer „Matrize“ (template) werden Inhomogenitäten des magnetischen Feldes durch eine „bias field correction“ beseitigt. Anschließend erfolgt die räumliche Normalisierung der Bilder mittels rigider oder Affin-Transformation, wobei der vom Montreal National Institute entwickelte „MNI Space“ als stereotaktischer Standardraum dient.^{143,144}

2.4.2 Segmentierung mit FreeSurfer

Der entscheidende Verarbeitungsschritt ist die Segmentierung der MR-Bilder. Unter Segmentierung versteht man diesem Kontext die Abgrenzung bestimmter Hirnstrukturen von ihrer Umgebung.¹⁴⁵ Im Wesentlichen finden drei verschiedene Methoden Anwendung bei der Segmentierung von MR-Bildern: die Atlas-basierte, die Intensitäts-basierte und die Oberflächen-basierte Methode. Da FreeSurfer nur die beiden letztgenannten Methoden nutzt, werden diese im Folgenden kurz erläutert.

Bei der Intensitäts-basierten Segmentierung wird jedes Voxel einem der drei Kompartimente GM, WM oder CSF zugeordnet. Diese Zuordnung ist abhängig von der Voxelintensität, vom Umgebungskontrast und von der Lokalisation im Vergleich zu einer a-priori-Wahrscheinlichkeitsrate. Über die Voxeldifferenzierung zwischen GM, WM und CSF hinaus nutzt FreeSurfer diese

Methode, um 37 überwiegend subkortikale Hirnstrukturen zu segmentieren, darunter rechter und linker Nucleus caudatus, Putamen, Pallidum, Thalamus, Hippocampus, Nucleus accumbens und Amygdala.¹⁴⁶

Im Folgenden wird der Einfachheit halber von „subkortikalen Strukturen“ gesprochen, auch wenn Hippocampus und Amygdala streng genommen kortikale Strukturen sind.

Nach korrekter Segmentierung ist jedes Voxel einer Hirnstruktur zugeordnet. Das Volumen eines einzelnen Voxels beträgt in aller Regel 1mm^3 . In Abhängigkeit des Standardraums der Affintransformation können nun Volumina für GM, WM und CSF berechnet werden.¹⁴⁵

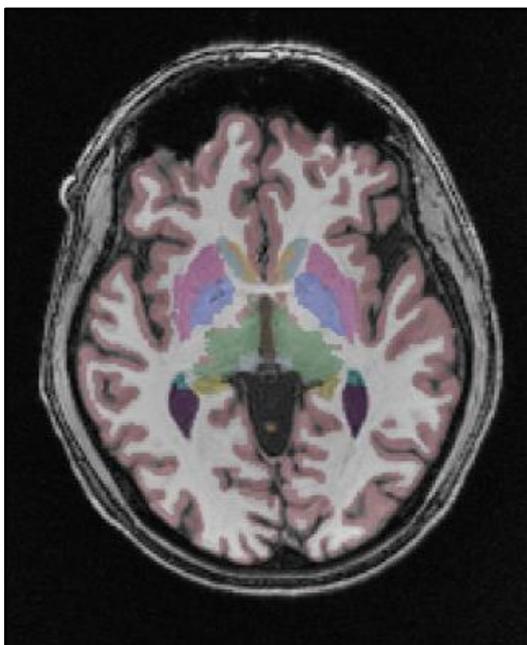


Abbildung 2.1. Axiales Schnittbild auf Höhe der Basalganglien

Grün: Thalamus.

Pink: Putamen.

Blau: Pallidum.

Türkis: Nucleus caudatus.

Orange: Nucleus accumbens.

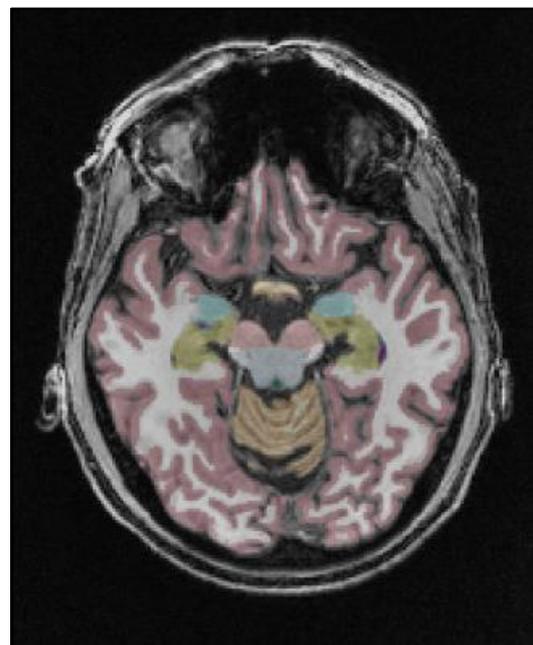


Abbildung 2.1. Axiales Schnittbild auf Höhe des Mesenzephalon

Gelb: Hippocampus

Türkis: Amygdala

Abbildung 2. Beispielbilder für die subkortikale Segmentierung

Die Oberflächen-basierte Segmentierung dagegen erfolgt dagegen durch die Bestimmung der Grenze zwischen Pia mater und Liquor cerebrospinalis („pial surface“) und der Grenze zwischen WM und GM („white surface“). Der Raum zwischen diesen beiden surfaces ist der Kortex. FreeSurfer verwendet die oberflächen-basierte Methode, um kortikale Strukturen zu segmentieren, was

auch als „parcellation“ bezeichnet wird.¹⁴⁴ Aus den gemittelten Abständen zwischen pial surface und white surface lässt sich die Dicke verschiedener Kortexareale berechnen.¹⁴⁴

2.4.3 Analyse der kortikalen Dicke mit Freesurfer

Zu verschiedenen Zeitpunkten akquirierte MRT-Bilder ein und desselben Individuums können mit FreeSurfer durch den vollautomatischen „longitudinal stream“¹⁴⁷ analysiert werden, wodurch sich über die Querschnittsanalyse hinaus Informationen über die Dynamik der Bildveränderung gewinnen lassen. So können beispielsweise Aussagen über die zeitliche Veränderung von Volumen bzw. Dicke bestimmter Strukturen getroffen werden. Ferner dient ein Bild dem anderen als „Kontrolle“, wodurch die intra-individuelle Variabilität reduziert und somit die Genauigkeit der Ergebnisse erhöht wird.¹⁴⁷

Unter Gleichbehandlung aller Messzeitpunkte wird zunächst aus allen vorliegenden MRT-Bildern eines Individuums eine individuelle „Durchschnitts-Schablone“ („unbiased within-subject-template“) in einem individuellen Raum kreiert, die sogenannte „base“. Dafür wird eine robuste, inversions-konsistente Registrierung verwendet, um einerseits einen systematischen Fehler (bias) zu verhindern und andererseits den verfälschenden Einfluss statistischer Ausreißer zu mindern.¹⁴⁸

Die nun erstellte „base“ wird entsprechend der in den Kapiteln 2.4.1 und 2.4.2 Methoden mit FreeSurfer prozessiert. Im Anschluss werden die Ergebnisse der base mit denen der Messzeitpunkte (Baseline und Follow-Up) „initialisiert“, was Reliabilität und (statistische) Power erhöht.¹⁴⁷

Für die statistische Analyse wurden die resultierenden „Cortical Maps“ mit einem bestimmten Gauß-Filter (genauer: einem „15mm full-width half-maximum Gaussian kernel“) „geglättet“ bzw. „weichgezeichnet“. ^{113,115,116,118,119}

Der gesamte Output wurde einer visuellen Kontrolle unterzogen. Bei Fehlern wie z. B. der falschen Klassifikation von Gewebe wurden manuelle Korrekturen durchgeführt. Patienten oder Probanden, die auch nach manueller Korrektur schwere Fehler der Segmentierung aufwiesen, wurden von der anschließenden

statistischen Analyse ausgeschlossen (siehe 2.1.1). 113 PD-Patienten und 59 HC wurden schließlich ausgewertet.

Anhand des in Freesurfer implementierten zweistufigen Allgemeinen Linearen Modells (General Linear Model = GLM) erfolgte die longitudinale Analyse.¹⁴⁷ Dabei fungierten die durchschnittliche kortikale Dicke (Average thickness = avg) und die prozentuale Abnahme der kortikalen Dicke (percent change 1 = pc1) als abhängige Variablen, die diagnostische Gruppe (PDNC, PDMCI, HC bzw. Stable-PD-NC, PD-CI) als unabhängige Variable. In allen GLM-Analysen wurden Alter, Geschlecht und Ausbildungsdauer als Kovariaten mit einbezogen.

Für multiple Vergleiche wurde mittels Permutationsanalyse (5000 Permutationen) korrigiert. Unterschiede wurden bei einem korrigierten p-Wert <0,05 als signifikant betrachtet.¹⁴⁹

2.4.4 Volumetrie subkortikaler Strukturen mit Freesurfer

Mittels Freesurfer segmentierte Volumina, i. e. das geschätztes intrakranielles Volumen (= estimated Total Intracranial Volume = eTIV), das Ganzhirnvolumen (=Total Brain Volume = TBV) sowie die Volumina von 7 ausgewählten subkortikalen Strukturen (Thalamus, Nucleus caudatus, Putamen, Pallidum, Hippocampus, Amygdala, Nucleus accumbens) wurden analysiert. Die 7 subkortikalen Strukturen wurden ausgewählt, weil sie auf Basis des aktuellen Forschungsstandes und aufgrund von pathophysiologischen Überlegungen als relevant erachtet wurden.

Die Volumina wurden mittels folgender Formel für das intrakranielle Volumen korrigiert: $\text{Volumen}/\text{ICV} \times 1477045,93 \text{ mm}^3$ (=Mittelwert des ICV der gesamten Stichprobe, PD-NC + PD-MCI + HC). Aus den Baseline- und Follow-Up-Volumina wurde zudem für jede Struktur die jährliche Atrophierate berechnet (Formel: $\text{Atrophie pro Jahr in \%} = (\text{Volumen FU} - \text{Volumen BL}) / \text{Volumen BL} / (\text{Zeitraum zwischen den beiden Messungen in Jahren}) \times 100\%$).

2.5 Statistische Auswertung

Extremwerte wurden mit der Formel $1,5 \times \text{Interquartilsabstand} + 1.$ bzw. $3. \text{ Quartil}$ definiert, mittels explorativer Datenanalyse in SPSS detektiert und bei

mangelnder Plausibilität (z. B. kortikale Dicke von 4 mm) von der Auswertung ausgeschlossen.

Nicht für alle 108 PD-Patienten lagen vollständige Datensätze der neuropsychologischen Testungen vor: Beim MMST lagen für die Baseline-Untersuchung ein vollständiger Datensatz vor, für das Follow-up allerdings nur 38 Werte (70 fehlende Werte). Für den PANDA waren der Baseline-Datensatz und der Follow-Up-Datensatz vollständig. Für die Subtests Wortliste lernen (WLL), Figuren abzeichnen (FIG) und Boston Naming Test (BNT) lagen ebenfalls vollständige Datensätze vor. Für den BTA fehlten für die Baseline als auch für die Follow-Up-Untersuchung jeweils 28 von 108 Testergebnissen. Beim MCST fehlten in der Baseline-Untersuchung 21, in der Follow-Up-Untersuchung 38 von 108 Ergebnissen.

Mit fehlenden Werten wurde wie folgt umgegangen: fehlte entweder der Baseline- oder der Follow-Up-Wert, wurde der fehlende Wert durch das vorhandene Messergebnis ersetzt. Lagen weder Baseline noch Follow-Up-Wert vor, wurde der aus den vorliegenden Werten berechnete Gruppenmittelwert eingesetzt. Diese Form der Imputation wurde angewandt, um zu vermeiden, unvollständige Fälle löschen zu müssen bzw. verschiedene Analysen mit unterschiedlichen Datensätzen (abhängig von der Vollständigkeit) rechnen zu müssen.

Mittels visueller Inspektion von Histogrammen, Bestimmung der Schiefe und der Kurtosis sowie mithilfe des Kolmogorow-Smirnow- und des Shapiro-Wilk-Tests wurden alle Parameter auf Normalverteilung untersucht. Nicht normalverteilte Daten wurden mittels Mann-Whitney-U-Test (MWU) bzw. Kruskal-Wallis-H-Test, normalverteilte Daten mittels t-Test bzw. AN(C)OVA ausgewertet. Als Kovariaten wurden Alter, Geschlecht, Ausbildungsjahre eingefügt. Bevor die ANCOVA gerechnet wurde, wurde auf Varianzhomogenität getestet.

Da es sich um eine multizentrische Studie handelt, wurde das Zentrum als „Fester Faktor“ in das Modell aufgenommen. Die Gesamtmittelwerte der Zentren unterschieden sich teilweise signifikant (vor allem Zentrum Kiel), dies hatte jedoch vor allem mit den unterschiedlichen Anteilen der Zentren an den diagnostischen Gruppen zu tun (das Zentrum Kiel trug vor allem Patienten mit Stable-PD und HC, kaum mit MCI bei, siehe Tabelle in Kapitel 3.1.)

Für jede Teststatistik wurde ein p-Wert $< 0,05$ als signifikant betrachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische und klinische Daten

3.1.1 Baselinegruppeneinteilung

Tabelle 3. Demographische und klinische Daten bei Baselinegruppeneinteilung.

	PD-NC	PD-MCI	HC	p-Wert	Test
N (gesamt)	59	49	59	-	-
Dresden	11	8	7	-	-
Frankfurt	7	8	14	-	-
Kiel	15	7	6	-	-
Marburg	7	10	10	-	-
Tübingen	10	8	12	-	-
Ulm	9	8	10	-	-
Männlich (%)	71,2	65,3	50,8	0,065	Chi ²
Alter (in Jahren)	65,2 ± 8,8	67,7 ± 8,5	64,8 ± 6,6	0,097	ANOVA
Altersspanne	45-79	48-79	47-77	-	-
Ausbildung (in Jahren)	13,9 ± 2,6	13,0 ± 3,3	16,1 ± 4,6	<0,001*	KWH
Krankheitsdauer (in Jahren)	7,0 ± 3,6	6,0 ± 3,7	-	0,059	MWU
H & Y (BL)	2,1 ± 0,6	2,3 ± 0,7	-	0,322	MWU
UPDRS III (BL)	17,7 ± 9,0	17,8 ± 9,0	-	0,924	MWU
LEDD (BL)	771,2 ± 460	651,5 ± 345	-	0,176	MWU

BL = Baseline, MWU = Mann-Whitney-U-Test. KWH = Kruskal-Wallis-H Test.

*^a = PD-NC vs. PD-MCI, ^b = PD-NC vs. HC, ^c = PD-MCI vs. HC., * = signifikantes Ergebnis.*

In den Gruppen PD-NC und PD-MCI waren etwa zwei Drittel der Patienten männlich (71 bzw. 65 %), in der Kontrollgruppe war das Geschlechterverhältnis dagegen ausgeglichen (51% männlich). Im Chi-Quadrat-Test waren diese Unterschiede jedoch nicht statistisch signifikant ($\chi^2(2)=5,466$, $p=0,065$). Aufgrund der Borderline-Signifikanz wurde das Geschlecht in allen Tests als Kovariate eingefügt.

Die Patienten der PD-MCI-Gruppe waren mit 67,7 Jahren im Schnitt 2,5 Jahre älter als die Patienten der PD-NC-Gruppe (65,2 Jahre), die wiederum etwa ein halbes Jahr älter als die Kontrollprobanden waren (64,8 Jahre). Ein statistisch signifikanter Altersunterschied zwischen den Gruppen fand sich jedoch nicht ($F(2/149)=2,373$; $p=0,097$). Aufgrund des zu erwartenden Zusammenhangs zwischen Alter und Hirnatrophie wurde das Alter als Kovariate eingefügt.

Die Ausbildungsdauer war in der PD-MCI-Gruppe mit 13,0 Jahren am niedrigsten und in der PD-NC-Gruppe nur wenig länger (13,9 Jahre). In der HC-Gruppe war die Ausbildungsdauer mit 16,1 Jahren jedoch deutlich länger, was in einem statistisch hoch signifikanten Gruppenunterschied resultierte ($p=0,00016$). Die Ausbildungsdauer wurde daher ebenfalls als Kovariate eingefügt.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer (Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Untersuchungszeitpunkt) war in der PD-NC-Gruppe mit 7,0 Jahren etwas länger als in der PD-MCI-Gruppe (6,0 Jahre). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. In der Skala nach Hoehn und Yahr (allgemeines Krankheitsstadium), im UPDRS III (motorische Symptome) und für die LEDD fanden sich zwischen PD-NC und PD-MCI zum Baseline-Zeitpunkt keine signifikanten Unterschiede. Aufgrund der vielen Konverter zwischen PD-NC und PD-MCI zum Follow-Up-Zeitpunkt (siehe Kapitel 2.1.2 Gruppeneinteilung) werden für die Baselinegruppeneinteilung nur Baselinewerte, jedoch keine Follow-Up-Werte berichtet. Weitere Details sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

3.1.2 Alternative Gruppeneinteilung

Tabelle 4. Demographische und klinische Daten bei alternativer Gruppeneinteilung.

	Stable PD-NC	PD-CI	HC	p-Wert	Test
N (gesamt)	56	52	59	-	-
Dresden	11	8	7	-	-
Frankfurt	3	12	14	-	-
Kiel	16	6	6	-	-
Marburg	10	7	10	-	-
Tübingen	5	13	12	-	-
Ulm	11	6	10	-	-
Männlich (%)	67,9	69,2	50,8	0,078	Chi ²
Alter (in Jahren)	65,2 ± 9,4	67,5 ± 7,9	64,8 ± 6,6	0,088	ANOVA
Altersspanne	45-79	48-79	47-77	-	-
Ausbildung (in Jahren)	13,5 ± 3,3	13,4 ± 2,7	16,1 ± 4,6	<0,001*	KWH
Krankheitsdauer (in J.)	6,5 ± 3,5	6,6 ± 2,7	-	0,822	MWU
H & Y (BL)	2,13 ± 0,6	2,27 ± 0,7	-	0,241	MWU
H & Y (FU)	2,23 ± 0,7	2,21 ± 0,7	-	0,878	MWU
H & Y (avg)	2,18 ± 0,58	2,24 ± 0,6	-	0,438	MWU
UPDRS III (BL)	16,3 ± 8,1	19,3 ± 9,5	-	0,084	MWU

UPDRS III (FU)	17,7 ± 8,7	23,3 ± 12,5	-	0,018*	MWU
UPDRS III (avg)	16,7 ± 7,5	21,3 ± 9,3	-	0,010*	MWU
LEDD (BL)	750,1 ± 441,9	681,1 ± 383,6	-	0,262	MWU
LEDD (FU)	852,4 ± 416,5	777,3 ± 491,1	-	0,080	MWU
LEDD (avg)	801,3 ± 416,5	729,2 ± 411,4	-	0,209	MWU

BL = Baseline, FU = Follow-Up. avg = Mittelwert aus BL und FU. MWU = Mann-Whitney-U-Test. KWH = Kruskal-Wallis-H Test.

^a = Stable PD-NC vs. PD-CI. ^b = Stable PD-NC vs. HC. ^c = PD-CI vs. HC.

Für die alternative Gruppeneinteilung fanden sich nur geringfügig andere Ergebnisse. Gleichmaßen war die HC-Gruppe hochsignifikant besser ausgebildet als die Stable-PD-NC und die PD-CI-Gruppe. Beim Follow-Up war der UPDRS III in der PD-CI-Gruppe signifikant höher als in der Stable PD-NC-Gruppe. Die weiteren Ergebnisse sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

3.2 Neuropsychologische Daten

3.2.1 Baselinegruppeneinteilung

Tabelle 5. Ergebnisse der Neuropsychologischen Testungen bei Baseline-Gruppeneinteilung.

Domäne	NPT	PD-NC	PD-MCI	p-Wert	Test
Globale Kognition	MMST (BL)	28,96 ± 1,03	27,89 ± 1,77	0,001*	MWU
	PANDA (BL)	25,52 ± 3,75	21,20 ± 4,87	<0,001*	MWU
Aufmerksamkeit	BTA z (BL)	0,12 ± 0,79	-0,42 ± 1,39	0,135	MWU
Gedächtnis	WLL z (BL)	0,41 ± 0,97	-0,35 ± 1,18	<0,001*	t-Test
Visuell-räuml. Fkt.	FIG z (BL)	0,47 ± 0,65	0,13 ± 1,07	0,451	MWU
Sprache	BNT z (BL)	0,42 ± 0,69	-0,02 ± 1,05	0,067	MWU
Exekutivfunktionen	MCST T (BL)	47,47 ± 7,96	39,57 ± 11,55	<0,001*	MWU

*BL = Baseline. (z) = z-Wert. (t) = t-Wert. MWU = Mann-Whitney-U-Test., * = signif. Ergebnis.*

Erwartungsgemäß schnitten die PD-NC-Patienten in den globalen Kognitionstests (MMST, PANDA) deutlich besser ab als die PD-MCI-Patienten, wobei die hochsignifikanten Gruppenunterschiede im PANDA deutlicher als im MMST zum Ausdruck kamen.

In den repräsentativen Subtests fanden sich zudem hochsignifikante Unterschiede in den Bereichen Gedächtnis (Subtest Wortliste Lernen) und Exekutive Funktionen (MCST) zugunsten der PD-NC-Gruppe. Auch in den

Subtests für Sprache (BNT), Aufmerksamkeit (BTA) und visuell-räumliche Funktionen schnitt die PD-NC-Gruppe besser ab als die PD-MCI-Gruppe, die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. Weitere Details finden sich in Tabelle 5.

3.2.2 Alternative Gruppeneinteilung

Tabelle 6. Ergebnisse der Neuropsychologischen Testungen nach alternativer Gruppeneinteilung.

Domäne	NPT	Stable PD-NC	PD-CI	p-Wert	Test
Globale Kognition	MMST (BL)	28,8 ± 1,2	28,1 ± 1,7	0,037*	MWU
	MMST (FU)	28,8 ± 1,4	28,4 ± 1,6	0,072	MWU
	MMST (avg)	28,8 ± 1,3	28,3 ± 1,5	0,017*	MWU
	PANDA (BL)	25,5 ± 3,9	21,4 ± 4,7	<0,001*	MWU
	PANDA (FU)	25,8 ± 3,3	21,2 ± 5,3	<0,001*	MWU
	PANDA (avg)	25,7 ± 3,2	21,3 ± 4,5	<0,001*	MWU
Aufmerksamkeit	BTA z (BL)	-0,05 ± 0,9	-0,19 ± 1,3	0,941	MWU
	BTA z (FU)	-0,02 ± 0,9	-0,32 ± 1,3	0,410	MWU
	BTA z (avg)	-0,04 ± 0,8	-0,26 ± 1,2	0,584	MWU
Gedächtnis	WLL z (BL)	0,31 ± 0,9	-0,30 ± 1,4	0,007*	t-Test
	WLL z (FU)	0,45 ± 1,0	-0,20 ± 1,4	0,007*	t-Test
	WLL z (avg)	0,38 ± 0,9	-0,25 ± 1,2	0,002*	t-Test
Visuell-räuml. Fkt.	FIG z (BL)	0,55 ± 0,6	0,07 ± 1,0	0,039*	MWU
	FIG z (FU)	0,31 ± 0,9	-0,40 ± 1,3	0,005*	MWU
	FIG z (avg)	0,43 ± 0,7	-0,17 ± 0,9	0,001*	MWU
Sprache	BNT z (BL)	0,35 ± 0,7	0,08 ± 1,0	0,307	MWU
	BNT z (FU)	0,50 ± 0,7	0,01 ± 1,0	0,021*	MWU
	BNT z (avg)	0,43 ± 0,6	0,04 ± 0,9	0,037*	MWU
Exekutivfunktionen	MCST T (BL)	44,8 ± 8,7	42,9 ± 12,1	0,313	MWU
	MCST T (FU)	46,0 ± 7,2	38,6 ± 12,0	<0,001*	MWU
	MCST T (avg)	45,4 ± 7,1	40,8 ± 11,1	0,011*	MWU

*BL= Baseline, FU = Follow-Up, avg = Mittelwert aus BL und FU, NPT = neuropsychologischer Test, MWU = Mann-Whitney-U-Test, * = signifikantes Ergebnis*

Nach alternativer Gruppeneinteilung fanden sich zusätzlich auch signifikante Unterschiede in den Subtests für visuell-räumliche Funktionen (Wortliste Lernen) und Sprache (Boston Naming Test) zugunsten der Stable-PD-NC-Gruppe. Lediglich im Subtest für Aufmerksamkeit (BTA) fand sich kein Unterschied zwischen Stable-PD-NC und PD-CI. Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 6 aufgeführt.

3.3 MRT-Daten I (Mittlere kortikale Dicke)

3.3.1 Baselinegruppeneinteilung

Tabelle 7. Mittlere kortikale Dicke in mm in Abhängigkeit von PD und kognitiver Beeinträchtigung nach Standardgruppeneinteilung.

		PD-NC	PD-MCI	HC	p-Wert*	Post hoc p
n		59	49	59		-
MCT links	BL	2,36 ± 0,09	2,33 ± 0,10	2,39 ± 0,07	0,032*	0,449 ^a 0,060 ^b 0,011 ^{c**}
MCT rechts	BL	2,35 ± 0,08	2,33 ± 0,10	2,38 ± 0,07	0,016*	0,730 ^a 0,016 ^{b**} 0,009 ^{c**}
MCT_avg	BL	2,36 ± 0,09	2,34 ± 0,09	2,39 ± 0,07	0,041*	0,735 ^a 0,038 ^{b*} 0,021 ^{c*}

Baseline (BL), MCT = Mean Cortical Thickness = Mittlere kortikale Dicke in mm. MCT_avg = Mittelwert beider Hemisphären. p-Wert = p-Werte von ANCOVA (Kovariaten: Alter, Geschlecht, Ausbildungsjahre). Post hoc p = unkorrigierte p-Werte der post hoc-Tests.*

*^a = PD-NC vs. PD-MCI; ^b PD-NC vs. HC; ^c PD-MCI vs. HC. * = signifikantes Ergebnis. ** = signifikantes Ergebnis nach Bonferroni-Korrektur (post hoc p x 3).*

Die mittlere kortikale Dicke der **linken Hemisphäre** war in der PD-MCI-Gruppe zum Baseline-Zeitpunkt signifikant geringer als bei HC (Bonferroni-korrigiertes p=0,033). Die mittlere kortikale Dicke der **rechten Hemisphäre** war zum Baseline-Zeitpunkt sowohl in der PD-NC als auch in der PD-MCI-Gruppe signifikant dünner als bei HC (Bonferroni-korrigiertes p=0,048 bzw. 0,027).

3.3.2 Alternative Gruppeneinteilung

Tabelle 8. Mittlere kortikale Dicke in mm in Abhängigkeit von PD und kognitiver Beeinträchtigung nach alternativer Gruppeneinteilung.

		Stable PD-NC	PD-CI	HC	p-Wert*	Post hoc p
n		56	52	59		-
MCT links	BL	2,37 ± 0,09	2,32 ± 0,10	2,39 ± 0,07	0,061	0,224 ^a 0,296 ^b 0,018 ^{c*}
	FU	2,36 ± 0,09	2,31 ± 0,09	2,37 ± 0,07	0,069	0,089 ^a 0,696 ^b 0,028 ^{c*}
	avg	2,36 ± 0,09	2,32 ± 0,09	2,38 ± 0,07	0,059	0,135 ^a 0,459 ^b 0,019 ^{c*}

	- %	-0,30 ± 1,4	-0,36 ± 1,5	-0,67 ± 1,4	0,452	0,480 ^a
	p.					0,208 ^b
	a.					0,572 ^c
MCT rechts	BL	2,36 ± 0,09	2,33 ± 0,10	2,38 ± 0,07	0,046*	0,730 ^a
						0,053 ^b
						0,022 ^{c*}
	FU	2,35 ± 0,08	2,31 ± 0,09	2,37 ± 0,07	0,092	0,405 ^a
						0,189 ^b
						0,031 ^{c*}
	avg	2,35 ± 0,08	2,32 ± 0,09	2,38 ± 0,07	0,059	0,547 ^a
						0,094 ^b
						0,022 ^{c*}
	- %	-0,26 ± 1,7	-0,35 ± 1,6	-0,69 ± 1,2	0,419	0,493 ^a
	p.					0,188 ^b
	a.					0,527 ^c
MCT_avg	BL	2,36 ± 0,08	2,33 ± 0,09	2,39 ± 0,07	0,099	0,442 ^a
						0,216 ^b
						0,034 ^{c*}
	FU	2,36 ± 0,08	2,32 ± 0,09	2,37 ± 0,07	0,097	0,144 ^a
						0,613 ^b
						0,035 ^{c*}
	avg	2,36 ± 0,07	2,33 ± 0,09	2,38 ± 0,07	0,096	0,255 ^a
						0,372 ^b
						0,031 ^{c*}
	- %	-0,26 ± 1,4	-0,44 ± 1,3	-0,70 ± 1,1	0,219	0,167 ^a
	p.					0,098 ^b
	a.					0,809 ^c

Baseline (BL), Follow-Up (FU), Durchschnitt aus BL und FU (avg = average) und jährliche Atrophierate (- % change p. a.). MCT = Mean Cortical Thickness = Mittlere kortikale Dicke in mm. MCT_avg = Mittelwert beider Hemisphären. p-Wert = p-Werte von ANCOVA (Kovariaten: Alter, Geschlecht, Ausbildungsjahre). Post hoc p = unkorrigierte p-Werte der post hoc-Tests. ^a = Stable PD-NC vs. PD-CI; ^b Stable PD-NC vs. HC; ^c PD-CI vs. HC. * = signifikantes Ergebnis ohne Bonferroni-Korrektur.*

Die mittlere kortikale Dicke der linken und rechten Hemisphäre zeigte einen Trend zu höheren Werten für HC verglichen mit PD-CI, der jedoch nach Bonferroni-Korrektur die Signifikanz knapp verfehlte. Für die durchschnittlichen kortikalen Atrophieraten fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

3.4 MRT-Daten II (Segmentierte Hirnvolumina)

3.4.1 Baselinegruppeneinteilung

Tabelle 9. Hirnvolumina in dm³/mm³ in Abhängigkeit von PD und kognitiver Beeinträchtigung nach Baselinegruppeneinteilung.

	PD-NC	PD-MCI	HC	p-Wert*	Post hoc p*
n	59	49	59	-	-

ICV		1,54 ± 0,20	1,46 ± 0,25	1,42 ± 0,25	0,202	0,217 ^a 0,090 ^b 0,629 ^c
TBV	BL	1,10 ± 0,10	1,11 ± 0,12	1,17 ± 0,13	0,136	0,314 ^a 0,047 ^{b*} 0,348 ^c
Hippocampus links	BL	3739 ± 533	3650 ± 728	3948 ± 665	0,374	0,906 ^a 0,218 ^b 0,218 ^c
Hippocampus rechts	BL	3805 ± 556	3801 ± 648	4086 ± 719	0,116	0,605 ^a 0,041 ^{b*} 0,152 ^c
Thalamus links	BL	7427 ± 1039	7093 ± 1031	7937 ± 1039	0,005*	0,166 ^a 0,035 ^{b*} 0,001 ^{c**}
Thalamus rechts	BL	6935 ± 942	6866 ± 972	7444 ± 1071	0,347	0,519 ^a 0,363 ^b 0,148 ^c
Accumbens links	BL	415 ± 94	412 ± 124	456 ± 106	0,144	0,862 ^a 0,064 ^b 0,113 ^c
Accumbens rechts	BL	475 ± 100	500 ± 136	548 ± 131	0,079	0,273 ^a 0,025 ^{b*} 0,254 ^c
Caudatus links	BL	3463 ± 514	3558 ± 598	3903 ± 497	0,008*	0,700 ^a 0,003 ^{b**} 0,014 ^{c**}
Caudatus rechts	BL	3642 ± 522	3745 ± 631	4055 ± 540	0,026*	0,708 ^a 0,010 ^{b**} 0,034 ^{c*}
Putamen links	BL	4860 ± 735	4864 ± 956	5417 ± 842	0,065	0,619 ^a 0,023 ^{b*} 0,095 ^c
Putamen rechts	BL	4668 ± 644	4874 ± 909	5178 ± 700	0,041*	0,295 ^a 0,012 ^{b**} 0,145 ^c
Pallidum links	BL	1614 ± 333	1700 ± 343	1670 ± 325	0,055	0,285 ^a 0,131 ^b 0,017 ^{c*}
Pallidum rechts	BL	1477 ± 221	1441 ± 246	1486 ± 225	0,435	0,307 ^a 0,250 ^b 0,892 ^c
Amygdala links	BL	1323 ± 208	1346 ± 227	1434 ± 188	0,041*	0,327 ^a 0,012 ^{b**} 0,132 ^c
Amygdala rechts	BL	1462 ± 217	1482 ± 252	1495 ± 225	0,649	0,436 ^a 0,426 ^b 0,964 ^c

ICV = Intracranielles Volumen. TBV = Total Brain Volume = Ganzhirnvolumen. ICV und TBV in dm³, restliche Volumina in mm³. Jeweils Angabe von Mittelwert ± Standardabweichung. Für das ICV werden Rohwerte berichtet, ansonsten korrigierte Volumina = Volumen/ICV*1477045,93 (1477045,93 = Mittelwert ICV der gesamten

Studienpopulation). Baseline (BL). p-Wert = p-Werte nach ANCOVA (Kovariaten: Alter, Geschlecht, Ausbildungsjahre). Post hoc p* = unkorrigierte p-Werte der Post hoc-Tests nach ANCOVA. ^a = PD-NC vs. PD-MCI; ^b PD-NC vs. HC; ^c PD-MCI vs. HC. * = signifikantes Ergebnis (unkorrigiert). ** = signifikantes Ergebnis nach Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche.*

Das **Ganzhirnvolumen** war in der HC-Gruppe am größten, gefolgt von PD-MCI und PD-NC. Für das Baselinevolumen gab es einen Trend zu einem Unterschied zwischen PD-NC und HC (HC > PD-NC), der jedoch nach Bonferroni-Korrektur statistisch nicht mehr signifikant war.

Für den **rechten Hippocampus** gab es einen Trend zu einem niedrigeren Volumen bei PD-NC, verglichen mit HC, der jedoch nach Bonferroni-Korrektur knapp nicht mehr statistisch signifikant war.

Das Volumen des **linken Thalamus** war sowohl in der Baseline- als auch in der FU-Visite bei PD-MCI signifikant kleiner als bei HC (Baseline $p=0,004$; Follow-Up $p=0,006$). Dieser Unterschied war auch nach einer Korrektur für die Anzahl der untersuchten Hirnregionen signifikant.

Für das Baseline-Volumen des **rechten Nucleus accumbens** gab es einen Trend zu einem signifikanten Unterschied von PD-NC verglichen mit HC, der Unterschied war jedoch nach Bonferroni-Korrektur nicht mehr signifikant.

Das Volumen des **linken Nucleus caudatus** war bei PD-NC und PD-MCI signifikant kleiner als bei HC (korrigierte post hoc $p=0,014$ bzw. $p=0,044$). Das Volumen des **rechten Nucleus caudatus** war bei PD-NC ebenfalls signifikant kleiner als bei HC. Zwischen PD-MCI und HC blieb der Unterschied nach Bonferroni-Korrektur nicht signifikant.

Das Volumen des **rechten Putamen** war in der Baseline-Messung bei PD-NC signifikant kleiner als bei HC (korrigiertes post hoc $p=0,035$). Dieser Trend fand sich auch für das Volumen des **linken Putamen**, jedoch ohne Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur.

Für das **linke Pallidum** zeigte sich ein Trend zu einem größeren Volumen bei PD-MCI verglichen mit HC (korrigiertes post hoc $p=0,05$). Für das Volumen des **rechten Pallidum** fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Das Volumen der **linken Amygdala** war für PD-NC bei Baseline signifikant kleiner als bei HC (korrigiertes post hoc $p=0,035$).

Die weiteren Ergebnisse sind in Tabelle 9 aufgelistet.

3.4.2 Alternative Gruppeneinteilung

Tabelle 10. Hirnvolumina in dm³/mm³ in Abhängigkeit von PD und kognitiver Beeinträchtigung nach alternativer Gruppeneinteilung.

		Stable PD-NC	PD-CI	HC	p-Wert*	Post hoc p*
n		56	52	59		-
ICV		1,51 ± 0,2	1,49 ± 0,2	1,42 ± 0,2	0,262	0,551 ^a 0,106 ^b 0,294 ^c
TBV	BL	1,12 ± 0,1	1,09 ± 0,1	1,17 ± 0,1	0,191	0,348 ^a 0,381 ^b 0,069 ^c
	FU	1,12 ± 0,1	1,08 ± 0,1	1,18 ± 0,1	0,181	0,260 ^a 0,483 ^b 0,067 ^c
	- % p. a.	-0,30 ± 0,7	-0,55 ± 0,6	-0,47 ± 0,5	0,110	0,056 ^a 0,085 ^b 0,840 ^c
Hippoc. li	BL	3829 ± 605	3558 ± 618	3948 ± 665	0,130	0,629 ^a 0,145 ^b 0,054 ^c
	FU	3800 ± 631	3518 ± 627	3934 ± 679	0,093	0,138 ^a 0,516 ^b 0,034 ^{c*}
	- % p. a.	-0,79 ± 2,0	-1,07 ± 2,7	-0,48 ± 2,0	0,526	0,922 ^a 0,354 ^b 0,301 ^c
Hippoc. re	BL	3892 ± 554	3713 ± 625	4086 ± 719	0,135	0,625 ^a 0,168 ^b 0,053 ^c
	FU	3858 ± 551	3677 ± 645	4066 ± 722	0,108	0,621 ^a 0,140 ^b 0,041 ^{c*}
	- % p. a.	-0,80 ± 1,8	-0,91 ± 2,6	-0,43 ± 1,9	0,723	0,825 ^a 0,593 ^b 0,432 ^c
Thalam. li	BL	7480 ± 1060	7073 ± 995	7937 ± 1039	0,007*	0,092 ^a 0,147 ^b 0,002 ^{c**}
	FU	7432 ± 1043	7019 ± 1003	7879 ± 1050	0,005*	0,067 ^a 0,160 ^b 0,001 ^{c**}
	- % p. a.	-0,57 ± 1,4	-0,74 ± 1,5	-0,67 ± 1,5	0,338	0,201 ^a 0,962 ^b 0,205 ^c
Thalam. re	BL	6995 ± 974	6809 ± 927	7444 ± 1071	0,183	0,194 ^a 0,642 ^b 0,077 ^c
	FU	6982 ± 1008	6703 ± 930	7392 ± 1074	0,073	0,069 ^a 0,786 ^b 0,036 ^{c*}

	- % p. a.	-0,25 ± 1,6	-1,47 ± 1,6	-0,59 ± 1,46	0,002*	0,001a** 0,415b 0,010c**
Accumb. li	BL	424 ± 109	402 ± 107	456 ± 106	0,200	0,839a 0,148b 0,098c
	FU	417 ± 103	397 ± 108	448 ± 102	0,375	0,742a 0,309b 0,178c
	- % p. a.	-0,43 ± 11,4	-0,17 ± 15,1	-1,10 ± 11,4	0,574	0,684a 0,297b 0,516c
Accumb. re	BL	490 ± 121	473 ± 121	547 ± 138	0,095	0,886a 0,072b 0,049c*
	FU	492 ± 122	471 ± 130	529 ± 133	0,412	0,616a 0,417b 0,178c
	- % p. a.	0,63 ± 9,8	-0,77 ± 9,9	-2,83 ± 7,5	0,054	0,272a 0,016b** 0,172c
Caudat. li	BL	3530 ± 565	3481 ± 545	3903 ± 497	0,007*	0,418a 0,026b* 0,002c**
	FU	3518 ± 581	3438 ± 552	3863 ± 502	0,006*	0,294a 0,037b* 0,002c**
	- % p. a.	-0,33 ± 2,2	-1,24 ± 2,3	-0,91 ± 1,8	0,249	0,114a 0,720b 0,220c
Caudat. re	BL	3717 ± 587	3660 ± 563	4055 ± 540	0,017*	0,268a 0,084b 0,005c**
	FU	3690 ± 580	3618 ± 582	4010 ± 545	0,014*	0,204a 0,099b 0,004c**
	- % p. a.	-0,66 ± 2,3	-1,06 ± 2,3	-1,00 ± 1,8	0,572	0,314a 0,811b 0,447c
Putamen li	BL	4906 ± 790	4815 ± 885	5417 ± 842	0,106	0,688a 0,110b 0,045c*
	FU	4908 ± 778	4802 ± 903	5395 ± 822	0,098	0,610a 0,120b 0,038c*
	- % p. a.	0,22 ± 2,3	-0,31 ± 2,5	-0,33 ± 1,8	0,646	0,351a 0,611b 0,676c
Putamen re	BL	4749 ± 769	4774 ± 796	5178 ± 700	0,096	0,773a 0,085b 0,043c*

	FU	4714 ± 758	4757 ± 822	5161 ± 856	0,087	0,866 ^a 0,068 ^b 0,044 ^{c*}
	- % p. a.	-0,65 ± 2,3	-0,37 ± 2,7	-0,35 ± 2,5	0,804	0,656 ^a 0,521 ^b 0,831 ^c
Pallidum li	BL	1651 ± 357	1654 ± 321	1670 ± 325	0,122	0,760 ^a 0,107 ^b 0,056 ^c
	FU	1651 ± 357	1650 ± 321	1663 ± 318	0,132	0,806 ^a 0,107 ^b 0,064 ^c
	- % p. a.	-0,10 ± 4,1	-0,18 ± 5,2	-0,16 ± 3,9	0,994	0,937 ^a 0,917 ^b 0,979 ^c
Pallidum re	BL	1515 ± 236	1406 ± 217	1486 ± 225	0,094	0,041 ^{a*} 0,088 ^b 0,752 ^c
	FU	1509 ± 232	1405 ± 233	1494 ± 220	0,221	0,095 ^a 0,203 ^b 0,702 ^c
	- % p. a.	-0,44 ± 4,4	-0,18 ± 4,0	0,60 ± 3,4	0,286	0,283 ^a 0,121 ^b 0,606 ^c
Amygd. li	BL	1353 ± 217	1312 ± 214	1434 ± 188	0,081	0,731 ^a 0,080 ^b 0,035 ^{c*}
	FU	1351 ± 210	1286 ± 220	1423 ± 201	0,081	0,488 ^a 0,132 ^b 0,028 ^{c*}
	- % p. a.	0,08 ± 6,0	-1,79 ± 5,4	-0,69 ± 4,9	0,631	0,391 ^a 0,425 ^b 0,971 ^c
Amygd. re	BL	1514 ± 222	1427 ± 238	1495 ± 225	0,595	0,365 ^a 0,944 ^b 0,404 ^c
	FU	1487 ± 222	1416 ± 244	1475 ± 217	0,794	0,563 ^a 0,996 ^b 0,559 ^c
	- % p. a.	-1,52 ± 4,3	-0,67 ± 4,3	-1,18 ± 4,1	0,540	0,318 ^a 0,915 ^b 0,373 ^c

ICV = Intrakranielles Volumen. TBV = Total Brain Volume = Ganzhirnvolumen. ICV und TBV in dm³, restliche Volumina in mm³. Jeweils Angabe von Mittelwert ± Standardabweichung. Für das ICV werden Rohwerte berichtet, ansonsten korrigierte Volumina = Volumen/ICV*1477045,93 (1477045,93 = Mittelwert ICV der gesamten Studienpopulation). Baseline (BL), Follow-Up (FU) und jährliche Atrophierate in % (- % p. a.). p-Wert* = p-Werte nach ANCOVA (Kovariaten: Alter, Geschlecht, Ausbildungsjahre). Post hoc p* = unkorrigierte p-Werte der Post hoc-Tests nach ANCOVA. ^a = Stable PD-NC vs. PD-CI; ^b Stable PD-NC vs. HC; ^c PD-CI vs. HC. * = signifikantes Ergebnis (unkorrigiert). ** = signifikantes Ergebnis nach Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche.

Für das **intrakranielle Volumen** und das **Ganzhirnvolumen** fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Die durchschnittlichen Volumina des **linken und rechten Hippocampus** unterschieden sich zwischen den Gruppen bei zweiseitiger Testung und nach Bonferroni-Korrektur nicht signifikant. Bei der Follow-up-Messung zeigte sich ein klarer Trend zu einem niedrigeren Hippocampusvolumen in der PD-CI-Gruppe, verglichen mit HC, nach Bonferroni-Korrektur war der Unterschied jedoch statistisch nicht mehr signifikant. Auch die jährlichen Atrophieraten unterschieden sich nicht.

Das durchschnittliche Volumen des **linken Thalamus** war bei der Baseline-Messung als auch bei der Follow-Up Messung bei PD-CI signifikant kleiner als bei HC (Baseline korr. $p=0,005$ bzw. FU korr. $p=0,003$). Zwischen den anderen Gruppen fand sich kein Unterschied. Auch die jährliche Atrophierate unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Die Baseline-Volumina des **rechten Thalamus** waren wiederum nicht signifikant unterschiedlich. Bei der Follow-Up-Messung fand sich ein Trend zu einem kleineren Thalamusvolumen in der PD-CI-Gruppe, verglichen mit HC, der jedoch nach Bonferroni-Korrektur nicht signifikant war. Allerdings unterschied sich die Atrophierate von PD-CI (-1,47%) hochsignifikant sowohl von Stable-PD-NC (-0,25%) als auch von HC (-0,59%) (korr. $p=0,003$ bzw. $p=0,030$)

Die Volumina und die Atrophierate des **linken Nucleus accumbens** unterschieden sich nicht signifikant. Für das Baselinevolumen des **rechten Nucleus accumbens** gab es einen Trend zu einem kleineren Volumen bei PD-CI, verglichen mit HC (unkorrigiertes post hoc $p=0,049$), nach Bonferroni-Korrektur war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant (post hoc $p=0,148$). Die Atrophieraten von Stable-PD-NC (+0,63%) und HC (-2,83%) unterschieden sich auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant (korrigiertes post hoc $p=0,048$).

Das Volumen des **Nucleus caudatus links und rechts** war bei PD-CI sowohl zum Baseline-Zeitpunkt als auch zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung signifikant kleiner als bei HC (korrigiertes post hoc $p_{links}=0,007$ bzw. $0,005$, und $p_{rechts}=0,004$ bzw. $0,011$). PD-CI und Stable-PD-NC sowie Stable-PD-NC und HC unterschieden sich nicht signifikant. Zwischen den Atrophieraten fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Die Volumina des **linken und rechten Putamen** unterschieden sich zum Baseline- und zum Follow-Up-Zeitpunkt nicht signifikant. Zwar gab es einen Trend zu einem geringeren Putamenvolumen bei Total-CI, verglichen mit HC. Jedoch war der Unterschied nach Bonferroni-Korrektur statistisch nicht mehr signifikant. Die Atrophieraten der Gruppen unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant.

Die Volumina und die Atrophieraten des **linken Pallidum** unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Für das **rechte Pallidum** fiel ein Trend zugunsten eines größeren Baseline-Volumens bei Stable-PD-NC auf, verglichen mit PD-CI. Der Unterschied war nach Bonferroni-Korrektur jedoch statistisch nicht mehr signifikant. Die Atrophieraten der Gruppen unterschieden sich nicht signifikant.

Das Volumen der **linken Amygdala** war sowohl bei der Baseline als auch bei der FU-Untersuchung bei PD-CI signifikant kleiner als bei HC, nach Korrektur für Mehrfachvergleiche waren die Unterschiede jedoch statistisch nicht signifikant. Die Atrophieraten unterschieden sich nicht signifikant. Für die **rechte Amygdala** fanden sich weder für die Volumina noch für die Atrophieraten signifikante Unterschiede.

Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 10 aufgelistet.

3.5 Korrelationen zwischen Hirnvolumina bzw. kortikaler Dicke und neuropsychologischer Testung

Zur Beurteilung von Korrelationen zwischen den durchschnittlichen Hirnvolumina bzw. der Kortexdicke von PD-Patienten (PD-NC & PD-MCI) einerseits und den neuropsychologischen Variablen andererseits wurde für metrisch skalierte, normalverteilte Variablen der Korrelationskoeffizient r nach Pearson berechnet. Für ordinal skalierte und/oder nicht normalverteilte Variablen wurde dagegen der Korrelationskoeffizient r^s nach Spearman berechnet.

Die Effektstärke des Korrelationskoeffizienten r wurde folgendermaßen beurteilt: <0,2: schlecht. 0,2-0,4: schwach. 0,4-0,6: moderat. 0,6-0,8: stark. >0,8: optimal.¹⁵⁰

Tabelle 11. Einfache Korrelation zwischen Hirnvolumina/mittlerer kortikaler Dicke und neuropsychologischen Variablen.

Domäne	NPT		MCT_avg	TBV_avg	Hippo_avg	Thala_avg	Cauda_avg
Globale Kognition	MMST_avg	r ^s	0,135	0,015	-0,001	-0,002	-0,096
		p	0,199	0,882	0,989	0,988	0,337
		n	92	102	98	96	102
	PANDA_avg	r ^s	0,200	0,003	0,103	0,075	0,082
		p	0,057	0,977	0,311	0,470	0,413
		n	92	102	98	96	102
Aufmerksamkeit	BTA_avg	r ^s	0,039	0,079	0,253*	0,168	0,027
		p	0,718	0,436	0,013*	0,105	0,789
		n	90	100	96	94	101
Gedächtnis	WLL_avg	r	0,025	-0,155	-0,035	-0,028	-0,030
		p	0,811	0,123	0,731	0,788	0,763
		n	92	101	97	95	101
Vis.-räum. Funkt.	FIG_avg	r ^s	-0,160	0,041	0,066	0,151	0,253*
		p	0,131	0,685	0,516	0,142	0,010*
		n	90	102	98	96	102
Sprache	BNT_avg	r ^s	0,129	0,014	0,127	0,068	0,093
		p	0,222	0,890	0,213	0,509	0,351
		n	92	102	98	96	102
Exekutive Funkt.	MCST_avg	r ^s	0,132	0,068	0,067	0,075	-0,067
		p	0,208	0,495	0,511	0,470	0,502
		n	92	102	98	96	102

*MCT_avg = mittlere kortikale Dicke beider Hemisphären. TBV_avg = Mittleres Ganzhirnvolumen. Hippo_avg = mittleres Volumen beider Hippocampi. Thala_avg = mittleres Volumen beider Thalami. Cauda_avg = mittleres Volumen beider Nuclei caudati zu beiden Messzeitpunkten. r = Korrelationskoeffizient nach Pearson. r^s = Korrelationskoeffizient nach Spearman. p = zweiseitige Signifikanz mit einem Signifikanzniveau von p < 0,05. * = signifikantes Ergebnis.*

Es fanden sich zwei schwache signifikante Korrelationen: Je besser die Leistung im BTA (Aufmerksamkeit), desto größer war das durchschnittliche Hippocampusvolumen ($r^s(96)=0,253$, $p=0,013$). Ferner waren die Ergebnisse des CERAD-Subtests „Figuren abzeichnen“ umso besser, je größer das durchschnittliche Volumen des Nucleus caudatus war ($r^s(102)=0,253$, $p=0,010$). Nach einer Korrektur für multiple Vergleiche waren jedoch auch diese beiden Korrelationen nicht mehr signifikant.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel dieser Studie war es, mittels longitudinaler struktureller MRT die Hirnmorphologie von Parkinson-Patienten mit milder kognitiver Beeinträchtigung (PD-MCI bzw. PD-CI) mit Parkinson-Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung (PD-NC) und gesunden Kontrollprobanden (HC) zu vergleichen und charakteristische Unterschiede bezogen auf Hirnvolumina und Hirnatrophie zu detektieren.

Die Hauptergebnisse der Studie in Bezug auf unsere Hypothesen sind:

(1) Zum Baseline-Zeitpunkt fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede des Hippocampusvolumen zwischen PD-NC, PD-MCI und HC.

Zum Follow-Up-Zeitpunkt zeigte sich jedoch für beide Hippocampi ein signifikant geringeres Hippocampusvolumen bei PD-CI verglichen mit HC, die bei einseitiger Testung ohne Bonferroni-Korrektur auch statistisch signifikant waren.

Ferner fanden sich bereits sowohl in der Baseline- als auch in der Follow-Up-Messung bei PD-MCI bzw. PD-CI ein hochsignifikant geringeres Volumen des linken Thalamus, verglichen mit HC. Dieses Ergebnis war sowohl nach Bonferroni-Korrektur für die angestellten post-hoc-Vergleiche, als auch nach einer Korrektur für die Anzahl der untersuchten Hirnregionen weiterhin signifikant.

In der Baseline-Einteilung war das Volumen des linken Nucleus caudatus sowohl bei PD-MCI als auch bei PD-NC signifikant geringer als bei HC. Zum Follow-Up-Zeitpunkt zeigte sich weiterhin ein hochsignifikant geringeres Volumen des Nucleus caudatus bei PD-CI, verglichen mit HC. Zwischen Stable-PD-NC und HC gab es dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die durchschnittliche mittlere kortikale Dicke war bei PD-MCI signifikant geringer als bei HC. Zwischen PD-NC und HC fand sich hingegen kein signifikanter Unterschied. Für PD-CI gab es ein Trendergebnis zu einer geringeren mittleren kortikalen Dicke verglichen mit HC, jedoch war das Resultat nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht mehr statistisch signifikant.

Im direkten Vergleich zwischen PD-NC und PD-MCI fand sich kein signifikanter Unterschied, weder in Bezug auf die Volumina der segmentierten Strukturen, noch in Bezug auf die kortikale Dicke.

(2) Bezogen auf die jährliche Atrophierate des Hippocampus fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen PD-CI, Stable-PD-NC und HC.

Dagegen fand sich bei PD-CI eine signifikant höhere Atrophierate des rechten Thalamus, sowohl verglichen mit Stable-PD-NC als auch mit HC.

Ferner fand sich eine signifikant höhere jährliche Atrophierate des Putamens bei PD-CI verglichen mit PD-NC (jedoch nicht verglichen mit HC).

Bezogen auf die jährliche Änderungsrate der mittleren kortikalen Dicke fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Stable-PD-NC, PD-CI und HC.

(3) Entgegen unserer Hypothese fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen dem durchschnittlichen Hippocampusvolumen und ausgewählten neuropsychologischen Tests der verschiedenen kognitiven Domänen, insbesondere der Gedächtnisfunktion.

Zwar korrelierte das Hippocampusvolumen schwach mit dem BTA (Aufmerksamkeit) und das durchschnittliche Volumen des Nucleus caudatus korrelierte schwach mit dem CERAD-Subtest „Figuren abzeichnen“ (visuell-räumliche Fähigkeiten). Jedoch waren diese Korrelationen nach der Korrektur für multiple Vergleiche nicht mehr signifikant und sind daher mit Vorsicht zu interpretieren.

Die durchschnittliche mittlere kortikale Dicke, das durchschnittliche Ganzhirnvolumen sowie das durchschnittliche Thalamusvolumen korrelierten nicht signifikant mit den Resultaten der neuropsychologischen Tests.

Wie passen diese Ergebnisse zum aktuellen Forschungsstand?

4.2 Hippocampus

Passend zu unserer Hypothese war das Hippocampus-Volumen bei PD-CI signifikant geringer als bei HC, zwischen PD-CI und Stable-PD fand sich dagegen kein signifikanter Unterschied.

Die Datenlage zur Bedeutung der hippocampalen Atrophie bei PD-MCI sind nicht eindeutig. Einige Studien fanden eine signifikante Hippocampusatrophie bei

nicht-dementen PD-Patienten verglichen mit HC¹⁰³, während andere Studien keine Unterschiede zwischen diesen Gruppen fanden¹⁰⁴. In einer Querschnittsstudie von Weintraub et. al. wurde ein reduziertes Hippocampusvolumen bei PD-MCI, verglichen mit PD-NC beschrieben.¹¹⁰ Jedoch war die PD-MCI-Gruppe etwas länger erkrankt als in unserer Studie (Krankheitsdauer ca. 9,3 Jahre). Zudem war die PD-Kohorte recht klein und die Gruppen unterschiedlich groß (PD-MCI n=12, PD-NC n=61), was die Aussagekraft der Resultate einschränkt. Mak et al. berichteten bei ihrer Untersuchung neu erkrankter PD-Patienten ein reduziertes Volumen des linken Hippocampus bei PD-MCI (n=39) verglichen mit PD-NC (n=66) sowie eine erhöhte Atrophierate des rechten Hippocampus bei Patienten mit MCI über einen Beobachtungszeitraum von 18 Monaten.¹⁶ Allerdings fand sich bei Baseline kein signifikanter Volumenunterschied zwischen PD-MCI und gesunden Kontrollen. Mittlerweile ist es technisch möglich, auch Untereinheiten des Hippocampus mit Software wie z. B. Freesurfer automatisch zu segmentieren: Foo et al. fanden keine signifikant höhere Atrophie des gesamten Hippocampus bei PD-MCI verglichen mit PD-NC.¹²⁰ Sie konnten jedoch zeigen, dass einige hippocampale Untereinheiten (linkes Präsubiculum sowie CA 1 und CA 2-3) über 18 Monate eine signifikant höhere Atrophie bei PD-MCI, verglichen mit PD-NC, aufwiesen.¹²⁰ Uribe et al. beschrieben, dass bei PD-MCI (n=16), PD-NC (n=28) und HC (n=21) über 36 Monate in allen 3 Gruppen eine signifikante Abnahme des Volumens der CA-1-Untereinheit auftrat, es jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gab.¹⁵¹ In anderen Untereinheiten (linker Hippocampuschwanz, rechtes Parasubiculum) zeigte sich in der PD-NC-Gruppe ein signifikanter zeitlicher Effekt (nicht jedoch bei PD-MCI und HC), der sich für das rechte Parasubiculum bei PD-MCI auch signifikant von HC (und PD-MCI) unterschied. Zudem sagte die Atrophie bestimmter Hippocampusuntereinheiten bei Baseline über 60% der Varianz des sog. RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test, Test der verbalen Gedächtnisfunktion) voraus. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Atrophie hippocampaler Untereinheiten ein besserer Prädiktor für die Entwicklung von Gedächtnisdefiziten ist als das gesamte Hippocampusvolumen. Insgesamt scheint PD-MCI im Verlauf durch eine Hippocampusatrophie gekennzeichnet zu sein, die dann auch ein wichtiger Indikator für die Entwicklung

einer Parkinson-Demenz ist.^{102,152} Auch in dieser Studie fand sich zum Follow-Up-Messzeitpunkt ein signifikant geringeres Hippocampusvolumen bei PD-CI, verglichen mit HC, das lediglich nach Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche nicht mehr signifikant war (links unkorrigiertes $p=0,034$, korrigiertes $p=0,103$; rechts unkorrigiertes $p=0,041$, korrigiertes $p=0,124$). Somit stehen unsere Ergebnisse nicht in Widerspruch zum aktuellen Forschungsstand. Womöglich könnte nach dem oben Gesagten die Atrophie von hippocampalen Untereinheiten wegweisender sein. Zumindest zeigte sich in histopathologischen Studien, dass die verschiedenen Untereinheiten des Hippocampus auch unterschiedlich stark von der Lewy-Pathologie betroffen waren: So war das Ausmaß der SNCA-Aggregation in Interneuronen des Hippocampus bei Patienten im Braak-Stadium III bis V im Bereich der Untereinheiten CA2 und CA3 ausgeprägter als in anderen Untereinheiten.^{153,154} Jedoch gibt es bisher zu wenig longitudinale Studien mit ausreichender Stichprobengröße, um diese Frage in vivo hinreichend zu beantworten.

4.3 Thalamus

Die Studie ergab ein signifikant niedrigeres Volumen des linken Thalamus bei PD-MCI, verglichen mit HC sowie eine signifikant höhere Atrophierate des rechten Thalamus bei PD-CI-Patienten im Vergleich zu PD-NC und HC. Diese Ergebnisse passen gut zu publizierten Ergebnissen aus der longitudinalen Studie von Foo et al., die ebenfalls ein reduziertes Volumen des linken Thalamus bei PD-MCI verglichen mit PD-NC fanden.¹²⁰ Des Weiteren berichteten die Autoren eine signifikant höhere Atrophierate des rechten Thalamus über 18 Monate bei PD-MCI, verglichen mit PD-NC. In einer Regressionsanalyse konnte ein reduziertes Thalamusvolumen zum Baseline-Zeitpunkt die Entwicklung eines PD-MCI vorhersagen. Allerdings war die PD-MCI-Gruppe deutlich kleiner ($n=11$) als die PD-NC-Gruppe ($n=54$), sodass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind. Auch gab es keine Kontrollgruppe, um für physiologisches Altern zu korrigieren. Mak et al. fanden bei neu diagnostizierten PD-Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen PD-MCI, PD-NC und HC bezüglich des Volumens und der Atrophie des Thalamus.¹⁶ Interessanterweise wurde in

einer koreanischen Studie ein reduziertes Thalamusvolumen als Prädiktor einer Konversion von PD-MCI zu PD-D identifiziert.¹⁵⁵

Eine histopathologische Studie von Halliday et al. konnte zeigen, dass es bei PD-Patienten im Bereich des Thalamus häufig zu einer Akkumulation von SNCA und konsekutiv zu einer Neurodegeneration bzw. einer Thalamusatrophie kommt.¹⁵⁶

Dabei konzentriert sich die SNCA-Pathologie vor allem auf den sogenannten limbischen Anteil des Thalamus (Nuclei anteriores, Nucleus dorsalis lateralis).¹⁵⁷

Dieser „limbische Thalamus“ ist eng mit der Hippocampusfunktion und retrosplenialen Cortex verbunden und spielt eine wichtige Rolle für kognitive Prozesse, vor allem Gedächtnis und Aufmerksamkeit.¹⁵⁸ So könnte z. B. eine Atrophie der Nuclei anteriores den Input in den Hippocampus reduzieren und dadurch eine Störung der (episodischen) Gedächtnisfunktion mitbestimmen.¹⁵⁹

Eine Atrophie des Thalamus kann die Integrität der kortiko-basalganglionären-thalamo-kortikalen Schleife (cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop = CBGTC loop) stören und dadurch die motorische Performance des Patienten verschlechtern.¹⁶⁰ Jedoch kommt es bei einer Thalamusatrophie sehr wahrscheinlich auch zu einer Störung der assoziativen (kognitiven) Schleife, woraus unmittelbar kognitive Defizite resultieren.¹⁶¹

Unter Berücksichtigung dieser vielfältigen Argumente ist es plausibel, dass eine signifikant erhöhte Thalamusatrophie bzw. ein reduziertes Thalamusvolumen ein Korrelat kognitiver Defizite bei PD-MCI darstellen könnten. Bei einem längeren Nachbeobachtungszeitraum mit erneuter zerebraler Bildgebung wäre interessant, ob das Volumen des linken Thalamus bei PD-MCI im Verlauf auch signifikant kleiner als bei PD-NC wird, bzw. ob die erhöhte Atrophierate des rechten Thalamus bei PD-MCI dazu führt, dass sich im Verlauf auch rechts signifikante Volumenunterschiede ergeben.

4.4 Striatum (Nucleus caudatus und Putamen)

Nucleus caudatus und Putamen werden in der Neuroanatomie aus entwicklungsgeschichtlichen und funktionellen Gründen zum Corpus striatum, abgekürzt Striatum zusammengefasst. Daher werden die Ergebnisse dieser beiden Strukturen gemeinsam diskutiert.

Wir fanden eine signifikante Volumenreduktion des Nucleus caudatus sowohl bei PD-MCI als auch bei PD-NC, jeweils verglichen mit HC. Für PD-CI zeigte sich ein hochsignifikant geringeres Volumen verglichen mit HC. Der Volumenunterschied zwischen Stable-PD-NC-Patienten und HC war dagegen statistisch nicht signifikant. In der Baseline-Messung zeigte sich ein signifikant niedrigeres Volumen des rechten Putamen bei PD-NC verglichen mit HC. Für PD-CI gab es einen Trend hin zu einem reduzierten Putamenvolumen beidseits verglichen mit HC, der jedoch nach Bonferroni-Korrektur nicht mehr signifikant war. Zwischen PD-NC und PD-(M)CI fanden sich keine signifikanten Unterschiede für beide Strukturen.

Mak et al. berichteten ebenfalls eine signifikant höhere Atrophierate des Nucleus caudatus bei PD-MCI verglichen mit HC.¹⁶ Zwischen PD-NC und HC fand sich dagegen kein Unterschied. Foo et al. fanden eine signifikant höhere Atrophie des Nucleus caudatus bei PD-MCI, verglichen mit PD-NC.¹²⁰ Für das Putamen wurden in diesen beiden Studien keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden.

Die Querschnittsstudie von Hünenli et al. fand ein signifikant reduziertes Volumen des Putamens bei PD-MCI verglichen mit HC, jedoch nicht beim Vergleich von PD-NC und HC.¹⁶² Auch die VBM-Querschnittsstudie von Gao et al. berichtete reduziertes Putamenvolumen für PD-MCI verglichen mit HC.¹⁶³

Das Striatum kann in drei funktionelle Einheiten unterteilt werden: das assoziative Striatum, das sensomotorische Striatum und das limbische Striatum.¹⁶⁴ Das assoziative Striatum besteht aus dem Nucleus caudatus und dem anterioren Putamen und erhält dopaminerge Afferenzen aus der Substantia nigra.¹⁶⁵ Das assoziative Striatum ist mit Assoziationscortices im Bereich des Frontal-, Temporal- und Parietallappens vernetzt und spielt eine wichtige Rolle für vielfältige kognitive Leistungen.^{166,167}

Sowohl bei „dopaminergem Deafferenzierung“ als auch bei signifikantem Volumenverlust des Nucleus caudatus ist eine Störung der striatalen Projektionen zu erwarten, woraus kognitive Defizite resultieren können. Dazu passend konnten Jokinen et al. mittels PET zeigen, dass eine kognitive Beeinträchtigung bei PD mit einem dopaminergen Hypometabolismus im Bereich des Nucleus caudatus assoziiert ist.¹⁶⁸ Gut vereinbar sind diese Überlegungen auch mit der „Dual syndrome hypothesis“: diese Theorie macht das

Dopamindefizit und die daraus resultierender Störung fronto-striataler Netzwerke für die klinischen Defizite der Exekutivfunktionen bei Patienten mit PD-MCI verantwortlich.⁷¹ Demgegenüber werden Störungen der visuell-räumlichen Funktionen und der Wortflüssigkeit durch das cholinerge Defizit infolge von posteriorer kortikaler und temporaler Atrophie erklärt.

Kritisch anzumerken ist, dass sich sowohl PD-NC als auch PD-MCI deutlich von HC unterscheiden, jedoch zwischen PD-MCI und PD-NC keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Volumen bzw. die Atrophie des Nucleus caudatus gefunden wurden. Könnte nicht dann die striatale Atrophie mehr ein allgemeines Charakteristikum von PD sein, ohne dass eine spezielle Assoziation mit PD-MCI besteht? Dagegen spricht, dass zwischen Patienten mit Stable-PD-NC und HC kein signifikanter Volumenunterschied besteht. Möglicherweise gibt es eine kritische individuelle Schwelle der striatalen Atrophie, ab welcher bei erschöpfter Kompensationsfähigkeit kognitive Defizite auftreten, die sich aber anhand der in dieser Studie vorgenommenen Gruppeneinteilungen statistisch nur schwer fassen lässt.

4.5 Nucleus accumbens

Die Neuronen des Nucleus accumbens sind sowohl afferent als auch efferent eng mit Strukturen des mesolimbischen Systems verbunden und somit als wichtiger Teil des „Belohnungssystems“ des Gehirns wesentlich für Lernvorgänge. Eine Störung der Integrität des Nucleus accumbens könnte also Lernvorgänge behindern und sekundär kognitive Defizite begünstigen.¹⁶⁹

Wir fanden keine signifikanten Gruppenunterschiede bezogen auf das Volumen des Nucleus accumbens. Allerdings sahen wir einen Trend zu einem reduzierten Volumen des rechten Nucleus accumbens bei PD-MCI, verglichen mit HC.

In der Literatur wurden dagegen wiederholt signifikante Auffälligkeiten in dieser Hirnregion beschrieben: Hanganu et al. fanden eine signifikante Reduktion des Volumens des Nucleus accumbens bei PD-MCI (n=17), verglichen mit PD-NC (n=15) und HC (n=18).¹¹⁷ Mak et al. fanden bei neu diagnostizierten PD-Patienten mit MCI (n=39) ein reduziertes Accumbensvolumen verglichen mit PD-NC (n=66) und HC (n=37).¹¹⁹ Foo et al. beschrieben für Patienten, die innerhalb

von 18 Monaten von PD-NC zu PD-MCI konvertiert waren (n=12), eine signifikant höhere Atrophie des rechten Nucleus accumbens verglichen mit kognitiv stabilen PD-NC-Patienten (n=42).¹²⁰ Außerdem wurde in dieser Studie mittels Regressionsanalyse das Volumen des Nucleus accumbens als Prädiktor für die Konversion von PD-NC zu PD-MCI identifiziert. Eine große Populationsstudie, welche kognitiv gesunde und demente Probanden einschloss, hatte den Nucleus accumbens als Prädiktor einer kognitiven Verschlechterung bei älteren Menschen unabhängig von der Diagnose identifiziert.¹⁶⁹

Unsere Ergebnisse liefern kein weiteres hartes Argument, um die Rolle der Accumbensatrophie bei der Entwicklung von PD-MCI zu unterstützen. Einschränkend ist zu bemerken, dass es sich beim Nucleus accumbens um eine Hirnstruktur mit kleinerem Volumen (verglichen mit Thalamus, Hippocampus oder Nucleus caudatus) handelt. Schon kleine Fehler bei der Segmentierung können dadurch leichter zu Verzerrungen führen, was aus unserer Sicht das Risiko eines falsch negativen Ergebnisses erhöht. Des Weiteren gehen Nucleus caudatus, Putamen und Nucleus accumbens im Bereich des ventralen Striatum direkt ineinander über, sodass die korrekte Segmentierung auch aufgrund der fließenden anatomischen Übergänge besonders fehleranfällig ist.

4.6 Mittlere kortikale Dicke

Während im Baseline-Gruppenvergleich die mittlere kortikale Dicke für PD-MCI signifikant geringer war als bei HC, zeigte sich für PD-CI im Längsschnitt kein signifikanter Unterschied zu HC. Zwischen PD-(M)CI und PD-NC gab es keinerlei signifikante Unterschiede.

Es wurden bereits mehrere Studien publiziert, bei denen eine signifikant höhere temporo-parietale Atrophie bei PD-MCI verglichen mit PD-NC und HC gefunden wurden.^{114-116,119} Allerdings wurde über die mittlere kortikale Dicke in diesen Studien keine Aussage gemacht. So ist es möglich, dass trotz ähnlicher mittlerer kortikaler Dicke regionale Unterschiede zwischen den Gruppen in dieser Studie zu finden sind. Diese Ergebnisse sind allerdings nicht Gegenstand dieser Arbeit, es wird z. B. auf die Auswertung der LANDSCAPE-Daten durch die Arbeitsgruppe aus Ulm verwiesen.¹⁷⁰ Die Kollegen fanden bereits zum Baseline-Messzeitpunkt eine im Vergleich zu Gesunden signifikant ausgeprägtere

temporo-parietale Atrophie sowohl für kognitiv unauffällige (PD-NC) als auch für kognitiv auffällige PD-Patienten (PD-MCI + PD-D). Im zeitlichen Verlauf zeigten alle drei Gruppen allerdings sehr ähnliche kortikale Atrophieraten. Die Autoren vermuteten, dass die krankheitsbedingte kortikale Atrophie sich im frühen Krankheitsstadium ereignen müsse, während sie sich im späteren Krankheitsverlauf nicht von „normalem Altern“ unterscheidet.

4.7 Limitationen der Studie

Eine Stärke dieser Studie ist, dass eine relativ große Kohorte von Parkinson-Patienten (n=108) untersucht wurde und die Gruppeneinteilung in PD-NC sowie PD-MCI auf Basis einer ausführlichen neuropsychologischen Testung erfolgte. Zudem wurde eine Normalkollektiv (n=59) rekrutiert, um für durch physiologisches Altern bedingte Veränderungen zu kontrollieren. Für die Studie spricht weiterhin ihr longitudinales Design, wodurch im Gegensatz zu Querschnittstudien nicht nur Volumenunterschiede zu einem Messzeitpunkt, sondern auch Volumenänderungen über die Zeit bzw. Atrophieraten untersucht werden konnten. Schließlich wurde eine Kohorte von PD-Patienten im mittleren Krankheitsstadium untersucht, also in dem Krankheitsstadium, in dem der kognitive Abbau klinisch am relevantesten wird. Andere vergleichbar aufwändige Studien fokussierten bisher vor allem auf de novo PD-Patienten, sodass die vorliegende Studie den bisherigen Forschungsstand in sinnvoller Weise ergänzt.

Die vorliegende Studie weist zugleich verschiedene Limitationen auf, die einer weiteren Diskussion bedürfen. Es fallen beispielweise verschiedene Arten des Selektionsbias ins Gewicht. Zunächst ist anzumerken, dass PD-Patienten ausschließlich aus spezialisierten Ambulanzen für Bewegungsstörungen von Universitätsklinikum rekrutiert wurden, wobei diese Gruppe eine spezielle Auswahl innerhalb aller an PD erkrankten Patienten darstellt. Somit lassen sich die Ergebnisse nicht uneingeschränkt auf alle PD-Patienten übertragen. Auch nehmen an aufwendigen Studien mit mehreren Visiten eher PD-Patienten teil, die einen stabileren Verlauf und eine geringere Einschränkung durch ihre Erkrankung erleben. Ferner wirkt sich dieser Effekt bei jeder zusätzlichen Visite aus, bei der kognitiv und motorisch stärker beeinträchtigte Patienten überzufällig

häufig aus der Studie ausscheiden. Andererseits ist ein Beobachtungszeitraum von 12 Monaten mit zwei Messzeitpunkten relativ kurz, um einen schleichenden neurodegenerativen Krankheitsprozess hinreichend zu charakterisieren, sodass ein längerer Beobachtungszeitraum wünschenswert gewesen wäre.

Des Weiteren gilt für alle ante mortem-Studien zu PD, dass die PD-Diagnose klinisch gestellt wurde und eine histopathologische Bestätigung der Diagnose erst post mortem erfolgen kann. Daraus resultiert eine gewisse diagnostische Unsicherheit. Jedoch handelt es sich bei unserer Kohorte um Patienten, die überwiegend seit Jahren an spezialisierten Hochschulambulanzen von Universitätskliniken behandelt wurden, was mit einer erhöhten diagnostischen Sicherheit einhergehen sollte.

Diskussionswürdig ist auch die Tatsache, dass die Gruppeneinteilung der PD-Patienten nach den MCI-Kriterien von Petersen und nicht nach den neueren PD-MCI-Kriterien der MDS erfolgte (siehe Kapitel 1.3.2). Rein praktisch resultierte dies aus der Tatsache, dass zu Studienbeginn die MDS-Kriterien noch nicht publiziert waren.¹⁸ Durch Anwendung der Petersen-Kriterien wird die MCI-Diagnose zwar schon früher gestellt (nämlich bei milden klinischen Beschwerden und Auffälligkeiten in einem einzigen neuropsychologischen Test), was aber häufiger zu falsch positiven Befunden führen kann. Dies zeigte sich in dieser Studie insbesondere daran, dass 14 Patienten zum Baseline-Zeitpunkt als MCI, beim Follow-Up jedoch als PD-NC klassifiziert wurden. Die erhöhte Sensitivität der Detektion eines kognitiven Defizits wird also mit vermehrten falsch-positiven Befunden erkaufte. Hier wurde versucht, dieser Limitation durch eine alternative Gruppeneinteilung zu begegnen, in der Re-Konvertierer (von PD-MCI zu PD-NC) in die Gruppe der kognitiv unauffälligen Patienten (Stable-PD-NC) eingeordnet wurden, um sie klar von Patienten mit stabilem PD-MCI oder solchen mit einem Progress zu PD-MCI zu unterscheiden (siehe Kapitel 2.1.2). Diesem Vorgehen könnte man nun wiederum entgegenhalten, dass dies ebenfalls eine Verzerrung darstellen könnte und nur zweimal als PD-NC klassifizierte Patienten als „sicher“ PD-NC zu bezeichnen sind. Dies hätte jedoch den Ausschluss von Probanden bedeutet und die Power der Studie geschwächt.

Ferner wurde die HC-Gruppe nur mit zwei kognitiven Screening-Tests untersucht. Streng genommen hätte auch diese Gruppe eine umfassende kognitive Testung durchlaufen müssen, um nicht versehentlich Patienten mit

einem MCI einzuschließen. Ferner war das kognitive Ausgangsniveau der Kontrollgruppe (gemessen in Ausbildungsjahren) signifikant höher als in den PD-Gruppen. Deswegen wurde in den Gruppenanalysen für das Bildungsniveau korrigiert.

Eine weitere Limitation bezieht sich darauf, dass Patienten aus sechs Universitätsklinika an sechs verschiedenen MR-Scannern untersucht und dann zu einer Kohorte zusammengefasst wurden. Dadurch sind Zentrumseffekte nicht auszuschließen. Um dies zu berücksichtigen, wurde die Zentrumsvariable als „fester Faktor“ in unser statistisches Modell aufgenommen.

Demente und kognitiv unauffällige PD-Patienten unterscheiden sich in Bezug auf die Ergebnisse neuropsychologischer Tests und die Messung von Hirnvolumina bisweilen erheblich. Die zu beobachtenden Unterschiede zwischen kognitiv unauffälligen Patienten und Patienten mit MCI und die resultierenden statistischen Effektgrößen sind deutlich kleiner und falsch negative Resultate somit häufiger als bei Studien, die demente Patienten einschließen.

4.8 Zusammenfassende Bewertung und Ausblick

Zusammenfassend ergaben die hier angestellten volumetrischen Analysen durch den Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden Hinweise darauf, dass der kognitive Abbau bei Parkinson-Patienten bereits im Stadium des MCI mit atrophischen Prozessen in Thalamus, Striatum und Hippocampus assoziiert ist. Der einzige signifikante Unterschied zwischen kognitiv unbeeinträchtigten PD-Patienten und solchen mit MCI fand sich für die jährliche Atrophierate des rechten Thalamus.

Während demente Parkinson-Patienten sich in der Literatur durch eine signifikante kortikale und subkortikale Hirnatrophie von kognitiv unbeeinträchtigten Parkinson-Patienten unterscheiden, ist die Studienlage für den Vergleich von kognitiv unbeeinträchtigten Patienten und MCI-Patienten deutlich heterogener: werden de novo-Patienten untersucht, so finden sich teilweise signifikante Hirnatrophieunterschiede, v. a. temporo-parietal und im Bereich des Hippocampus, teilweise lassen sich jedoch kaum oder gar keine signifikanten Unterschiede feststellen. In dieser Studie wurden Patienten mit mittlerer Erkrankungsdauer untersucht und letztlich bis auf die Atrophierate des

rechten Thalamus keine signifikanten Unterschiede zwischen MCI und kognitiv unbeeinträchtigten Parkinson-Patienten gefunden, wobei allerdings vielfältige Unterschiede zwischen MCI und gesunden Kontrollen gefunden wurden, die eine krankheitsbedingte, das Altersmaß überschreitende Neurodegeneration vor allem im Bereich des Thalamus, des Hippocampus und des Striatums dokumentieren. Letztlich scheint die Trennschärfe dieser Marker allerdings zu gering zu sein, um allein volumenbasiert eine diagnostische Abgrenzung zwischen kognitiv unbeeinträchtigten Parkinson-Patienten und solchen mit einem MCI vornehmen zu können. Mögliche Gründe hierfür liegen einerseits in der hohen interindividuellen Variabilität der untersuchten Volumina, andererseits in den vergleichsweise sehr gering ausgeprägten kognitiven Defiziten der untersuchten Patienten. Individuell sehr unterschiedlich ausgeprägte kognitive Kompensationsmechanismen führen zudem zu Unschärfen in der Gruppeneinteilung. Somit scheint die klassische regionenbasierte Volumetrie auch nicht geeignet, um z. B. im Rahmen einer Therapiestudie als Verlaufparameter des Ansprechens auf ein krankheitsmodifizierendes Therapeutikum in frühen Stadien der kognitiven Störung zu fungieren.

Sind womöglich innovative MRT-Verfahren besser geeignet, um zwischen kognitiv unbeeinträchtigten Patienten und solchen mit einem MCI zu unterscheiden? Diese Frage lässt sich noch nicht abschließend beantworten. Neuere MRT-Techniken wie zum Beispiel die (quantitative) Suszeptibilitäts-gewichtete Bildgebung können Eisen-Ablagerungen in den Basalganglien und im Hirnstamm detektieren, die durch oxidativen Stress eine erhöhte neuronale Vulnerabilität und damit eine kognitive Beeinträchtigung begünstigen.¹⁷¹ Diese Veränderungen treten auf, bevor sich Veränderungen in der klassischen strukturellen MR-Bildgebung zeigen¹⁷² und könnten damit der früheren Identifikation von PD-Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein MCI und eine Parkinson-Demenz dienen. Einen Überblick über weitere innovative Ansätze bietet der Artikel von Lanskey.¹⁷

Womöglich könnte jedoch auch ein anderer methodischer Ansatz zur Analyse struktureller MRT-Daten zielführender sein: so können mittels Mustererkennung (engl. pattern classification) bestimmte Hirnregionen in der Analyse unterschiedlich stark gewichtet werden und Hirnscans von Patienten auf

Übereinstimmung mit einem bestimmten „Demenz-Pattern“ untersucht werden. Weintraub et al. konnten beispielsweise mithilfe eines Klassifikators, der das Ausmaß der Alzheimer-ähnlichen Atrophie bei einem Patienten misst, die kognitive Performance von Parkinson-Patienten vorhersagen, während ein auf denselben Datensatz angewandter Region-of-interest basierender Ansatz keine Assoziation zwischen Hirnvolumina und der kognitiven Performance feststellen konnte.¹²² In Anbetracht der rapide zunehmenden Bedeutung von künstlicher Intelligenz in der Medizin stellt die maschinelle Mustererkennung einen besonders vielversprechenden Ansatz zur frühen Detektion subtiler zerebraler Auffälligkeiten auf individueller Ebene dar.

Diese Studie beschäftigte sich mit der strukturellen MRT als möglichem Biomarker des kognitiven Abbaus bei Parkinson-Patienten. Dennoch sollte am Ende dieser Arbeit unterstrichen werden, dass gerade unter dem Aspekt der Früherkennung multimodale Ansätze wahrscheinlich vielversprechender sind, in denen Anamnese, klinische Assessments und Biomarker kombiniert werden. Beispielhaft sei die Studie von Schrag et al. genannt, die in ihrem Modell Alter, nicht-motorische Assessments, Dopamin-Transporter-Szintigraphie und Liquorparameter integrierten und dadurch eine zukünftige kognitive Beeinträchtigung (gemessen mittels des Montreal Cognitive Assessments, MoCA) nach 2 Jahren mit guter Genauigkeit vorhersagen konnten.¹⁷³ Je früher eine Diagnose gestellt werden kann bzw. Risikopatienten identifiziert werden können, desto geringer ist der Fortschritt der Erkrankung und desto eher werden Patienten in Zukunft von krankheitsmodifizierenden Therapien profitieren.

5 Zusammenfassung

5.1 Abstract deutsch

Hintergrund: Die leichte kognitive Störung (engl. Mild cognitive impairment, MCI) ist ein wichtiges nicht-motorisches Symptom der Parkinson-Krankheit (PD) und ein Hochrisiko-Zustand für die Entwicklung einer Parkinson-Demenz (PDD). Die Etablierung von Biomarkern für ein MCI bei PD-Patienten (PD-MCI) könnte sowohl die Diagnosestellung als auch das Therapiemonitoring verbessern.

Ziel: Es ist bekannt, dass PDD-Patienten im Vergleich zu PD-Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung (engl. PD normal cognition, PD-NC) in der strukturellen Magnetresonanztomographie (MRT) eine ausgeprägte kortikale und subkortikale Hirnatrophie aufweisen. Die Datenlage für Patienten mit PD-MCI ist deutlich heterogener, zudem wurden bisher vor allem de novo-Patienten untersucht. Mittels longitudinaler struktureller MRT soll in dieser multizentrischen Studie herausgefunden werden, ob der beginnende kognitive Abbau von Parkinson-Patienten im mittleren Krankheitsstadium ebenfalls mit Volumenänderungen kritischer Hirnstrukturen assoziiert ist. Die Hypothese ist, dass Patienten mit PD-MCI sich durch eine reduzierte mittlere kortikale Dicke sowie durch die Atrophie des Hippocampus und ggf. weiterer subkortikaler Strukturen von PD-NC-Patienten und von gesunden Kontrollen (engl. healthy controls, HC) unterscheiden.

Methode: 59 Patienten mit PD-NC, 49 Patienten mit PD-MCI sowie 59 HC erhielten zu Beginn der Studie und nach 12 Monaten eine ausführliche neuropsychologische Testung und eine strukturelle MRT-Untersuchung. Die MRT-Daten wurden mit der Freesurfer-Software automatisiert segmentiert, die mittlere kortikale Dicke sowie subkortikale Volumina und deren Atrophieraten berechnet und Gruppenvergleiche angestellt.

Ergebnisse: Verglichen mit HC zeigte sich bei Patienten mit PD-MCI eine signifikant geringere mittlere kortikale Dicke sowie ein reduziertes Volumen des linken Thalamus, des Hippocampus und des Nucleus caudatus. Zwischen Patienten mit PD-MCI und PD-NC fanden sich dagegen keine signifikanten Volumenunterschiede. Für kognitiv beeinträchtigte PD-Patienten zeigte sich über

12 Monate eine signifikant höhere Atrophierate des rechten Thalamus, sowohl verglichen mit kognitiv unauffälligen PD-Patienten als auch verglichen mit HC. Für alle anderen untersuchten Strukturen unterschieden sich die Atrophieraten zwischen allen drei Gruppen nicht signifikant.

Schlussfolgerung: PD-MCI ist im mittleren Stadium der Parkinson-Krankheit mit einer reduzierten kortikalen Dicke sowie einer die Altersnorm überschreitenden Atrophie des Thalamus, des Hippocampus und des Striatums assoziiert. Aufgrund der geringen Volumenunterschiede zwischen den einzelnen Gruppen und der hohen interindividuellen Variabilität ist die Sensitivität der Methode allerdings nicht ausreichend, um MR-basiert zwischen Parkinson-Patienten mit MCI und solchen mit normaler Kognition zu unterscheiden.

5.2 Abstract englisch

Background: Mild cognitive impairment (MCI) is an important non-motor-symptom of Parkinson's Disease (PD) and a high risk condition to develop dementia in Parkinson's Disease (PDD). There is need for biomarkers to improve both diagnosis and treatment monitoring.

Purpose: Compared to patients with PD and normal cognition (PD-NC), patients with PDD show extensive cortical and subcortical brain atrophy in structural magnetic resonance imaging (MRI). In contrast, findings in patients with PD and MCI (PD-MCI) are more heterogenous and previous studies often focused on de novo patients. Using longitudinal structural MRI, the purpose of this multi-center study was to investigate whether cognitive decline of patients with PD in the middle stage of the disease is also associated with volumetric changes of critical brain structures. We hypothesized that PD-MCI would be characterized by both reduced mean cortical thickness and atrophy of specific subcortical structures (i. e. the hippocampus) compared with patients with PD-NC and healthy controls (HC).

Methods: Patients with PD-NC (n=59), PD-MCI (n=49) and HC (n=59) underwent detailed neuropsychological assessments and MRI scans at baseline and 12-month follow-up. MRI images were segmented automatically using

Freesurfer software. Group comparisons were performed for mean cortical thickness, subcortical volumes, and the respective atrophy rates.

Results: Compared to HC, patients with PD-MCI showed reduced mean cortical thickness and reduced volumes of thalamus, hippocampus, and caudate. Cortical thickness and subcortical volumes did not differ significantly between PD-NC and PD-MCI. However, cognitively impaired PD patients showed an increased atrophy rate of the right thalamus as compared to cognitively unimpaired PD patients and HC. The annual atrophy rates of all other regions of interest did not differ significantly between groups.

Conclusion: In middle stage of PD, PD-MCI is associated with reduced mean cortical thickness and with atrophy of the thalamus, the hippocampus and the striatum that goes beyond normal aging. But slight volume differences between groups and a high interindividual variability reduce the sensitivity of the method. Therefore, PD-MCI and PD-NC cannot be distinguished properly based on structural MRI.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, ohne die die Anfertigung meiner Dissertationsschrift nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Rüdiger Hilker-Roggendorf für das Vertrauen, mich als Doktorand anzunehmen und für die Überlassung des interessanten Dissertationsthemas.

Herrn PD Dr. med. Dipl.-Phys. Simon Baudrexel gilt mein ganz besonderer Dank für die unterstützende Begleitung in allen Phasen meiner Promotion – insbesondere für seine detaillierte und konstruktive Kritik meiner Dissertationsschrift.

Ebenfalls danke ich Frau Dr. med. Carola Oberschmidt für die freundliche Unterstützung bei der Datenerhebung und -eingabe sowie meinen Vorgänger-Doktorandinnen, die mich eingearbeitet haben.

Mein Dank gebührt des Weiteren dem Team des Brain Imaging Centers Frankfurt unter der Leitung von Herrn Prof. Deichmann für die kundige theoretische und praktische Einführung in die MRT und die geduldige Unterstützung bei meinen Messungen am „Trio“. Ferner danke ich Herrn Dipl.-Ing. Thomas Sattler für seinen geduldigen und kenntnisreichen IT-Support.

Auch danke ich den vielen Patienten und den gesunden Probanden, ohne deren Bereitschaft, die anstrengenden Testungen und langwierigen MRT-Sitzungen auf sich zu nehmen, diese Studie niemals hätte durchgeführt werden können.

Schließlich danke ich meinen Eltern für Ihre Liebe und die materielle Unterstützung, ohne die ich diese Arbeit niemals hätte beginnen können und natürlich Leonie, denn ohne ihre liebevolle Fürsorge und ihre beharrlichen Ermutigungen hätte ich es nicht geschafft, diese Arbeit parallel zu meiner ärztlichen Tätigkeit im Krankenhaus abzuschließen.

6 Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer-Krankheit, Alzheimer's Disease
ADL	Alltagsaktivitäten, activities of daily life
ANCOVA	Kovarianzanalyse, analysis of covariance
ANOVA	Varianzanalyse, analysis of variance
ASL	Arterial spin labeling
A β	Amyloid- β -Plaques
BNT	Boston Naming Test
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
cMRT	kranielle Magnetresonanztomographie
CSF	Liquor cerebrospinalis, cerebrospinal fluid
DBS	Tiefe Hirnstimulation, deep brain stimulation
DLB	Lewy-Körperchen-Demenz, Dementia with Lewy-Bodies
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusions-gewichtete Bildgebung, diffusion weighed imaging
ET	Essentieller Tremor
fcMRT	funktionelle kraniale Magnetresonanztomographie
GBA	Glucocerebrosidase
GLM	Allgemeines Lineares Modell, general linear model
GM	Graue Hirnsubstanz, grey matter
HC	Gesunde Kontrollprobanden, healthy controls
ICV	Intrakranielles Volumen, intracranial volume
LB	Lewy-Körperchen, Lewy bodies
LEDD	Levo-Dopa Äquivalenztagesdosis, l-dopa equivalent daily dose
MAPT	Mikrotubuli-assoziiertes Protein Tau
MCI	Milde kognitive Beeinträchtigung, mild cognitive impairment
MCST	Modified Card Sorting Test
MDS	Movement Disorder Society
MNI	Montreal National Institute
MP-RAGE	Magnetization Prepared - Rapid Gradient Echo
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Motorische Symptome
MSA	Multisystematrophie
MWU	Mann-Whitney-U-Test
NBM	Nucleus basalis Meynert
NFTs	Neurofibrilläre Tau-Bündel, neurofibrillary tangles
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMS	Nicht-motorische Symptome, non motor symptoms
PANDA	Parkinson Neuropsychiatric Dementia Assessment
PD	Idiopathisches Parkinson-Syndrom, Parkinson's Disease
PDD	Parkinson-Demenz, Parkinson's Disease Dementia
PD-MCI	Mild cognitive impairment bei Parkinson's Disease
PD-NC	PD-Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung, PD normal cognition
PET	Positronenemissionstomographie
PSP	Progressive Supranukleäre Paralyse
RBD	REM-Schlafverhaltensstörung, REM sleep behaviour disorder
REM	Rapid Eye Movement
SBA	Surface-based analysis
SNCA	α -Synuclein
SPECT	Single-Photon-Emission-Computed-Tomographie
SWI	Suszeptibilitäts-gewichtete Bildgebung, susceptibility weighed imaging
TE	Echozeit, echo time
TI	Inversionszeit, inversion time
TR	Repetitionszeit, repetition time
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VBM	Voxel-basierte Morphometrie, voxel based morphometry
WM	Weißer Hirnschicht, white matter
ZNS	Zentrales Nervensystem

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Exemplarische MRT-Bilder nach Gruppen	27
Abbildung 2. Beispielbilder für die subkortikale Segmentierung	41

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Braak-Stadien der Lewy-Body-Ausbreitung.....	10
Tabelle 2: Nicht motorische Symptome bei PD	12
Tabelle 3: Demographische und klinische Daten bei Standardgruppeneinteilung.	45
Tabelle 4: Demographische und klinische Daten bei alternativer Gruppeneinteilung.....	46
Tabelle 5: Ergebnisse der Neuropsychologischen Testungen bei Standardgruppeneinteilung.	47
Tabelle 6: Ergebnisse der Neuropsychologischen Testungen nach Alternativer Gruppeneinteilung.....	48
Tabelle 7: Mittlere kortikale Dicke in mm in Abhängigkeit von PD und kognitiver Beeinträchtigung nach Standardgruppeneinteilung.....	49
Tabelle 8: Mittlere kortikale Dicke in mm in Abhängigkeit von PD und kognitiver Beeinträchtigung nach Alternativer Gruppeneinteilung.	49
Tabelle 9: Hirnvolumina in dm^3/mm^3 in Abhängigkeit von PD und kognitiver Beeinträchtigung nach Standardgruppeneinteilung.....	50
Tabelle 10: Hirnvolumina in dm^3/mm^3 in Abhängigkeit von PD und kognitiver Beeinträchtigung nach Alternativer Gruppeneinteilung.	53
Tabelle 11: Einfache Korrelation zwischen Hirnvolumina/mittlerer kortikaler Dicke und neuropsychologischen Variablen.....	58

6.4 Diagnosekriterien

6.4.1 Diagnosekriterien für PD

UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria = Queen Square Brain Bank criteria (nach Gibb und Lees, 1988)

STEP 1. Diagnosis of PARKINSONIAN SYNDROME

BRADYKINESIA (slowness of initiation of voluntary movement with progressive reduction in speed and amplitude of repetitive actions).

And at least one oft he following:

- a. Muscular rigidity

- b. 4-6 Hz rest tremor
- c. Postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar or proprioceptive dysfunction

STEP 2. Exclusion criteria for Parkinson's Disease

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 three years

Supranuclear gaze palsy

Cerebellar signs

Early severe autonomic involvement

Early severe dementia with disturbances of memory, language and praxis

Babinski sign

Presence of a cerebral tumour or communicating hydrocephalus on CT scan

Negative response to large dose of levodopa (if malabsorption excluded)

MPTP exposure

STEP 3. Supportive prospective positive criteria for PARKINSON'S DISEASE.

Three or more required for diagnosis of definite Parkinson's Disease.

Unilateral onset

Rest tremor present

Progressive disorder

Persistent asymmetry affecting the side of onset most

Excellent response (70-100%) to levodopa

Severe levodopa-induced chorea

Levodopa response for five years and more

Clinical course of 10 years or more

6.4.2 Diagnosekriterien für MCI nach Petersen

Originalpublikation: Petersen 2004⁵⁹

Cognitive complaint → Not normal for age; Not demented; Cognitiv decline;

Essentially normal functional activities → **MCI**

MCI → Memory impaired → Yes → **Amnestic MCI**

Amnestic MCI → Memory impairment only? → Yes → **Amnestic MCI Single Domain**

Amnestic MCI → Memory impairment only? → No → **Amnestic MCI Multiple Domain**

MCI → Memory impaired? → No → **Non-Amnestic MCI**

Non-Amnestic-MCI → Single nonmemory cognitive domain impaired? → Yes → **Non-Amnestic-MCI Single Domain**

Non-Amnestic MCI → Single nonmemory cognitive domain impaired? → No → **Non-Amnestic MCI Multiple Domain**

6.4.3 Diagnosekriterien für PD-MCI nach MDS

Originalpublikation: Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines⁶⁰

TABLE 1. Criteria for the Diagnosis of PD-MCI

I. Inclusion criteria

- Diagnosis of Parkinson's disease based on the UK PD Brain Bank Criteria
- Gradual decline, in the context of established PD, in cognitive ability reported by either by the patient or informant, *or* observed by the clinician
- Cognitive deficits on either formal neuropsychological testing or in a scale of global cognition 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^a 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)^b
- 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:
 - Performance approximately 1 to 2 SDs below appropriate norms *or*
 - Significant decline demonstrated on serial cognitive testing *or*
 - 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)^c

- 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 domain)

^a See Table 2: Examples of scales of global cognition abilities validated in PD.

^b See Table 3. Examples of neuropsychological tests for the five cognitive domains.

^c Subtype classifications are applicable only to those PD-MCI who have had at least two tests within each of the five cognitive domains administered.

6.4.4 Diagnosekriterien für PDD

Clinical Diagnostic Criteria for Dementia Associated with Parkinson's Disease
(nach Emre et al. 2007)

TABLE 1. Features of dementia associated with Parkinson's disease

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 behaviour
- Changes in personality and mood including depressive features and anxiety
- Hallucinations: mostly visual, usually complex, formed visions of people, animals and 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 or behavioral symptoms appearing solely in the context of other conditions such as:
 - Acute confusion due to
 - (a) Systemic diseases or abnormalities

(b) Drug intoxication

- Major 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 than 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)

TABLE 2. Criteria for the diagnosis of probable and possible PD-D

Probable PD-D

- A. Core features: both must be present
- B. Associated clinical features:
 - Typical profile of cognitive deficits including impairment in at least two of four cognitive domains (impaired attention which may fluctuate, impaired executive functions, impairment in visuo-spatial functions, and impaired free memory recall which usually improves with cueing)
 - The presence of at least one behavioral symptom (apathy, depressed or anxious mood, hallucinations, delusions, excessive daytime sleepiness) supports the diagnosis of Probable PD-D, lack of behavioral symptoms, however, does not exclude the diagnosis
- C. None of the group III features present
- D. None of the group IV features present

Possible PD-D

- A. Core features: both must be present
- B. Associated clinical features:
 - Atypical profile of cognitive impairment in one or more domains, such as prominent or receptive-type (fluent) aphasia, or pure storage-failure type

amnesia (memory does not improve with cueing or in recognition tasks)
with preserved attention

- Behavioral symptoms may or may not be present

OR

- C. One or more of the group III features present
- D. None of the group IV features present

6.5 Klinische Skalen und Testunterlagen

6.5.1 Hoehn und Yahr

Originalpublikation: Hoehn & Yahr, 1967⁵²

Grad	Krankheitssymptome
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; fähig, noch ohne Hilfe zu gehen und zu stehen
5	Ohne Hilfe an Rollstuhl oder Bett gebunden

6.5.2 UPDRS III

Publikation der von der MDS revidierten Version: Goetz et al. 2008¹²⁵

III. Motorische Untersuchung

18. Sprache

Punktzahl	Befund
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

Punktzahl	Befund
0	Normal
1	Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales „Pokergesicht“ sein
2	Leichte, aber eindeutig abnorme Veränderung des Gesichtsausdrucks
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 (jeweils Punkte für Gesicht, rechte Hand, linke Hand, rechter Fuß, linker Fuß)

Punktzahl	Befund
0	Keiner
1	Leicht und selten vorhanden
2	Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend
3	Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden
4	Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden

21. Aktions- und Haltetremor der Hände (jeweils Punkte für rechte und linke Hand)

Punktzahl	Befund
0	Fehlt
1	Leicht, bei Bewegung vorhanden
2	Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden
3	Mäßige Amplitude sowohl bei Haltung als auch bei Bewegung
4	Ausgeprägte Amplitude, beim Essen störend

22. Rigidität (Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden. Punkte jeweils für Nacken, rechte obere Extremität, linke obere Extremität, rechte untere Extremität, linke untere Extremität)

Punktzahl	Befund
0	Fehlt
1	Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen
2	Leicht bis mäßig
3	Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht
4	Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen

23. Fingerklopfen (Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger. Punkte jeweils für rechte und linke Hand.)

Punktzahl	Befund
0	Normal
1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
2	Mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
3	Stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
4	Kann die Aufgabe kaum ausführen

24. Handbewegungen (Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert. Punkte jeweils für rechte und linke Hand.)

Punktzahl	Befund
0	Normal
1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
2	Mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
3	Stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
4	Kann die Aufgabe kaum ausführen

25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände (Pronations-Supinations-Bewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude beider Hände gleichzeitig. Punkte für rechte und linke Hand.)

Punktzahl	Befund
0	Normal
1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
2	Mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung
3	Stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
4	Kann die Aufgabe kaum ausführen

26. Agilität der Beine (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. Punkte jeweils für das rechte und das linke Bein.)

Punktzahl	Befund
0	Normal
1	Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
2	Mäßig eingeschränkt; eindeutige und frühzeitige Ermüdung; Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
3	Stark eingeschränkt; verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
4	Kann die Aufgabe kaum ausführen

27. Aufstehen vom Stuhl (Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen.)

Punktzahl	Befund
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 mehrfach versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen
4	Kann ohne Hilfe nicht aufstehen

28. Haltung

Punktzahl	Befund
0	Normal aufrecht
1	Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte für einen 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

Punktzahl	Befund
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 (Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten, der mit geöffneten Augen und leicht auseinander stehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet.)

Punktzahl	Befund
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, das Gleichgewicht zu verlieren
4	Kann nicht ohne Unterstützung stehen

31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers (Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringer Bewegungsamplitude und allgemeiner Bewegungsarmut.)

Punktzahl	Befund
0	Keine
1	Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt, könnte bei manchen Menschen normal sein; möglicherweise herabgesetzte Amplitude
2	Leichte Verlangsamung oder Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind
3	Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude
4	Ausgeprägte Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude

6.5.3 MMST

Originalpublikation: Folstein et al. 1975¹²⁷

Skala 1: Orientierung (Pro richtige Antwort 1 Punkt)

Item	0 Punkte	1 Punkt
(1) Datum		
(2) Wochentag		
(3) Monat		
(4) Jahr		
(5) Jahreszeit		
(6) Bundesland		
(7) Land		
(8) Stadt		
(9) Klinik/Praxis/Altenheim		
(10) Stockwerk		

Skala 2: Merkfähigkeit (Begriffe langsam und deutlich vorsprechen, anschließend den Probanden/Patienten die Worte wiederholen lassen. Pro richtiges Wort beim ersten Durchgang 1 Punkt.)

Item	0 Punkte	1 Punkt
(11) „Auto“		
(12) „Blume“		
(13) „Kerze“		

Skala 3: Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit (Von 100 je 7 subtrahieren lassen (bis zu 5 Subtraktionen). Pro richtige Subtraktion 1 Punkt.)

Item	0 Punkte	1 Punkt
(14) „93“		
(15) „86“		
(16) „79“		
(17) „72“		
(18) „65“		

Skala 4: Erinnerungsfähigkeit (Den Probanden/Patienten nach den unter Skala 2 genannten Wörtern fragen. 1 Punkt je richtige Nennung.)

Item	0 Punkte	1 Punkt
(19) „Auto“		
(20) „Blume“		
(21) „Kerze“		

Skala 5: Sprache (1 Punkt für jede korrekte Antwort/Handlung.)

Item	0 Punkte	1 Punkt
(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		

6.5.4 PANDA

Originalpublikation: Kalbe et al. 2008¹³⁰

1. Paarassoziationslernen

Rohwert	Transformierter Punktwert laut Umrechnungstabelle
XX Punkte (von max. 12)	X Punkte (von max. 5)

Vorlesen	Abruf 1	Abruf 2	Abruf 3
Blatt - Frosch	Banane – (Anzug)	Feder – (Schal)	Sturm – (Ball)
Banane - Anzug	Blatt – (Frosch)	Banane – (Anzug)	Feder – (Schal)
Sturm - Ball	Feder – (Schal)	Sturm – (Ball)	Banane – (Anzug)
Feder - Schal	Sturm – (Ball)	Blatt – (Frosch)	Blatt – (Frosch)

1. Paarassoziationslernen			
Bis 59 Jahre		Ab 60 Jahre	
Rohwerte	Transformierte Punkte	Rohwerte	Transformierte Punkte
8 - 12	5	7-12	5
7	4	6	4
6	3	4-5	3
5	2	3	2
4	1	2	1
0-3	0	0-1	0

2. Wortflüssigkeit

Alternierend, z. B. Gemüse - Kleidungsstücke (Kartoffel - Hose - Lauch - Hemd etc.), Tiere - Möbelstücke (Hund - Tisch - Katze - Stuhl etc.)

Rohwert	Wechselfehler	Abzug	Transform. Punktwert lt. Umrechnungstabelle
XX korrekte Wörter	XX mal (von max. 12)	XX Punkte (von max. 2)	XX Punkte (von max. 7)

Abzug für Wechselfehler	
1 Fehler	Kein Abzug
2-3 Fehler	1 Punkt Abzug
Ab 4 Fehler	2 Punkte Abzug

2. Wortflüssigkeit			
Bis 59 Jahre		Ab 60 Jahre	
Rohwerte	Transformierte Punkte	Rohwerte	Transformierte Punkte
≥ 19	7	≥ 15	7
17-18	6	13-14	6
14-16	5	11-12	5
12-13	4	8-10	4
9-11	3	6-7	3
7-8	2	4-5	2
4-6	1	2-3	1
0-3	0	0-1	0

3. Räumliches Vorstellungsvermögen

Siehe Patientenbogen, bitte Blatt mittig falten und dem Patienten vorlegen.

Rohwert	Transformierter Punktwert lt. Umrechnungstabelle
X korrekte Reihen (von max. 3)	X Punkte (von max. 5)

3. Räumliches Vorstellungsvermögen			
Bis 59 Jahre		Ab 60 Jahre	
Rohwerte	Transformierte Punkte	Rohwerte	Transformierte Punkte
3	5	3	5
2	3	2	4
1	1	1	2
0	0	0	0

4. Arbeitsgedächtnis

Im Kopf nach Größe sortieren und mit der kleinsten beginnend aufzählen.

Rohwert	Transformierter Punktwert laut Umrechnungstabelle
XX längste Reihe (max. 6)	X Punkte (von max. 6)

Vorgabe	6-3	9-4-6	7-2-8-6	4-1-8-5-2	9-2-6-4-7-1
Korrekte Antwort	3-6	4-6-9	2-6-7-8	1-2-4-5-8	1-2-4-6-7-9
Vorgabe	8-4	1-7-3	3-1-9-4	7-9-6-3-5	7-3-8-5-4-2
Korrekte Antwort	4-8	1-3-7	1-3-4-9	3-5-6-7-9	2-3-4-5-7-8

4. Arbeitsgedächtnis			
Bis 59 Jahre		Ab 60 Jahre	
Rohwerte	Transformierte Punkte	Rohwerte	Transformierte Punkte
6	6	6	6
5	5	5	5
4	3	4	3
3	2	3	2
2	1	2	1
0	0	0	0

5. Verzögerte Abfrage

Rohwert	Transformierter Punktwert lt. Umrechnungstabelle
X Punkte (von max. 4)	X Punkte (von max. 7)

Banane – (Anzug)	Blatt – (Frosch)	Sturm – (Ball)	Feder – (Schal)
------------------	------------------	----------------	-----------------

5. Verzögerte Abfrage			
Bis 59 Jahre		Ab 60 Jahre	
Rohwerte	Transformierte Punkte	Rohwerte	Transformierte Punkte
4	7	4	7
3	4	3	6
2	3	2	5
1	2	1	3
0	0	0	0

PANDA Summe Punktwerte (lt. Umrechnungstabellen; Range 0-30)

Punktzahl	Interpretation
Bis 14 Punkte	Demenzielle Symptomatik wahrscheinlich
15-17 Punkte	Allenfalls leichte kognitive Dysfunktion
Ab 18 Punkte	Leistungen im Normbereich

6.5.5 MCST

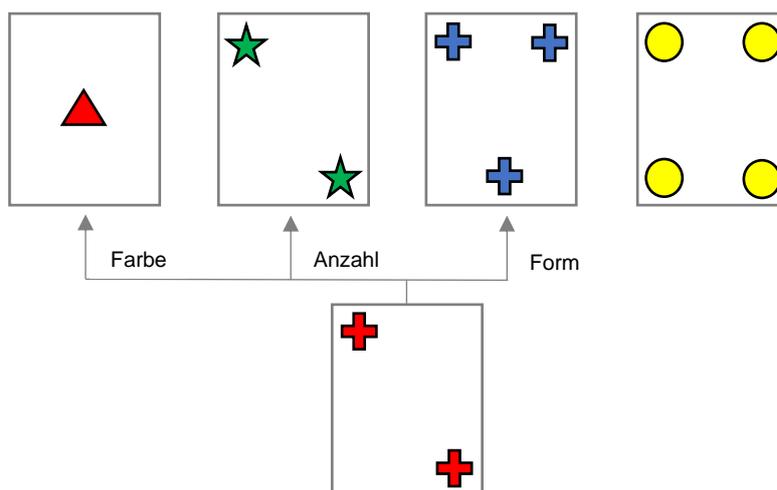
Publikation: Nelson et al.¹³⁷

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 virtuellen Kartenstapel zeigen) einer von diesen vier Karten zuzuordnen (zeige nach und nach jede der Stimuluskarten, 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 Karte 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?“

Schematische Darstellung des WCST:



6.5.6 CERAD Subtest BNT

Originalpublikation: Kaplan et al.¹⁷⁴

Instruktion: „Nun werde ich Ihnen einige Bilder zeigen. Bitte sagen Sie mir, wie diese Dinge heißen.“ (Notieren Sie alle Antworten wörtlich. Die maximale Bildarbidungsdauer beträgt 10 Sekunden.)

Häufigkeit	Bild	Antwort	Falsch	Richtig
HÄUFIG	Baum		0	1
	Bett		0	1
	Pfeife		0	1

	Blume	0	1
	Haus	0	1
MITTEL	Kanu	0	1
	Zahnbürste	0	1
	Vulkan	0	1
	Maske	0	1
	Kamel	0	1
SELTEN	Mundharmonika	0	1
	Zange	0	1
	Hängematte	0	1
	Trichter	0	1
	Dominosteine	0	1

Richtige Antworten	
HÄUFIG	XX
MITTEL	XX
SELTEN	XX
Total	XX

6.5.7 CERAD Subtest „Wortliste Lernen“

Instruktion: „Ich werde Ihnen zehn Wörter zeigen. Lesen Sie bitte jedes Wort laut vor, wenn ich es Ihnen zeige. Danach werde ich Sie bitten, diese zehn Wörter aus dem Gedächtnis abzurufen.“

Expositionszeit: je 1 Wort im Abstand von 2 Sekunden

Erinnerungszeit: maximal 90 Sekunden pro Durchgang

Kann nicht lesen	1. Durchgang	2. Durchgang	3. Durchgang
	Butter	Karte	Königin
	Arm	Hütte	Gras
	Strand	Butter	Arm
	Brief	Strand	Hütte
	Königin	Motor	Stange
	Hütte	Arm	Strand
	Stange	Königin	Butter
	Karte	Brief	Motor
	Gras	Stange	Karte
	Motor	Gras	Brief
Richtige	XX	XX	XX
Intrusionen	XX	XX	XX

6.5.8 CERAD Subtest „Figuren abzeichnen“

Figur	Kriterien	Falsch	Richtig
Figur 1: „Kreis“	a) geschlossener Kreis (Lücken ≤ 3 mm)	0	1
	b) annähernd kreisförmig	0	1
Figur 2: „Rhombus“	a) vier Seiten vorhanden	0	1
	b) geschlossene Linien (Lücken ≤ 3 mm)	0	1
	c) alle Seiten gleich lang	0	1
Figur 3: „Rechtecke“	a) beide Figuren haben vier Seiten	0	1
	b) überschneidende Rechtecke sehen dem Original ähnlich	0	1
Figur 4: „Würfel“	a) Figur ist dreidimensional	0	1
	b) Frontseite korrekt orientiert (egal ob links- oder rechtsorientiert)	0	1
	c) innere Linien sind korrekt gezeichnet	0	1
	d) die gegenüberliegenden Seiten sind parallel (innerhalb 10°)	0	1

	Richtige
Figur 1 („Kreis“)	X
Figur 2 („Rhombus“)	X
Figur 3 („Rechtecke“)	X
Figur 4 („Würfel“)	X
Total richtig:	XX

6.5.9 BTA

Originalpublikation: Schretlen¹³⁴

Beispiel einer Reihe: „5-K-7-H“

Korrekte Antwort beim ersten Teil: 2 (da zwei Zahlen vorkommen)

Korrekte Antwort beim zweiten Teil: ebenfalls 2 (da zwei Buchstaben vorkommen)

Literaturverzeichnis

1. Parkinson J. *An essay on the shaking palsy*. London: Sherwood, Neely and Jones; 1817.
2. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol*. 2006;59(4):591-596. doi:10.1002/ana.20834.
3. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591-1601. doi:10.1002/mds.26424.
4. Postuma RB, Berg D, Adler CH, et al. The new definition and diagnostic criteria of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2016;15(6):546-548. doi:10.1016/S1474-4422(16)00116-2.
5. 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. *Mov Disord*. 2008;23(1):101-106. doi:10.1002/mds.21813.
6. 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.
7. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2010;289(1-2):18-22. doi:10.1016/j.jns.2009.08.034.
8. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and Characteristics of Dementia in Parkinson's Disease: An 8-year prospective study. *Archives of Neurology*. 2003;60:387-392.
9. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008;23(6):837-844. doi:10.1002/mds.21956.
10. Leroi I, McDonald K, Pantula H, Harbisetar V. Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012;25(4):208-214. doi:10.1177/0891988712464823.
11. Schrag A, Hovris A, Morley D, Quinn N, Jahanshahi M. Caregiver-burden in parkinson's disease is closely associated with psychiatric symptoms, falls, and disability. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12(1):35-41. doi:10.1016/j.parkreldis.2005.06.011.
12. Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, et al. Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson's Disease: The ICICLE-PD Study. *Neurology*. 2014;82:308-316.

13. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord.* 2006;21(9):1343-1349. doi:10.1002/mds.20974.
14. Uribe C, Segura B, Baggio HC, et al. Patterns of cortical thinning in nondemented Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2016;31(5):699-708. doi:10.1002/mds.26590.
15. Prange S, Metereau E, Thobois S. Structural Imaging in Parkinson's Disease: New Developments. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(8):50. doi:10.1007/s11910-019-0964-5.
16. Mak E, Su L, Williams GB, O'Brien JT. Neuroimaging correlates of cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(8):862-870. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.05.013.
17. Lanskey JH, McColgan P, Schrag AE, et al. Can neuroimaging predict dementia in Parkinson's disease? *Brain.* 2018;141(9):2545-2560. doi:10.1093/brain/awy211.
18. Balzer-Geldsetzer M, Costa ASFBd, Kronenbürger M, et al. Parkinson's disease and dementia: a longitudinal study (DEMPARK). *Neuroepidemiology.* 2011;37(3-4):168-176. doi:10.1159/000331490.
19. Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology.* 2018;17(11):939-953. doi:10.1016/S1474-4422(18)30295-3.
20. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(10):718-779. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.08.008.
21. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology.* 2008;71:474-480.
22. Twelves D, Perkins KSM, Counsell C. Systematic Review of Incidence Studies of Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2003;18(1):19-31.
23. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 2007;68(5):384-386. doi:10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03.
24. Barone P, Aarsland D, Burn DJ, Emre M, Kulisevsky J, Weintraub D. Cognitive Impairment in Nondemented Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2011;26(14):2483-2495.
25. 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.

26. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006;5(1):75-86. doi:10.1016/S1474-4422(05)70285-4.
27. Fahn S. Parkinson's disease: 10 years of progress, 1997-2007. *Mov Disord*. 2010;25 Suppl 1:S2-14. doi:10.1002/mds.22796.
28. Tanner CM, Aston DA. Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Current Opinion in Neurology*. 2000;13:427-430.
29. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain*. 2013;136:2419-2431.
30. Lewandowsky M, ed. *Handbuch der Neurologie III: Paralysis agitans. I. Pathologische Anatomie*. Berlin: Springer; 1912.
31. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 2003;24:197-211.
32. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388:839-840.
33. Li J-Y, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med*. 2008;14(5):501-503. doi:10.1038/nm1746.
34. Del Tredici K, Braak H. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of α -synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016;42(1):33-50. doi:10.1111/nan.12298.
35. Xia R, Mao Z-H. Progression of motor symptoms in Parkinson's disease. *Neurosci Bull*. 2012;28(1):39-48. doi:10.1007/s12264-012-1050-z.
36. Todorova A, Jenner P, Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract Neurol*. 2014;14(5):310-322. doi:10.1136/practneurol-2013-000741.
37. Andrew J Lees, John Hardy, Tamas Revesz. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2009;373:2055-2066.
38. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic PD. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:745-752.
39. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-184. doi:10.1136/jnnp.55.3.181.
40. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57(8):1497-1499. doi:10.1212/wnl.57.8.1497.

41. Litvan I, MacEntyre A, Goetz CG, et al. Accuracy of the Clinical Diagnoses of Lewy Body Disease, Parkinson Disease and Dementia With Lewy Bodies: A Clinicopathologic Study. *Archives of Neurology*. 1998;55:969-978.
42. Adler CH, Beach TG, Hentz JG, et al. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: Clinicopathologic study. *Neurology*. 2014;83:406-412.
43. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. *Archives of Neurology*. 1999;56:33-39.
44. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, et al. SIC Task Force Appraisal of Clinical Diagnostic Criteria for Parkinsonian Disorders. *Mov Disord*. 2003;18(5):467-486.
45. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1600-1611. doi:10.1002/mds.26431.
46. Hagenah J, Seidel G. Parenchym-Ultraschall bei Parkinson-Syndromen. *Nervenarzt*. 2010;81(10):1189-1195. doi:10.1007/s00115-010-3025-5.
47. Doty RL. Olfaction in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:S225-S228. doi:10.1016/S1353-8020(08)70006-3.
48. Scherfler C, Schwarz J, Antonini A, et al. Role of DAT-SPECT in the Diagnostic Work Up of Parkinsonism. 2007;22(9):1229-1238.
49. Karow T, Lang-Roth R, eds. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 20th ed. Pulheim; 2012.
50. Timmermann L, Eggers C, Salimi Dafsari H, Pauls KAM, Barbe MT. Morbus Parkinson: Aktuelle Standards in Diagnostik und Therapie. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2012;80(10):560-569. doi:10.1055/s-0032-1312738.
51. Stayte S, Vissel B. Advances in non-dopaminergic treatments for Parkinson's disease. *Front Neurosci*. 2014;8:113. doi:10.3389/fnins.2014.00113.
52. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-442.
53. Driver JA, Kurth T, Buring JE, Gaziano JM, Logroscino G. Parkinson disease and risk of mortality: A prospective comorbidity-matched study. *Neurology*. 2008;70:1423-1430.
54. Diem-Zangerl A, Seppi K, Wenning GK, et al. Mortality in Parkinson's disease: a 20-year follow-up study. *Mov Disord*. 2009;24(6):819-825. doi:10.1002/mds.22414.
55. Ishihara LS, Cheesbrough A, Brayne C, Schrag A. Estimated life expectancy of Parkinson's patients compared with the UK population. *J Neurol*

- Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1304-1309.
doi:10.1136/jnnp.2006.100107.
56. Aarsland D. Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22 Suppl 1:S144-8.
doi:10.1016/j.parkreldis.2015.09.034.
57. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain*. 2010;133(Pt 6):1755-1762.
doi:10.1093/brain/awq059.
58. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(12):1689-707; quiz 1837. doi:10.1002/mds.21507.
59. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*. 2004;256:183-184.
60. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012;27(3):349-356. doi:10.1002/mds.24893.
61. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(10):1255-1263.
doi:10.1002/mds.20527.
62. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray CH, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson Disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010;75:1062-1069.
63. Hughes TA, Ross HF, Hons, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;54:1596-1602.
64. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1258-1264. doi:10.1136/jnnp-2013-305277.
65. Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*. 2004;127(3):550-560. doi:10.1093/brain/awh067.
66. Santangelo G, Vitale C, Picillo M, et al. Mild Cognitive Impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: A longitudinal prospective study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(10):1219-1226.
doi:10.1016/j.parkreldis.2015.08.024.
67. Pigott K, Rick J, Xie SX, et al. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology*. 2015;85:1276-1282.

68. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord.* 2006;21(9):1343-1349. doi:10.1002/mds.20974.
69. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain.* 2009;132(Pt 11):2958-2969. doi:10.1093/brain/awp245.
70. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain.* 2007;130(Pt 7):1787-1798. doi:10.1093/brain/awm111.
71. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis.* 2013;11(2):79-92. doi:10.1159/000341998.
72. Aarsland D, Muniz G, Matthews F. Nonlinear Decline of Mini-Mental State Examination in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2011;26(2):334-337. doi:10.1002/mds.23366.
73. Levy G. The Relationship of Parkinson Disease With Aging. *Archives of Neurology.* 2007;64(9):1242-1246.
74. Mata IF, Leverenz JB, Weintraub D, et al. APOE, MAPT, and SNCA genes and cognitive performance in Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014;71(11):1405-1412. doi:10.1001/jamaneurol.2014.1455.
75. Huang X, Chen PC, Poole C. APOE- ϵ 2 allele associated with higher prevalence of sporadic Parkinson disease. *Neurology.* 2004;62:2198-2202.
76. Davis MY, Johnson CO, Leverenz JB, et al. Association of GBA Mutations and the E326K Polymorphism With Motor and Cognitive Progression in Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 2016;73(10):1217-1224. doi:10.1001/jamaneurol.2016.2245.
77. Farrer M, Kachergus J, Forno L, et al. Comparison of kindreds with parkinsonism and α -synuclein genomic multiplications. *Ann Neurol.* 2004;55:174-179.
78. Yarnall AJ, Rochester L, Burn DJ. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Age Ageing.* 2013;42(5):567-576. doi:10.1093/ageing/afp085.
79. Mamikonyan E, Moberg PJ, Siderowf A, et al. Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(3):226-231. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.05.006.
80. Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov Disord.* 2003;18 Suppl 6:S63-71. doi:10.1002/mds.10565.
81. Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(5):634-650. doi:10.1002/mds.25857.

82. Horvath J, Herrmann FR, Burkhard PR, Bouras C, Kövari E. Neuropathology of dementia in a large cohort of patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(10):864-8; discussion 864. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.05.010.
83. Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard C. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: A prospective, community-based study. *Ann Neurol*. 2005;58(5):773-776. doi:10.1002/ana.20635.
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. Liu AKL, Chang RC-C, Pearce RKB, Gentleman SM. Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2015;129(4):527-540. doi:10.1007/s00401-015-1392-5.
86. Emre M. Treatment of dementia associated with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:S457-S461. doi:10.1016/S1353-8020(08)70049-X.
87. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for Dementia Associated with Parkinson's Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2004;351(24):2509-2518.
88. Dubois B, Tolosa E, Katzenschlager R, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord*. 2012;27(10):1230-1238. doi:10.1002/mds.25098.
89. Maidment ID, Fox C, Boustani M. A review of studies describing the use of acetyl cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease dementia. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111(6):403-409. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00516.x.
90. 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.
91. Mamikonyan E, Xie SX, Melvin E, Weintraub D. Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2015;30(7):912-918. doi:10.1002/mds.26236.
92. Hindle JV, Petrelli A, Clare L, Kalbe E. Nonpharmacological enhancement of cognitive function in Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord*. 2013;28(8):1034-1049. doi:10.1002/mds.25377.
93. David FJ, Robichaud JA, Leurgans SE, et al. Exercise improves cognition in Parkinson's disease: The PRET-PD randomized, clinical trial. *Mov Disord*. 2015;30(12):1657-1663. doi:10.1002/mds.26291.

94. Walton CC, Naismith SL, Lampit A, Mowszowski L, Lewis SJG. Cognitive Training in Parkinson's Disease. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017;31(3):207-216. doi:10.1177/1545968316680489.
95. Longmore DB. The principles of magnetic resonance. *British Medical Bulletin*. 1989;45(4):848-880.
96. Mahlkecht P, Hotter A, Hussl A, Esterhammer R, Schocke M, Seppi K. Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*. 2010;7(5):300-318. doi:10.1159/000314495.
97. Baudrexel S, Klein JC, Deichmann R, Hilker R. Innovative MRT-Verfahren bei idiopathischem Parkinson-Syndrom. *Nervenarzt*. 2010;81(10):1180-1188. doi:10.1007/s00115-010-3023-7.
98. Dickerson BC, Stoub TR, Shah RC, et al. Alzheimer-signature MRI biomarker predicts AD dementia in cognitively normal adults. *Neurology*. 2011;76:1395-1402.
99. Niels D Prins, Wiesje A van der Flier, Dirk L Knol, et al. The effect of galantamine on brain atrophy rate in subjects with mild cognitive impairment is modified by apolipoprotein E genotype: post-hoc analysis of data from a randomized controlled trial. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2014;6(47):1-9.
100. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*. 2004;127(Pt 4):791-800. doi:10.1093/brain/awh088.
101. 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;64:861-865.
102. Zarei M, Ibarretxe-Bilbao N, Compta Y, et al. Cortical thinning is associated with disease stages and dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):875-881. doi:10.1136/jnnp-2012-304126.
103. Camicioli R, Milar Moore M, Kinney A, Corbridge E, Glassberg K, Kaye JA. Parkinson's Disease Is Associated with Hippocampal Atrophy. *Mov Disord*. 2003;18(7):784-790.
104. 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.
105. 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.

106. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, O'Brien JT. Brain atrophy rates in Parkinson's disease with and without dementia using serial magnetic resonance imaging. *Mov Disord.* 2005;20(12):1571-1576. doi:10.1002/mds.20652.
107. Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, et al. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(2):188-194. doi:10.1136/jnnp-2011-300828.
108. Song SK, Lee JE, Park H-J, Sohn YH, Lee JD, Lee PH. The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. *Mov Disord.* 2011;26(2):289-296. doi:10.1002/mds.23477.
109. 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 Am J Neuroradiol.* 2014;35(12):2257-2264. doi:10.3174/ajnr.A4055.
110. 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.
111. Hattori T, Orimo S, Aoki S, et al. Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp.* 2012;33(3):727-739. doi:10.1002/hbm.21245.
112. Mak E, Zhou J, Tan LCS, Au WL, Sitoh YY, Kandiah N. Cognitive deficits in mild Parkinson's disease are associated with distinct areas of grey matter atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(5):576-580. doi:10.1136/jnnp-2013-305805.
113. Pereira JB, Ibarretxe-Bilbao N, Marti M-J, et al. Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson's disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness. *Hum Brain Mapp.* 2012;33(11):2521-2534. doi:10.1002/hbm.21378.
114. Pagonabarraga J, Corcuera-Solano I, Vives-Gilabert Y, et al. Pattern of regional cortical thinning associated with cognitive deterioration in Parkinson's disease. *PLoS ONE.* 2013;8(1):e54980. doi:10.1371/journal.pone.0054980.
115. Pereira JB, Svenningsson P, Weinberger DR, et al. Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson disease. 2014;(82):2017-2025.
116. Segura B, Baggio HC, Marti MJ, et al. Cortical thinning associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(12):1495-1503. doi:10.1002/mds.25982.

117. 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*. 2014;137(Pt 4):1120-1129. doi:10.1093/brain/awu036.
118. Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Segura B, et al. Progression of cortical thinning in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(14):1746-1753. doi:10.1002/mds.25240.
119. Mak E, Su L, Williams GB, et al. Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *Brain*. 2015;138(Pt 10):2974-2986. doi:10.1093/brain/awv211.
120. Foo H, Mak E, Yong TT, et al. Progression of subcortical atrophy in mild Parkinson's disease and its impact on cognition. *Eur J Neurol*. 2017;24(2):341-348. doi:10.1111/ene.13205.
121. Aybek S, Lazeyras F, Gronchi-Perrin A, Burkhard PR, Villemure J-G, Vingerhoets FJG. Hippocampal atrophy predicts conversion to dementia after STN-DBS in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(7):521-524. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.01.003.
122. 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(Pt 1):170-180. doi:10.1093/brain/awr277.
123. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2005;65:1863-1872.
124. Goetz CG. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Mov Disord*. 2003;18(7):738-750.
125. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129-2170. doi:10.1002/mds.22340.
126. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(15):2649-2653. doi:10.1002/mds.23429.
127. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12:189-198.
128. Lonie JA, Tierney KM, Ebmeier KP. Screening for mild cognitive impairment: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24(9):902-915. doi:10.1002/gps.2208.
129. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, et al. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(2):136-143. doi:10.1002/gps.1042.

130. Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, et al. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(2):93-101. doi:10.1016/j.parkreldis.2007.06.008.
131. Barth S, Schönknecht P, Pantel J, Schröder J. Neuropsychologische Profile in der Demenzdiagnostik: Eine Untersuchung mit der CERAD-NP-Testbatterie. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie.* 2005;73:568-576.
132. Wirtz MA, ed. *Dorsch - Lexikon der Psychologie.* 18th ed. Bern: Hofgrede Verlag; 2014.
133. <https://www.memoryclinic.ch/de/main-navigation/neuropsychologen/cerad-plus/auswertungprogramme/cerad-plus-online/>. Accessed August 27, 2019.
134. Schretlen D. *Brief Test of Attention professional manual.* Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources; 1997.
135. Spreen O, Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary.* New York: Oxford University Press; 1991.
136. Bäuml G, Stroop JR. *Farb-Wort-Interferenz-Test (FWIT) nach J. R. Stroop.* Göttingen: Hofgrede Verlag für Psychologie; 1985.
137. 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.
138. Heaton RK. *A Manual for the Wisconsin Card Sorting Test.* Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources; 1989.
139. 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. *Clin Neuropsychol.* 1999;13(3):328-347. doi:10.1076/clin.13.3.328.1745.
140. Kalbe E, Rehberg SP, Heber I, et al. Subtypes of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: evidence from the LANDSCAPE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(10):1099-1105. doi:10.1136/jnnp-2016-313838.
141. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage.* 2012;62(2):774-781. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.021.
142. Ségonne F, Dale AM, Busa E, et al. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage.* 2004;22(3):1060-1075. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.032.

143. Filoteo JV, Reed JD, Litvan I, Harrington DL. Volumetric correlates of cognitive functioning in nondemented patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(3):360-367. doi:10.1002/mds.25633.
144. Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex.* 2004;14(1):11-22. doi:10.1093/cercor/bhg087.
145. Tittgemeyer M, Cramon DY von. MRT-basierte Morphometrie Eine Bestandsaufnahme. *Nervenarzt.* 2004;75(12):1172-1178. doi:10.1007/s00115-004-1781-9.
146. Fischl B. Whole Brain Segmentation: Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain. *Neuron.* 2002;33:341-355.
147. Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-Subject Template Estimation for Unbiased Longitudinal Image Analysis. *Neuroimage.* 2012;61(4):1402-1418.
148. Reuter M. Highly Accurate Inverse Consistent Registration: A Robust Approach. *Neuroimage.* 2010;53(4):1181-1196.
149. Hagler jr. DJ, Saygin AP, Sereno MI. Smoothing and cluster thresholding for cortical surface-based group analysis of fMRI data. *Neuroimage.* 2006;33(4):1093-1103.
150. Evans JD. *Straightforward statistics for the behavioral sciences.* Pacific Grove: Brooks/Cole Pub. Co; 1996.
151. Uribe C, Segura B, Baggio HC, et al. Differential Progression of Regional Hippocampal Atrophy in Aging and Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:325. doi:10.3389/fnagi.2018.00325.
152. Kandiah N, Zainal NH, Narasimhalu K, et al. Hippocampal volume and white matter disease in the prediction of dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(11):1203-1208. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.08.024.
153. Churchyard A, Lees AJ. The relationship between dementia and direct involvement of the hippocampus and amygdala in Parkinson's disease. *Neurology.* 1997;49:1570-1576.
154. Flores-Cuadrado A, Ubeda-Bañon I, Saiz-Sanchez D, La Rosa-Prieto C de, Martinez-Marcos A. Hippocampal α -synuclein and interneurons in Parkinson's disease: Data from human and mouse models. *Mov Disord.* 2016;31(7):979-988. doi:10.1002/mds.26586.
155. Chung SJ, Shin J-H, Cho KH, et al. Subcortical shape analysis of progressive mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2017;32(10):1447-1456. doi:10.1002/mds.27106.
156. Halliday GM. Thalamic changes in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;24(15):152-155. doi:10.1002/mds.22747.

157. Rüb U, Del Tredici K, Schultz C, et al. Parkinson's disease: the thalamic components of the limbic loop are severely impaired by α -synuclein immunopositive inclusion body pathology. *Neurobiology of Aging*. 2002;23:245-254.
158. Aggleton JP, Pralus A, Nelson AJD, Hornberger M. Thalamic pathology and memory loss in early Alzheimer's disease: moving the focus from the medial temporal lobe to Papez circuit. *Brain*. 2016;139(Pt 7):1877-1890. doi:10.1093/brain/aww083.
159. Aggleton JP, O'Mara SM, Vann SD, Wright NF, Tsanov M, Erichsen JT. Hippocampal-anterior thalamic pathways for memory: uncovering a network of direct and indirect actions. *Eur J Neurosci*. 2010;31(12):2292-2307. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07251.x.
160. Truong L, Brooks D, Amaral F, Henderson JM, Halliday GM. Relative preservation of thalamic centromedian nucleus in parkinsonian patients with dystonia. *Mov Disord*. 2009;24(14):2128-2135. doi:10.1002/mds.22747.
161. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Stamelou M, Bhatia KP, Burn DJ. The expanding universe of disorders of the basal ganglia. *The Lancet*. 2014;384(9942):523-531. doi:10.1016/S0140-6736(13)62418-6.
162. Hünenli D, Emek-Savaş DD, Çavuşoğlu B, Dönmez Çolakoğlu B, Ada E, Yener GG. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with decreased P300 amplitude and reduced putamen volume. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(8):1208-1217. doi:10.1016/j.clinph.2019.04.314.
163. Gao Y, Nie K, Huang B, et al. Changes of brain structure in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment analyzed via VBM technology. *Neurosci Lett*. 2017;658:121-132. doi:10.1016/j.neulet.2017.08.028.
164. Parent A, Hazrati L-N. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research Reviews*. 1995;20:91-127.
165. Joel D, Weiner I. The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience*. 2000;96(3):451-474.
166. Haber SN, Fudge JL, McFarland NR. Striatonigrostriatal Pathways in Primates Form an Ascending Spiral from the Shell to the Dorsolateral Striatum. *The Journal of Neuroscience*. 2000;26(6):2369-2382.
167. Leh SE, Ptito A, Chakravarty MM, Strafella AP. Fronto-striatal connections in the human brain: a probabilistic diffusion tractography study. *Neurosci Lett*. 2007;419(2):113-118. doi:10.1016/j.neulet.2007.04.049.
168. Jokinen P, Brück A, Aalto S, Forsback S, Parkkola R, Rinne JO. Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate

- dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(2):88-93. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.03.005.
169. Jong LW de, Wang Y, White LR, Yu B, van Buchem MA, Launer LJ. Ventral striatal volume is associated with cognitive decline in older people: a population based MR-study. *Neurobiology of Aging.* 2012;33(2):424.e1-10. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.027.
170. Gorges M, Kunz MS, Müller H-P, et al. Longitudinal brain atrophy distribution in advanced Parkinson's disease: What makes the difference in "cognitive status" converters? *Hum Brain Mapp.* 2020;41(6):1416-1434. doi:10.1002/hbm.24884.
171. Dias V, Junn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease.* 2013;3(4):461-491. doi:10.3233/JPD-130230.
172. Acosta-Cabronero J, Cardenas-Blanco A, Betts MJ, et al. The whole-brain pattern of magnetic susceptibility perturbations in Parkinson's disease. *Brain.* 2017;140(1):118-131. doi:10.1093/brain/aww278.
173. Schrag A, Siddiqui UF, Anastasiou Z, Weintraub D, Schott JM. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a cohort study. *The Lancet Neurology.* 2017;16(1):66-75. doi:10.1016/S1474-4422(16)30328-3.
174. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S, Segal O. *Boston Naming Test.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1978.

Tabellarischer Lebenslauf

(zum Schutz persönlicher Daten hier nicht veröffentlicht)

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

Longitudinale strukturelle MRT zur Untersuchung der Hirnatrophie von Patienten mit Morbus Parkinson und kognitiver Beeinträchtigung

in der Klinik für Neurologie im Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie des Universitätsklinikum Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Herrn PD Dr. med. Simon Baudrexel mit Unterstützung durch Dr. med. 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)