UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Aus der Klinik für Neurologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Jens Minnerup

Zusammenhang von kognitiver Funktion und Struktur der grauen Hirnsubstanz bei der Parkinsonerkrankung

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Shalida Störmer (geb. Dreischmeier)
aus Hamburg

Lübeck 2025

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Norbert Brüggemann
Ko-Betreuer:	PD Dr. rer. nat. Marcus Heldmann
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Klaus Junghanns

Tag der mündlichen Prüfung: 06.10.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 07.10.2025

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis 5

Abbildungsverzeichnis 6

Abkürzungsverzeichnis 7

1 Einleitung 8

1.1 Die Parkinsonerkrankung 9

1.1.1 Klinische Merkmale 9

1.1.2 Kognitive Beeinträchtigung bei der Parkinsonerkrankung 11

1.1.3 Pathophysiologie 13

1.2 Strukturelle Bildgebung 16

1.2.1 Magnetresonanztomographie 16

1.2.2 Voxelbasierte Morphometrie 18

1.2.3 Oberflächenbasierte Morphometrie 19

1.2.4 Strukturelle Bildgebung bei der Parkinsonerkrankung 21

1.3 Ziele der vorliegenden Arbeit 23

2 Methoden 24

2.1 Stichprobe 24

2.2 Stichprobe der Subanalyse 25

2.3 Studienaufbau 28

2.3.1 Ablauf der Untersuchung 28

2.3.2 Erhebung demographischer und klinischer Daten 29

2.3.3 MRT-Untersuchung 30

2.3.4 Neuropsychologische Testung 30

2.3.4.1 Montreal Cognitive Assessment 31

2.3.4.2 Farbe-Wort-Interferenz-Test nach J. R. Stroop 31

2.3.4.3 Zahlenspanne-Test 33

2.3.4.4 California Verbal Learning Test 33

2.3.4.5 Trail Making Test A und B ... 35
2.3.4.6 Digit Ordering Test A ... 36
2.3.4.7 Regensburger Wortflüssigkeits-Test ... 36
2.3.4.8 Dateneingabe ... 37
2.4 Datenauswertung ... 38
2.4.1 Voxelbasierte Morphometrie ... 38
2.4.2 Oberflächenbasierte Morphometrie ... 39
2.4.3 Statistische Methoden ... 39
3 Ergebnisse ... 42
3.1 Stichprobeneigenschaften und neuropsychologische Testung ... 42
3.2 Stichprobeneigenschaften und neuropsychologische Testung der Subanalyse ... 44
3.3 Voxelbasierte Morphometrie ... 47
3.4 Voxelbasierte Morphometrie in den Subgruppen ... 48
3.5 Oberflächenbasierte Morphometrie ... 50
3.6 Oberflächenbasierte Morphometrie in den Subgruppen ... 51
3.7 Zusammenhang zwischen Morphometrie und kognitiven Funktionen ... 51
3.8 Zusammenhang zwischen Morphometrie und kognitiven Funktionen in den Subgruppen ... 55
4 Diskussion ... 67
4.1 Zusammensetzung der Stichproben ... 67
4.2 Voxelbasierte Morphometrie ... 68
4.3 Oberflächenbasierte Morphometrie ... 74
4.4 Einordnung in Bezug auf die vordefinierten Ziele ... 75
4.5 Ausblick ... 76
5 Zusammenfassung ... 79
Literaturverzeichnis ... 81
Danksagung ... 92
Publikationen ... 93

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1 Neuropsychologische Parameter zur Diagnose eines MCI nach MDS-Kriterien (Litvan et al., 2012) 27
Tabelle 2.2 Neuropsychologische Testbatterie 30
Tabelle 2.3 Übersicht Untertests RWT 37
Tabelle 2.4 Neuropsychologische Korrelationsparameter 41
Tabelle 3.1 Demographische und klinische Stichprobeneigenschaften 43
Tabelle 3.2 Ergebnisse der neuropsychologischen Testung 43
Tabelle 3.3 Demographische und klinische Stichprobeneigenschaften der Subanalyse 45
Tabelle 3.4 Demographische und klinische Eigenschaften der aus der Subanalyse ausgeschlossenen Probanden 45
Tabelle 3.5 Ergebnisse der neuropsychologischen Testung in der Subanalyse 46
Tabelle 3.6 VBM-Cluster mit signifikanten Gruppenunterschieden 48
Tabelle 3.7 VBM-Cluster mit signifikanten Gruppenunterschieden in der Subanalyse 50
Tabelle 3.8 Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Gyrus frontalis medius rechts 52
Tabelle 3.9 Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Vermis cerebelli Lobuli VIII/IX 53
Tabelle 3.10 Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Lobuli IV/V links 53
Tabelle 3.11 Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Lobulus cerebelli VIII links 55
Tabelle 3.12 Subanalyse - Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Gyrus frontalis medius rechts 56
Tabelle 3.13 Subanalyse - Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Gyrus precentralis rechts 57
Tabelle 3.14 Subanalyse - Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Gyrus precentralis/Gyrus frontalis medius links 58
Tabelle 3.15 Subanalyse - Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Lobuli VIII/IX Vermis cerebelli 60
Tabelle 3.16 Subanalyse - Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Lobuli IV/V links 61
Tabelle 3.17 Subanalyse - Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Crus I rechts 63
Tabelle 3.18 Subanalyse - Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Crus I links 64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Schematische Darstellung der Regelkreisläufe Basalganglien, Cerebellum und Kortex 15
Abbildung 1.2 Schematische Darstellung der T1-Relaxation 17
Abbildung 1.3 Schematische Darstellung der kortikalen Dicke 19
Abbildung 2.1 Beispielhafte Darstellung der Untertests FWL, FSB und INT des FWIT nach Bäumler (1985). 32
Abbildung 3.1 Ergebnisse der voxelbasierten Morphometrie 47
Abbildung 3.2 Ergebnisse der voxelbasierten Morphometrie der Subanalyse 49
Abbildung 3.3 Ergebnisse der oberflächenbasierten Morphometrie 51
Abbildung 3.4 Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters im Gyrus frontalis medius rechts sowie dem MoCA-Gesamtscore 52
Abbildung 3.5 Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters der Lobuli cerebelli IV/V links rechts sowie dem Untertest S-Wörter des RWT 54
Abbildung 3.6 Subanalyse - Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters im Gyrus frontalis medius rechts sowie dem MoCA-Gesamtscore 56
Abbildung 3.7 Subanalyse - Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters im Gyrus precentralis rechts sowie dem Test Zahlenspanne vorwärts 58
Abbildung 3.8 Subanalyse - Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters im Gyrus frontalis medius/Gyrus precentralis links sowie dem MoCA-Gesamtscore 59
Abbildung 3.9 Subanalyse - Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters im Gyrus frontalis medius/Gyrus precentralis links sowie der Lernsumme der DG 1 bis 5 des CVLT 60
Abbildung 3.10 Subanalyse - Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters der Lobuli cerebelli IV/V links sowie dem Untertest „S-Wörter“ des RWT 62
Abbildung 3.11 Subanalyse - Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters der Lobuli cerebelli IV/V links sowie der Lernsumme der DG 1 bis 5 des CVLT 62
Abbildung 3.12 Subanalyse - Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters im Crus I des Cerebellums rechts sowie der Lernsumme der DG 1 bis 5 des CVLT 64
Abbildung 3.13 Subanalyse - Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters im Crus I des Cerebellums links sowie der Lernsumme der DG 1 bis 5 des CVLT 65
Abbildung 3.14 Subanalyse - Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters im Crus I des Cerebellums links sowie dem Untertest „Tiere“ des RWT 66

Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	*Analysis of Covariance* (Kovarianzanalyse)
BDI-II	Beck Depressions-Inventar II
BSI	*Brief Symptom Inventory*
CVLT	*California Verbal Learning Test*
DEX	*Dysexecutive Questionnaire*
DOT-A	*Digit Ordering Test A*
DG	Durchgang
FDR	*False discovery rate*
FFE	*Fast field echo*
FOV	*Field of view*
FWE	*Familywise error*
FWIT	Farbe-Wort-Interferenztest
FWL	Farbwörter lesen
FSB	Farbstriche benennen
INT	Interferenz
MCI	*Mild Cognitive Impairment* (leichte kognitive Störung)
MDS	*Movement Disorder Society*
MRT	Magnetresonanztomographie
MoCA	*Montreal Cognitive Assessment*
PE	Parkinsonerkrankung
REM	*Rapid Eye Movement*
RWT	Regensburger Wortflüssigkeits-Test
SBM	*Surface-based Morphometry* (Oberflächenbasierte Morphometrie)
SD	Standardabweichung
TE	Echozeit
TMT	*Trail Making Test*
TR	Repetitionszeit
UPDRS	*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*
VBM	Voxelbasierte Morphometrie
VFW	Verzögerte freie Wiedergabe
WA	Wiedergabe mit Abrufhilfe
ZS	Zahlenspanne-Test

1 Einleitung

Die Parkinsonerkrankung ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung, die durch einen progressiven Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist und für die eine Zunahme der Inzidenz und Prävalenz verzeichnet wird. Ursächlich werden neben der Alterung der Gesellschaft diverse Umwelteinflüsse diskutiert (Ascherio & Schwarzschild, 2016, Dorsey et al., 2018). Während in der Vergangenheit vor allem die von James Parkinson 1818 beschriebenen motorischen Symptome im Vordergrund standen, gewinnen die nicht-motorischen Beeinträchtigungen zunehmend an Bedeutung. Die häufig vorkommende Abnahme der kognitiven Fähigkeiten ist hierbei besonders bedeutsam, da diese einen großen Einfluss auf die Fähigkeit zur Bewältigung des Alltags und die Lebensqualität hat (Kasten et al., 2013). Eine kurative Therapie existiert aktuell nicht, die medikamentöse symptomatische Therapie basiert vor allem auf dem Ausgleich eines Dopaminmangels, der durch den pathognomischen Untergang der dopaminergen Zellen in der Substantia nigra hervorgerufen wird (Jankovic, 2008). Unterstützende therapeutische Maßnahmen umfassen physio- und ergotherapeutische sowie neuropsychologische Übungen, die bei konsequenter Durchführung die Lebensqualität maßgeblich positiv beeinflussen können (Uitti, 2012). Damit betroffene Personen früh von diesen Therapien profitieren können, sind sensitive Diagnoseverfahren wünschenswert. Noch immer wird die Diagnose der Parkinsonerkrankung vor allem klinisch gestellt, die zugrunde liegende Pathologie bleibt insbesondere in Hinblick auf die nicht-motorischen Symptome bisher nicht gänzlich verstanden. Moderne Bildgebungsmethoden bieten einen Ansatz, nicht-invasiv Veränderungen im Rahmen der Parkinsonerkrankung zu erfassen. Methoden wie die voxel- und oberflächenbasierte Morphometrie sind in der wissenschaftlichen Forschung weit verbreitet und bieten die Möglichkeit, das Gehirn auf strukturelle Veränderungen zu untersuchen (Gaser, 2005). In der vorliegenden Arbeit sollen diese Methoden verwendet werden, um Veränderungen in der zerebralen grauen Substanz bei der Parkinsonerkrankung zu evaluieren. Diese strukturellen Veränderungen werden im Weiteren auf einen Zusammenhang mit einer Veränderung der kognitiven Funktion geprüft. In einer Subanalyse sollen zudem Studienteilnehmende untersucht werden, bei denen bisher noch keine manifeste kognitive Beeinträchtigung vorliegt. Die Ergebnisse dieser Studie können zu einem besseren Verständnis der Pathogenese der Parkinsonerkrankung und somit zur weiteren Evaluation geeigneter Diagnosemethoden und therapeutischer Ansätze beitragen.

1.1 Die Parkinsonerkrankung

Das Parkinson-Syndrom wird durch die drei Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor und Tremor definiert (Postuma et al., 2015). Die Parkinsonerkrankung (PE) ist hierbei von sekundären Parkinson-Syndromen und Parkinson-Syndromen im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen abzugrenzen (Ceballos-Baumann, 2020). Die PE gilt als die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer-Demenz (Ascherio & Schwarzschild, 2016). Die Inzidenz der PE beläuft sich in Industrienationen auf 14 pro 100.000 Einwohner und Einwohnerinnen im Jahr, bei Betrachtung der Altersgruppe über 65 Jahre steigt die Inzidenz auf 160 pro 100.000 Einwohner und Einwohnerinnen pro Jahr (Ascherio & Schwarzschild, 2016). Die Prävalenz wird in Nordamerika und Europa auf 100 bis 200 pro 100.000 Einwohner und Einwohnerinnen geschätzt, wobei auch hier bei der Betrachtung der Altersgruppe über 50 Jahre ein nahezu exponentieller Anstieg beobachtet werden kann (Kasten et al., 2007). Bis zum Jahr 2040 wird ein weltweiter Anstieg der Prävalenz Personen mit einer PE über 65 Jahre auf insgesamt 22 Millionen erwartet (Dorsey et al., 2018). Männer sind häufiger von der PE betroffen als Frauen, so ist das relative Risiko für Männer eine PE zu entwickeln 1,5fach höher (Wooten et al., 2004). Noch immer ist die Ätiologie der PE nicht vollständig geklärt. Es wird eine multifaktorielle Genese angenommen, ein höheres Lebensalter gilt als Hauptrisikofaktor bei insgesamt alternder Bevölkerung (Ascherio & Schwarzschild, 2016, Dorsey et al., 2018). Es werden zudem Umwelteinflüsse wie Pestizide, Lösungsmittel und Schwermetalle als Begleiterscheinungen der Industrialisierung sowie ein abnehmender Nikotinkonsum diskutiert (Dorsey et al., 2018). Ebenfalls gelten immunologische Faktoren als Gegenstand der Forschung (Franke, 2019). In den vergangenen Jahren wurden darüber hinaus vermehrt genetische Varianten bestimmt, die als ursächlich oder als Risikofaktor für die PE gelten (Prasuhn & Brüggemann, 2021).

1.1.1 Klinische Merkmale

Die Diagnose einer PE wird vor allem klinisch anhand der Anamnese und körperlichen Untersuchung gestellt, wobei als Hauptkriterium das Vorliegen einer Bradykinese in Kombination mit einem Rigor oder Tremor gilt (Bloem et al., 2021). Kennzeichnend für eine PE ist das initial asymmetrische Auftreten der Symptomatik sowie ein gutes Ansprechen auf die Medikation mit Levodopa (Kehagia et al., 2010).

Die Bradykinese wird als eine allgemeine Verlangsamung der Bewegung mit Abnahme der Bewegungsamplitude definiert (Postuma et al., 2015). Klinisch zeigen die Betroffenen eine verminderte Gestik und Körpersprache, eine Hypomimie und Hypophonie sowie eine Beeinträchtigung des Gangbildes mit herabgesetztem Mitschwingen der Arme (Jankovic, 2008). Als Rigor wird die unwillkürliche Tonuserhöhung der Muskulatur bezeichnet, die sich bei passiver Bewegung der Gelenke in gleichbleibender Geschwindigkeit zeigt (Postuma et al., 2015). Der Begriff Tremor beschreibt das unwillkürliche Zittern eines Körperteils. Der Tremor der PE tritt mit einer Frequenz von 4-6 Hertz in Ruhe auf und wird durch zielgerichtete Bewegungen abgeschwächt (Postuma et al. 2015). Störungen reflektorischer Ausgleichsbewegungen werden als posturale Instabilität bezeichnet und treten typischerweise erst in späteren Stadien der Erkrankung auf. Es besteht eine erhöhte Sturzgefahr, da nicht adäquat auf eine Verlagerung des Körperschwerpunkts reagiert werden kann (Jankovic, 2008).
Die Ausprägung der jeweiligen Symptome variiert und ist individuell. Eine klinische Einteilung in Subtypen kann sinnvoll sein, um den weiteren Verlauf sowie die Prognose abzuschätzen und um in der Zukunft personalisierte Behandlungsmöglichkeiten zu bieten (Bloem et al., 2021).

Die PE umfasst neben den motorischen Symptomen auch eine Vielzahl nicht-motorischer Symptome. Hierzu zählen vor allem psychiatrische Beeinträchtigungen, autonome und sensorische Dysfunktionen sowie Störungen der Kognition und des Schlafes (Bloem et al., 2021). Während die motorischen Symptome typischerweise mit einer bereits fortgeschrittenen Neurodegeneration einhergehen, können die nicht-motorischen Symptome bereits deutlich früher auftreten (Berg et al., 2021). Häufig fallen Symptome wie ein beeinträchtigter Geruchssinn, eine Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlaf-Verhaltensstörung, Fatigue oder Depressionen in diese Prodromalphase (Berg et al., 2021).
Die für die PE beschriebenen nicht-motorischen Symptome können auch im Rahmen des normalen Alterungsprozesses auftreten, wenngleich bei Personen mit einer fortgeschritteneren PE eine höhere Anzahl verschiedener nicht-motorischer Symptome sowie ein höherer Schweregrad dieser beobachtet werden konnte (Pfeiffer, 2016). Depressionen, Apathie und Angststörungen sind Beispiele für psychiatrische Beeinträchtigungen, die vermehrt mit einer PE einhergehen (Pfeiffer, 2016). Zu den häufigsten autonomen Störungen zählen die orthostatische Hypotension, die sexuelle Dysfunktion, Obstipationen und Blasenfunktionsstörungen sowie eine gestörte Regulation

der Schweißdrüsen (Chen et al., 2020). In Bezug auf sensorische Symptome berichten betroffene Personen vor allem von Schmerz in verschiedenen Facetten sowie von olfaktorischen und visuellen Störungen (Pfeiffer, 2016). Da in der vorliegenden Arbeit der Fokus auf die kognitiven Beeinträchtigungen im Rahmen der PE gelegt wird, werden diese im Folgenden gesondert betrachtet.

1.1.2 Kognitive Beeinträchtigung bei der Parkinsonerkrankung

Die Beeinträchtigung der Kognition gehört zu den häufigsten nicht-motorischen Symptomen der PE und führt vielfach zu einer verminderten Lebensqualität der Betroffenen (Reginold et al., 2013). Die Prävalenz von objektivierbaren, mindestens leichten kognitiven Störungen bei Personen mit einer PE wird auf bis zu 40 Prozent geschätzt (Baiano et al., 2020). Defizite können früh im Krankheitsverlauf auftreten, bereits bei Diagnosestellung zeigen etwa 20 bis 25 Prozent der betroffenen Personen kognitive Auffälligkeiten (Muslimovic et al., 2005). Analog zur progressiven motorischen Symptomatik der PE kann bei etwa 80 Prozent der Personen mit einer PE nach einem 20-jährigen Krankheitsverlauf das Auftreten einer manifesten Demenz beobachtet werden (Hely et al., 2008).

Während der Begriff „Parkinson-Demenz“ das dementielle Syndrom im Rahmen der PE beschreibt, rückte in den letzten Jahren vermehrt das Konzept des „*Mild Cognitive Impairment*“ (MCI, „leichte kognitive Störung“) in den Vordergrund (Litvan et al., 2012). Das MCI wurde zunächst vor allem im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung als eine Zwischenstufe beschrieben, in der die kognitiven Leistungen subjektiv beeinträchtigt und objektiv gegenüber der Altersnorm vermindert sind, aber die Kriterien einer Demenz nicht erfüllt werden (R. C. Petersen, 2004). Um zu einem Konsens bezüglich der Begrifflichkeit des MCI im Rahmen der PE zu kommen, veröffentlichte eine Arbeitsgruppe der *Movement Disorder Society* (MDS) 2012 Diagnosekriterien für das MCI im Rahmen der PE (Litvan et al., 2012). Demzufolge muss neben einer gesicherten PE-Diagnose zum einen eine subjektive Beeinträchtigung der Kognition vorliegen, die nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen ist und die von der betroffenen Person selbst, einer Bezugsperson oder dem behandelnden Kliniker berichtet wird (Litvan et al., 2012). Zum anderen müssen testpsychologisch objektivierbare Defizite in einer oder in mehreren kognitiven Domänen vorliegen, ohne dass die betroffene Person in seinem Alltag und seiner Unabhängigkeit wesentlich eingeschränkt wird (Litvan et al., 2012). Im Rahmen der PE werden hierbei vor

allem die kognitiven Funktionsdomänen Exekutive, Aufmerksamkeit, Sprache, Gedächtnis und Visuokonstruktion als relevant erachtet (Litvan et al., 2012). Die Exekutive gilt als die am häufigsten beeinträchtigte Domäne bei Patienten mit einer PE, wenngleich einige Studien eine ähnlich häufige Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung postulieren (Fang et al., 2020).

Der Begriff Exekutivfunktionen beschreibt ein heterogenes Konstrukt, welches sehr unterschiedliche kognitive Funktionen umfasst (Müller et al., 2006). Allgemein werden mit diesem Begriff Fähigkeiten erfasst, die für die Kontrolle und Regulierung des eigenen Verhaltens erforderlich sind (Dirnberger & Jahanshahi, 2013). Im Rahmen der PE wurden vor allem Defizite in den Bereichen Planung, Inhibition und Konfliktlösung, Entscheidungsfindung sowie zielgerichtete Durchführung beobachtet. Ebenso zeigt sich die Bewältigung von parallel ablaufenden Prozessen oder von einem Aufgabenwechsel erschwert (Dirnberger & Jahanshahi, 2013).

Die Aufmerksamkeit wird vor allem durch die Begriffe Selektivität und Intensität beschrieben, wobei die Selektivität die Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf externe oder interne Reize beschreibt und die Intensität über die Dauer und Stärke der jeweiligen Aufmerksamkeitsprozesse definiert wird (van Zomeren & Brouwer, 1994). Ergänzt wird das Konstrukt durch die sogenannte exekutive Aufmerksamkeit, welche die Steuerung der Selektion umschreibt und somit die Aufrechterhaltung oder Anpassung der gerichteten Aufmerksamkeit bei Störreizen erlaubt (Kane & Engle, 2002). Personen mit einer PE ohne Demenz weisen vor allem Defizite in Bezug auf die exekutive Aufmerksamkeit auf, so zeigten sich vor allem verringerte Leistungen bei Aufgaben, die eine zügig wechselnde Ausrichtung der Aufmerksamkeit benötigten (Dujardin et al., 2013). Mit Fortschreiten der Erkrankung zur Parkinson-Demenz konnte eine verstärkte Fluktuation und eine Minderung der Aufmerksamkeitsleistung beobachtet werden (Ballard et al., 2002).

Die Produktion von Sprache unterliegt komplexen Prozessen, die sowohl von der Motorik als auch von der Kognition abhängig sind. So ist die Abnahme von Geschwindigkeit und Lautstärke in der Sprachproduktion auf eine Bradykinese und Rigidität der Muskulatur des Stimmapparates zurückzuführen (Smith & Caplan, 2018). Kognitive Fähigkeiten, die für den Satzbau und das Verständnis komplexer Sätze erforderlich sind, können bereits früh im

Krankheitsverlauf beeinträchtigt sein und werden als Marker für das allgemeine kognitive Funktionsniveau diskutiert (Auclair-Ouellet et al., 2017).

Zu den Gedächtnisleistungen zählen unter anderem Prozesse der Verarbeitung und Einspeicherung von Informationen sowie deren Abruf und Anwendung. Charakteristisch für die PE sind hierbei vor allem Störungen im Abruf von Informationen, die Behaltensleistungen selbst zeigen sich zunächst wenig beeinträchtigt (Niemann et al., 2008).

Die Beeinträchtigung der visuospatialen Fähigkeiten kann früh im Krankheitsverlauf auftreten und bezieht sich im Rahmen der PE auf Leistungen wie die visuell-räumliche Wahrnehmung, Orientierung und Konstruktion (Emre et al., 2007).

Verschiedene therapeutische Ansätze wurden evaluiert, um der progressiven Abnahme der Kognitionsleistung entgegenzuwirken. Für den Acetylcholinesterasehemmer Rivastigmin sowie für körperliches und kognitives Training konnte ein positiver Einfluss beobachtet werden, wenngleich diese Maßnahmen das Eintreten einer manifesten Demenz nicht nachweislich verzögern oder gar verhindern (Aarsland et al., 2017, Johansson et al., 2022).

1.1.3 Pathophysiologie

Die PE ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung, für die histopathologisch die Kombination aus dem Untergang der dopaminergen Zellen in der Pars compacta der Substantia nigra und dem vermehrten Auftreten von Lewy-Körperchen pathognomonisch ist (Kalia & Lang, 2015). Lewy-Körperchen sind Proteinaggregate, die hauptsächlich unlösliches, fehlgefaltetes α-Synuklein enthalten und sowohl im Zytosol der Nervenzellen auftreten als auch als Lewy-Neuriten in den Nervenzellfortsätzen zu finden sind (Spillantini et al., 1997).

Für die α-Synukleinopathie konnte durch Braak et al. (2002) eine stadienhafte Ausbreitung nachgewiesen werden, die nur geringen interindividuellen Unterschieden unterliegt. Demzufolge beginnt die Aggregation der Lewy-Körperchen in den Nervenzellen des Bulbus olfactorius sowie in den Zellen des dorsalen, motorischen Vaguskerns, wobei letzterer als Ausgangspunkt für die weitere Ausbreitung der α-Synukleinopathie gilt (Braak et al., 2002). Es wird eine Ausbreitungsrichtung von caudal nach rostral angenommen, in Stadium 2

erstreckt sich das betroffene Areal über die caudalen Anteile der Raphe-Kerne der Formatio reticularis und den Locus coeruleus (Braak et al., 2002). Während ab dem 3. Stadium die Beeinträchtigung der Substantia nigra Pars compacta beginnt, lassen sich ab Stadium 4 Lewy-Körperchen temporal im Mesokortex finden (Braak et al., 2002). Die Stadien 5 und 6 sind von einer Ausbreitung der α-Synukleinopathie im Neokortex geprägt, wobei die prämotorischen und motorischen Funktionsbereiche als letztes betroffen sind (Braak et al., 2002).

Der Ausgangspunkt der α-Synukleinopathie ist noch immer Gegenstand der Forschung. So konnte anhand von Bildgebungs- und Tiermodell-Studien ein Ausbreitungsmuster gemäß dem Braak-Stadienmodell mit Beginn im enterischen und peripheren autonomen Nervensystem gezeigt werden (Kim et al., 2019). Gleichzeitig ergaben sich für einige Kohorten erste Veränderungen im zentralen Nervensystem, sodass insgesamt eine Einteilung in Subtypen diskutiert wird (Borghammer & Van Den Berge, 2019). Auch der Ausbreitungsmechanismus des α-Synukleins ist bisher nicht gänzlich geklärt, so wird eine prionähnliche Transmission von Zelle zu Zelle vermutet (Masuda-Suzukake et al., 2013), wobei die α-Synukleinopathie nur in spezifischen betroffenen Regionen zum anschließenden Zelluntergang führt (McCann et al., 2016). Assoziationen mit mitochondrialen und lysosomalen Dysfunktionen werden hinsichtlich des Zelluntergangs diskutiert (McCann et al., 2016).

Klassischerweise werden die Stadien 1 und 2 nach Braak mit der prämotorischen Phase, die Stadien 3 und 4 mit dem Beginn der motorischen Symptomatik und die Stadien 5 und 6 mit dem klinischen Vollbild der PE in Verbindung gebracht (Kalia & Lang, 2015). Während die charakteristische motorische Symptomatik vor allem auf den Untergang der dopaminergen Zellen der Substantia nigra zurückzuführen ist, wird die Abnahme der kognitiven Funktion mit dem vermehrten Auftreten der α-Synukleinopathie im Neokortex assoziiert (Irwin et al., 2012). Darüber hinaus können weitere Substrate wie β-Amyloid-Plaques oder das pathologische intrazelluläre Tau-Protein einen negativen Einfluss auf die kognitive Leistung haben (Irwin et al., 2012). Der Befall des Neokortex mit pathologischem α-Synuklein konnte nach einer Erkrankungsdauer von durchschnittlich 18 Jahren beobachtet werden (Halliday et al., 2008), obwohl diese Zeitspanne interindividuell sehr unterschiedlich ausfallen kann. Auf Transmitterebene spielt in Bezug auf die Kognition der Dopaminmangel im frontostriatalen Regelkreislauf eine Schlüsselrolle, wobei auch für die Neurotransmitter

Noradrenalin, Serotonin und Acetylcholin ein Einfluss nachgewiesen wurde (Halliday et al., 2014). Hierbei wird vor allem dem neuromelaninhaltigen Locus coeruleus im Bereich des tegmentum pontis im Hirnstamm eine besondere Bedeutung beigemessen. Der Locus coeruleus enthält den Großteil der noradrenergen Zellen des zentralen Nervensystems und hat zahlreiche Projektionsfasern in Bereiche des Groß- und Kleinhirns sowie des Rückenmarks (Bari et al., 2020). Ein Untergang dieser Zellen konnte in verschiedenen Studien mit einer Beeinträchtigung der kognitiven Funktion in Zusammenhang gebracht werden (Prasuhn et al., 2021, Ye et al., 2022).

Mit der Entdeckung disynaptischer Verbindungen zwischen dem Striatum und dem Nucleus dentatus des Cerebellums über den Thalamus rückte das Kleinhirn als weitere Einflussgröße auf die motorische und nicht-motorische Symptomatik der PE in den Vordergrund (Hoshi et al., 2005). Ähnliche Verbindungen über pontine Nuclei konnten zwischen dem Nucleus subthalamicus und dem cerebellären Kortex nachgewiesen werden (Bostan et al., 2010). Abbildung 1.1 zeigt die vereinfachte schematische Darstellung der im Rahmen der PE relevanten Regelkreisläufe.

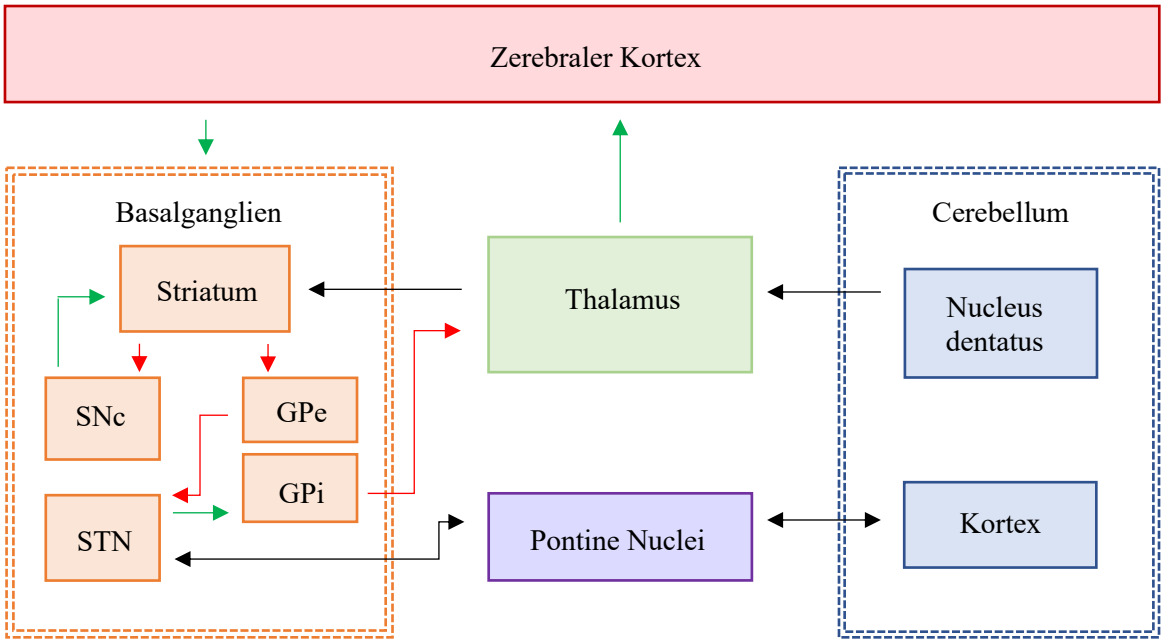

Abbildung 1.1 Schematische Darstellung der Regelkreisläufe Basalganglien, Cerebellum und Kortex
SNc: Substantia nigra Pars compacta, STN: Nucleus subthalamicus, GPe/i: Globus pallidus externus/internus. Die roten Pfeile zeigen inhibitorische Pfade, die grünen Pfeile zeigen exzitatorische Pfade.
Die Abbildung wurde von der Verfasserin dieser Arbeit in Anlehnung an die Arbeiten von Franke (2019), Hoshi et al. (2005) und Bostan et al. (2010) erstellt.

1.2 Strukturelle Bildgebung

Moderne Bildgebungsmethoden bieten die Möglichkeit, das Gehirn nicht invasiv und in vivo zu untersuchen. Hierbei dienen nach den S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2016) strukturelle Bildgebungsverfahren im klinischen Alltag primär dem Ausschluss sekundärer und atypischer Parkinson-Syndrome, da die PE keine oder nur sehr unspezifische Veränderungen aufweist. Morphometrische Analysemethoden sind in den Neurowissenschaften weit verbreitet und bieten die Möglichkeit, physiologische und pathologische Veränderungen der Hirnstruktur zu detektieren. Sie bieten somit unter anderem die Möglichkeit, zum Verständnis der Krankheitsentstehung und -entwicklung beizutragen (Xu et al., 2020) und diagnostische Marker zu identifizieren (Zheng et al., 2019). Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Methoden sind die voxelbasierte Morphometrie (VBM) und die oberflächenbasierte Morphometrie (*Surface-based Morphometry,* SBM). Im Folgenden werden diese im Detail betrachtet.

1.2.1 Magnetresonanztomographie

Die Voraussetzung zur Durchführung der VBM oder SBM ist die Akquirierung von dreidimensionalen T_1-gewichteten Bilddatensätzen mittels Magnetresonanztomographie (MRT). Die MRT ermöglicht die Darstellung zerebraler Strukturen in hoher räumlicher Auflösung und unter Verzicht auf ionisierende Strahlen, sodass sich diese Methode als Standardwerkzeug im klinischen Alltag sowie in der wissenschaftlichen Forschung etabliert hat (Gaser, 2005). Es wird sich die physikalische Eigenschaft des Eigendrehimpulses, auch Kernspin genannt, von Atomkernen mit ungerader Zahl an Neutronen und Protonen zunutze gemacht (Gaser, 2005). Das Wasserstoffatom ist aufgrund seiner Häufigkeit im menschlichen Organismus mit seinem einzelnen Proton von vorrangiger Bedeutung. Durch die Drehung des Atoms um die eigene Längsachse wird ein magnetisches Wirbelfeld erzeugt (Stöcker & Shah, 2013). Wirkt das Magnetfeld des Kernspintomographen von außen auf das Wirbelfeld des Atoms, führt dies zu einer kreiselförmigen Rotation um die Achse der Magnetfeldrichtung, wobei die Atome sich nach Ausrichtung aller Spins im thermischen Gleichgewicht befinden und keinen weiteren Wechselwirkungen ausgesetzt sind. Die Frequenz ω dieser Präzession kann mittels Lamor-Gleichung beschrieben werden (Stöcker & Shah, 2013):

$$\omega = B_0 * \gamma$$

B_0 beschreibt hierbei die Magnetfeldstärke und γ das gyromagnetische Verhältnis, wobei letzteres für die Art des Atomkerns spezifisch ist. Da die Frequenz und somit auch die Signalintensität mit der Magnetfeldstärke zunimmt, erwiesen sich Kernspintomographen mit größeren Feldstärken (z.B. 3 Tesla) als vorteilhaft, um geringe Signalunterschiede zu detektieren (Stöcker & Shah, 2013). Für die Bilderzeugung müssen die Atome aus ihrer Gleichgewichtslage ausgelenkt werden, da die messbaren Signale bei der Rückkehr in ebendiese Gleichgewichtslage abgegeben werden (Gaser, 2005). Durch einen Hochfrequenzimpuls in der Präzessionsfrequenz kippt die longitudinale Magnetisierung M_z in die XY-Ebene, sodass die transversale Magnetisierung M_{xy} entsteht. Das Kreisen von M_{xy} erzeugt in der Empfangsspule des Kernspintomographen das MR-Signal. Die Rückkehr in die Gleichgewichtslage der Atome erfolgt durch die Spin-Gitter- sowie die Spin-Spin-Wechselwirkungen. Die Spin-Gitter-Wechselwirkung beschreibt die Abgabe von Energie an die Umgebung, sodass die Magnetisierung M_{xy} zurück in die ursprüngliche Z-Richtung kippt und der Ausgangszustand M_z wieder hergestellt wird (Abbildung 1.2). Die hierfür benötigte Zeit wird als T_1-Relaxationszeit betitelt (Weishaupt et al., 2009).

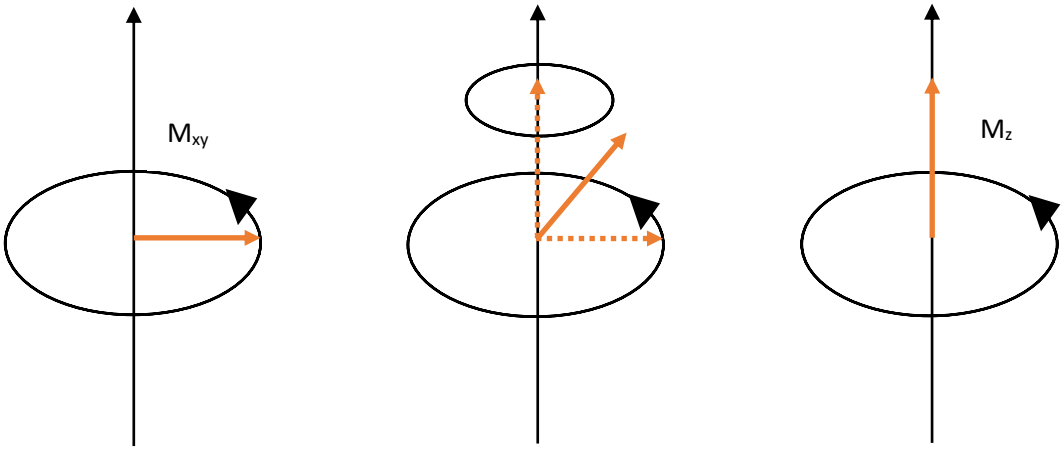

Abbildung 1.2 Schematische Darstellung der T1-Relaxation
Zurückkippen der Transversalmagnetisierung M_{xy} in die Longitudinalmagnetisierung M_z durch Abgabe von Energie an die Umgebung. Erstellt in Anlehnung an Weishaupt et al. (2009).

Zur Generierung einer MRT-Aufnahme muss dieser Vorgang mehrfach wiederholt werden, wobei die zeitliche Abfolge der Hochfrequenzimpulse als Repetitionszeit (TR) beschrieben wird (Stöcker & Shah, 2013). Die verschiedenen Gewebearten benötigen eine unterschiedlich lange T_1-Relaxationszeit, sodass bei einer kurzen TR keine vollständige Relaxation von allen Gewebearten resultiert. Durch diesen Mechanismus werden Gewebe mit einer kurzen T_1 heller abgebildet, sodass die T_1-gewichteten Aufnahmen einen hohen

Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz aufweisen. Aufgrund dieser Eigenschaft werden vorrangig T_1-gewichtete Aufnahmen für strukturelle MR-Analysen verwendet (Stöcker & Shah, 2013).

Die Spin-Spin-Wechselwirkung beschreibt die energetische Beeinflussung der einzelnen Atome untereinander, wodurch das synchrone Präzidieren in M_{xy} aufgehoben wird und sich die transversale Magnetisierung verringert. Vereinfacht wird die T_2-Relaxationszeit über das Abklingen des MR-Signals nach Abgabe des Hochfrequenzimpulses definiert (Weishaupt et al., 2009).

Ein häufig verwendetes Verfahren ist die MP-RAGE (*magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo*)-Sequenz, die die Generierung von T_1-gewichteten Aufnahmen mit einer Voxelgröße von 1x1x1 mm^3 in unter zehn Minuten ermöglicht (Stöcker & Shah, 2013).

1.2.2 Voxelbasierte Morphometrie

Die VBM nach Ashburner und Friston (2000) ist eine Methode, die es ermöglicht, Gruppenunterschiede in den Grauwerten der grauen Substanz mittels voxelweisen Vergleichs zu ermitteln. Hierfür werden zunächst die T_1-gewichteten MRT-Aufnahmen in einem räumlichen Normalisierungsverfahren an ein standardisiertes Koordinatensystem angepasst, um interindividuelle Unterschiede auszugleichen und eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen (Ashburner & Friston, 2000). Die gängigen Referenzsysteme nutzen die Commissura anterior als Koordinatenursprung, sodass nach der Ausrichtung des Gehirns an dieser Struktur standardisierte Koordinaten vergeben und die unterschiedlichen Hirnregionen entsprechend zugeordnet werden können (Gaser, 2005). Bei Bedarf können weitere Anpassungsoperationen wie Größenänderungen und Deformationen verwendet werden (Gaser, 2005). Im Anschluss erfolgt für jedes MRT-Bild die Segmentierung in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor, nachdem alle Bilddaten, die nicht dem Gehirn entsprechen, entfernt wurden (Ashburner & Friston, 2000). In diesem Schritt wird mit entsprechenden Algorithmen die Wahrscheinlichkeit für jeden Voxel berechnet, zugehörig zu einem bestimmten Gewebetypen zu sein. Die segmentierten Bilder werden üblicherweise mit einem isotropen Gauß‘schen Glättungskern mit einer Größe von 4 bis 16 mm FWHM (*full-width at half-maximum*) geglättet (Kurth et al., 2015). Die Glättung wird zum einen durchgeführt, um eine Normalverteilung zur Verwendung parametrischer Testverfahren zu erwirken. Zum anderen können interindividuelle

Unterschiede nochmals ausgeglichen werden (Kurth et al., 2015). Für die statistische Analyse werden in der Regel allgemeine lineare Modelle verwendet, sodass als Ergebnis eine statistische parametrische Karte entsteht, anhand derer Gruppenunterschiede in Bezug auf die Signalintensität visualisiert werden können (Gaser, 2005).

Der Gruppenvergleich erfolgt voxelweise, sodass im Rahmen der VBM eine große Anzahl an statistischen Tests durchgeführt wird. Um die Rate an falsch-positiven Ergebnissen zu minimieren, sollte eine Korrektur für multiples Testen erfolgen. Dies kann auf Voxel-Ebene oder auf Cluster-Ebene erfolgen. Im Rahmen der Morphometrie sind die FWE (*familywise error*)- und die FDR (*false discovery rate*)-Korrektur die gängigsten Verfahren. Mittels FWE wird die Möglichkeit von falsch-positiven Ergebnissen im Verhältnis zu allen Tests korrigiert, während die FDR sich auf die erwarteten falsch-positiven Ergebnisse im Verhältnis zu den positiv getesteten Ergebnissen bezieht (Alberton et al., 2020).

1.2.3 Oberflächenbasierte Morphometrie

Die SBM erlaubt die Bestimmung von weiteren Parametern, die nicht direkt volumetrischen Maßen unterliegen (Gaser, 2005). Die am häufigsten untersuchten Parameter sind der Gyrifizierungsindex, der eine Aussage über die Komplexität der Kortexfaltung und somit Rückschlüsse auf die frühe Hirnentwicklung erlaubt, sowie die kortikale Dicke, dessen Veränderung vor allem in Zusammenhang mit neurodegenerativen Prozessen einhergeht (Dahnke & Gaser, 2018).

Die kortikale Dicke wird als Distanz zwischen der äußeren Grenzzone aus grauer Substanz und Liquor sowie der inneren Grenzzone aus grauer und weißer Substanz bestimmt (Dahnke et al., 2013). Die schematische Darstellung der kortikalen Dicke ist Abbildung 1.3 zu entnehmen.

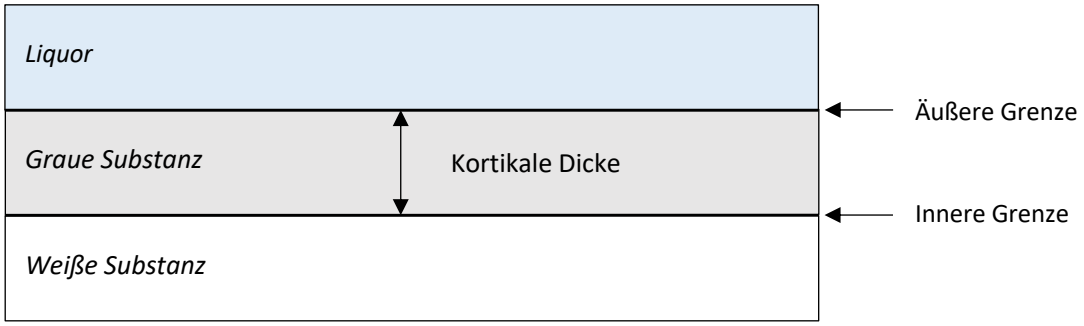

Abbildung 1.3 Schematische Darstellung der kortikalen Dicke
Die Abbildung wurde in Anlehnung an Dahnke et al. (2013) erstellt.

In den letzten Jahren wurden verschiedene Verfahren entwickelt, um eine adäquate Rekonstruktion der Hirnoberfläche zu erreichen, wobei viele Methoden einen voxelbasierten Ansatz wählten (Dahnke et al., 2013). Die Vorverarbeitung der MRT-Datensätze erfolgt zunächst analog zu der Vorverarbeitung im Rahmen der VBM. Die Daten werden in einem räumlichen Normalisierungsverfahren an ein standardisiertes Koordinatensystem angepasst und in Liquor sowie weiße und graue Substanz segmentiert (Dahnke & Gaser, 2018). Zur Analyse der Kortexparameter müssen für die Oberflächen der einzelnen Individuen topologische Landmarken erzeugt werden, die den direkten Vergleich erlauben. Hierzu werden in den meisten Verfahren automatisiert individuelle Gitternetze (*Meshes*) generiert, die anschließend an Referenzgitter angepasst werden und so die entsprechenden Landmarken erhalten (Dahnke & Gaser, 2018). Eine Schwierigkeit in der Rekonstruktion des Neokortex stellt der Partialvolumeneffekt dar. Einige Voxel enthalten besonders in den Grenzzonen mehr als einen Gewebetypen, was beispielsweise in den Sulci durch die geringe Menge an Liquor zu Artefakten der äußeren Grenzzone führen kann (Dahnke et al., 2013). Bekannte Software-Anwendungen wie „FreeSurfer“ nutzen deformationsbasierte Methoden, um mittels räumlicher Normalisierungsverfahren die äußere Grenzzone anhand der inneren Grenzzone zu rekonstruieren und so die kortikale Dicke zu bestimmen. Diese Methoden zur Ermittlung der kortikalen Dicke sind stark abhängig von der Präzision der Rekonstruktion und erfordern in der Regel eine hohe Rechenleistung des Computers (Dahnke et al., 2013). Dahnke und Kollegen (2013) entwickelten den in der *Computational Anatomy Toolbox* (CAT) implementierten voxelbasierten Algorithmus „*Projection-based thickness*“ (Projektionsbasierte Dicke, PBT), durch den Nachbarschaftsbeziehungen zwischen den einzelnen Voxeln der Großhirnrinde genutzt werden, um die kortikale Dicke mit reduzierter Fehleranfälligkeit und Rechenleistung zu bestimmen. Vor der eigentlichen Analyse der Oberflächenparameter erfolgt eine Glättung der Gitternetze mit einem isotropen Gaußschen Glättungskern, sodass eventuell vorhandenes Rauschen oder Artefakte gemindert werden (Dahnke & Gaser, 2018). Wie bei der VBM ist es auch im Rahmen der SBM notwendig, eine Korrektur für multiples Testen vorzunehmen. Die zur Auswahl stehenden Methoden unterscheiden sich hierbei nicht von den in Kapitel 1.2.2 beschriebenen Verfahren.

1.2.4 Strukturelle Bildgebung bei der Parkinsonerkrankung

Morphometrische Analysemethoden wie die VBM und die SBM bieten die Möglichkeit, in-vivo das Gehirn strukturell zu untersuchen. In Bezug auf die PE wurden diese Methoden bereits in mehreren Studien in verschiedenen Zusammenhängen mit allerdings zum Teil inkonsistenten Ergebnissen angewendet. Das Braak-Stadienmodell (Braak et al., 2004) bietet einen Erklärungsansatz für die Pathophysiologie der PE und die damit zusammenhängende klinische Symptomatik. Dennoch bleibt der Zusammenhang zwischen dem Untergang der grauen Substanz in verschiedenen Regionen und der vielfach beobachteten Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit Gegenstand der Forschung. Ebenso konnte bisher nicht eindeutig identifiziert werden, welche Areale des Kortex regelhaft frühzeitig von einer strukturellen Veränderung betroffen sind, sodass diese beispielsweise als Früherkennungsmarker genutzt werden können.

Einige Studien untersuchten Stichproben von Personen mit einer PE in der Gesamtheit im Vergleich zu Kontrollprobanden. Mittels VBM konnten hier verschiedene kortikale sowie subkortikale Areale identifiziert werden, in denen die Studienteilnehmenden mit einer PE im Vergleich zu den Kontrollprobanden überwiegend Atrophien boten, wenngleich sich die einzelnen Ergebnisse nicht in allen Studien gleichermaßen bestätigten und insbesondere wechselnde Betonungen einer Seite boten. Diese zeigten sich insbesondere temporal und parietal beidseits sowie frontal im Bereich der Gyri frontalis medius und superior (Gerrits et al., 2014, Potgieser et al., 2014) sowie subkortikal im Bereich des Putamens sowie Nucleus caudatus (Gerrits et al., 2014). Funktionell wurden insbesondere Atrophien temporal sowie frontal mit Gedächtnis- sowie Exekutivleistungen in Verbindung gebracht (Gerrits et al., 2014). Auch cerebelläre Veränderungen, vorwiegend Atrophien, konnten für Stichproben mit einer PE beobachtet werden. Während Zusammenhänge mit Exekutivfunktionen diskutiert wurden, wurde hier vor allem der Einfluss eines höheren Lebensalters betont (Camicioli et al., 2009). Im Rahmen von SBM-Analysen konnten Veränderungen überwiegend kortikal identifiziert werden, wenngleich sich analog zu den VBM-Studien einzelne Ergebnisse nicht in allen Studien gleichermaßen bestätigten. Es zeigten sich auch hier vornehmlich Atrophien insbesondere frontal im Bereich des Gyrus frontalis medius beidseits sowie parietal linkshemisphärisch (Gerrits et al., 2016) und temporo-parieto-occipital beidseits (Garcia-Diaz et al., 2014). In einer kleineren Studie mit 12 Teilnehmenden mit einer PE und 12 gesunden Kontrollpersonen wurde eine SBM-Analyse anhand T1-gewichteter Datensätze durchgeführt, die mit einem 7 Tesla-MR-Tomographen akquiriert wurden (Oh et al., 2021). Die Teilnehmenden mit einer PE zeigten hierbei eine geringere

kortikale Dicke im linken Gyrus fusiformis und Gyrus parahippocampalis (Oh et al., 2021). Die Inkonsistenz der Ergebnisse der SBM-Studien wird besonders deutlich bei Betrachtung einer Metanalyse von 38 SBM-Studien, die die kortikale Dicke bei Personen mit einer PE untersuchten. Es konnten hier keine statistisch signifikanten Areale mit einer Reduktion der Cortexdicke in der PE-Gruppe identifiziert werden, was die Heterogenität der einzelnen Studienergebnisse unterstreicht (Sheng et al., 2021).

Aufgrund der Annahme, dass es sich bei der PE um eine sehr heterogene Erkrankung mit progressivem Charakter handelt, wurden vermehrt Studien mit Subgruppen durchgeführt, wobei in Hinblick auf die Kognition häufig Stichproben bestehend aus Personen mit einer PE und ohne kognitive Einschränkungen beziehungsweise mit einem MCI oder einer Demenz verglichen wurden. Während in den Stichproben ohne kognitive Beeinträchtigungen mittels VBM keine sicheren Veränderungen der grauen Substanz herausgearbeitet werden konnten, zeigten die Studienteilnehmenden mit einer PE und einem MCI insbesondere im Bereich des Gyrus frontalis medius und superior, temporal, occipital und im Bereich des Precuneus links überwiegend Atrophien im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen (Donzuso et al., 2021, Melzer et al., 2012). Auch cerebelläre Atrophien konnten gezeigt werden mit Betonung der Lobuli IV und V links sowie des Lobulus III rechts (Donzuso et al., 2021).

SBM-Analysen in Bezug auf die kortikale Dicke wurden mit ähnlich eingeteilten Stichproben durchgeführt, die Ergebnisse blieben heterogen. Studienteilnehmende mit einer PE ohne kognitive Beeinträchtigungen boten reduzierte kortikale Dicken im Bereich des Gyrus temporalis inferior (Pereira et al., 2014), Gyrus frontalis medius links (Mak et al., 2015) sowie occipital (Hanganu et al., 2014). In nahezu allen SBM-Studien konnte eine Zunahme des Atrophiemusters bei Entwicklung eines MCI nachgewiesen werden. Betroffen waren auch hier insbesondere Areale temporo-parietal, im Bereich des Precuneus, der Gyri frontalis medius und superior sowie vereinzelt occipital (Garcia-Diaz et al., 2018, Hanganu et al., 2014, Pereira et al., 2014).

Insgesamt zeigen sowohl die VBM- als auch SBM-Studien inkongruente Ergebnisse. Der Zusammenhang zwischen den fortschreitenden Veränderungen der grauen Substanz und der kognitiven Leistungsfähigkeit scheint erwiesen. Unklar bleibt, welche Veränderungen zuerst und in welcher Reihenfolge auftreten und welchen Stellenwert die Atrophien jeweils in Bezug auf die Kognition haben.

1.3 Ziele der vorliegenden Arbeit

Die PE ist eine progressive, neurodegenerative Ganzhirnerkrankung, die mit einer Vielzahl von motorischen und nicht-motorischen Symptomen einhergeht. Die kognitive Leistung nimmt bei einer Vielzahl der Personen mit einer PE im Krankheitsverlauf ab, wobei der genaue Mechanismus bislang unverstanden bleibt. In der vorliegenden Arbeit sollen mit Hilfe einer Ganzhirnanalyse strukturelle Veränderungen der grauen Substanz bei Studienteilnehmenden mit einer PE im Vergleich zu neurologisch gesunden Kontrollpersonen getestet und in Beziehung zu verschiedenen Funktionsparametern der Kognition gesetzt werden. Hierzu werden methodisch die voxel- sowie die oberflächenbasierte Morphometrie verwendet. Zusätzlich werden in einer Subanalyse Stichproben mit kognitiv unauffälligen Personen untersucht, indem Studienteilnehmende mit einem *Mild Cognitive Impairment* nach MDS-Kriterien (Litvan et al., 2012) von den Analysen ausgeschlossen werden. Zur Beantwortung dieser Fragestellung sollen folgende inhaltliche Hypothesen überprüft werden:

1. Personen mit einer PE weisen strukturelle Unterschiede in der grauen Substanz im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen auf. Diese Unterschiede werden mit Hilfe der VBM und der SBM untersucht.

2. Die kognitiven Funktionen sollen in der PE-Gruppe in Abhängigkeit identifizierter morphologischer Veränderungen variieren.

3. Personen mit einer PE und ohne kognitive Beeinträchtigungen zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ein anderes strukturelles Muster der grauen Substanz als Personen mit einer PE in der Gesamtstichprobe im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

2 Methoden

2.1 Stichprobe

An der vorliegenden Studie nahmen 58 Personen mit einer manifesten PE sowie 61 gesunde Kontrollpersonen teil.

Für die Rekrutierung der Testpersonen wurde die Datenbank der EPIPARK-Studie („Epidemiologie nicht-motorischer Symptome beim Parkinson-Syndrom“) genutzt (Kasten et al., 2013). Es handelt sich hierbei um eine populationsbasierte Kohortenstudie mit 5718 Teilnehmenden aus Lübeck, die in Zusammenarbeit der Institute für Psychiatrie, für klinische Epidemiologie und für Neurogenetik an der Universität zu Lübeck durchgeführt wird. Ziel der EPIPARK-Studie ist, zu evaluieren, wie spezifisch nicht-motorische Symptome für die PE sind. Die Studienteilnehmenden wurden hierfür in verschiedene Gruppen eingeteilt (Kasten et al., 2013).

Voraussetzung für die Teilnahme an der hier vorliegenden Studie war für die Kontrollpersonen eine Einstufung in die Gruppe der gesunden Personen ohne motorische Einschränkungen oder in die Gruppe der gesunden Personen mit motorischen Einschränkungen, die auf eine andere nicht-neurologische Erkrankung wie beispielsweise rheumatoide Arthritis oder stattgehabte Frakturen zurückzuführen sind. Für die PE-Gruppe war eine Einstufung in die Gruppe der Probanden mit diagnostizierter PE nach MDS-Kriterien (Postuma et al., 2015) obligat.

Die Rekrutierung der Studienteilnehmenden erfolgte postalisch und telefonisch zu gleichen Teilen durch die Doktoranden und Doktorandinnen dieser Studie, neben der Verfasserin dieser Arbeit sind Frau Felicitas Lemmer und Herr Robert Strautz zu nennen.

Sowohl für die PE-Gruppe als auch für die Kontrollgruppe galten folgende Ausschlusskriterien:

- Alter < 45 Jahre
- Tiefe Hirnstimulation und andere Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung
- Vorliegen neurologischer und/oder psychiatrischer (Begleit-)Erkrankungen
- Vorliegen einer diagnostizierten Demenz
- Pathologische Hirnveränderungen in der MRT-Bildgebung

Alle Studienteilnehmenden wurden zu Beginn des Studientages ausführlich mündlich und schriftlich über Inhalt und Ablauf der Studie informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Ein Abbruch der Studie war zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen möglich. Jeder Studienteilnehmende erhielt eine Aufwandsentschädigung von 20 Euro.

Die Durchführung der Studie erfolgte in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Fassung. Vor Beginn der Untersuchungen lag eine entsprechende Genehmigung der Ethikkommission der Universität zu Lübeck vor (AZ: 18-196).

2.2 Stichprobe der Subanalyse

In einer Subanalyse wurden Gruppenvergleiche zwischen jeweils kognitiv unbeeinträchtigten Personen mit einer PE sowie gesunden Kontrollpersonen durchgeführt. Hierfür war es erforderlich, kognitiv beeinträchtigte Studienteilnehmende zu identifizieren und diese anschließend von den weiteren Analysen auszuschließen. Um die kognitive Leistungsfähigkeit zu beurteilen, wurden die Studienteilnehmenden der Gesamtstichprobe anhand der Level II-Diagnosekriterien der MDS auf ein MCI untersucht (Litvan et al., 2012). Es wurde als erstes Kriterium für ein MCI festgelegt, dass die zu untersuchende Person selbst eine Verschlechterung der Kognition bemerkt hatte. Als zweites Kriterium wurden Leistungen unterhalb der Norm in der neuropsychologischen Testung der Funktionsdomänen Exekutive, Aufmerksamkeit, Sprache, Visuokonstruktion und Gedächtnis definiert (Litvan et al., 2012). Mit der subjektiven Komponente als erste Voraussetzung wurde sichergestellt, dass unterdurchschnittliche testpsychologische Ergebnisse nicht der ursprünglichen kognitiven Leistungsfähigkeit entsprachen, sondern auf eine Abnahme der Kognition zurückzuführen waren (Litvan et al., 2012). Insgesamt wurden die Studienteilnehmenden als kognitiv beeinträchtigt eingestuft und von den weiteren Analysen ausgeschlossen, wenn beide Kriterien erfüllt waren.

Für die Evaluation der subjektiven Einschätzung der zu untersuchenden Person hinsichtlich seiner Kognition wurde in der vorliegenden Arbeit das aus Teil I des MDS-UPDRS stammende Item 1.1 „Kognitive Beeinträchtigung“ genutzt (Goetz et al., 2008, siehe Kapitel 2.3.2). Das Item 1.1 ist Teil eines Fragebogens und bietet fünf Antwortmöglichkeiten. Der Studienteilnehmende wurde gebeten, die Aussage auszuwählen, die am ehesten zutraf:

„Haben Sie im Verlauf der letzten Woche Schwierigkeiten gehabt, sich an Dinge zu erinnern, Gesprächen zu folgen, aufmerksam zu bleiben, klare Gedanken zu fassen oder sich zu Hause oder außerhalb des Hauses zurecht zu finden? [...]

0: [...] Keine kognitive Beeinträchtigung

1: [...] Eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit wird vom Patienten oder der Betreuungsperson wahrgenommen. Diese interferiert jedoch nicht mit der Fähigkeit des Patienten, normale Aktivitäten und soziale Interaktionen zu verrichten.

2: [...] Klinisch nachweisbare kognitive Dysfunktion. Diese interferiert jedoch nur gering mit der Fähigkeit des Patienten, normale Aktivitäten oder soziale Interaktionen zu verrichten.

3: [...] Kognitive Defizite interferieren mit der Fähigkeit des Patienten, normale Aktivitäten und soziale Interaktionen zu verrichten, ohne ihn vollständig daran zu hindern.

4: [...] Kognitive Dysfunktion verhindert normale Alltagsaktivitäten und soziale Interaktionen des Patienten zu verrichten“ (MDS-UPDRS, Deutsche Version nach Goetz et al., 2008, S. 4, Z. 19-35)

Beantwortete die Versuchsperson die Frage mit Aussage 1 oder höher, wurden die Ergebnisse der durchgeführten neuropsychologischen Testung in Hinblick auf ein mögliches MCI analysiert. Da eine Bagatellisierung der Symptome seitens des Studienteilnehmenden nicht ausgeschlossen werden konnte, wurden die testpsychologischen Ergebnisse des Studienteilnehmenden auch dann in Hinblick auf ein MCI analysiert, wenn der Untersuchende am Studientag Verhaltensauffälligkeiten in Bezug auf eine dementielle Entwicklung beobachtet hatte oder diese von einem Angehörigen berichtet wurden.

Zur Beurteilung der kognitiven Funktionsdomänen Exekutive, Aufmerksamkeit, Sprache und Gedächtnis wurden die in Tabelle 2.1 aufgeführten neuropsychologischen Parameter ausgewählt. Es wurden die normierten Prozentränge beziehungsweise T- oder z-Werte der einzelnen Parameter verwendet (siehe Kapitel 2.3.4.1 bis 2.3.4.8). Eine kognitive Beeinträchtigung wurde festgestellt, wenn mindestens zwei Ergebnisse in einer Domäne

oder über die Domänen hinweg unterdurchschnittlich ausfielen. Als Grenzwert galten wie von der MDS empfohlen 1,5 Standardabweichungen (SD) unterhalb der Norm (Litvan et al., 2012). In der vorliegenden Arbeit wurde auf die Betrachtung der Funktionsdomäne Visuokonstruktion verzichtet, da eine nicht ausreichende Anzahl an Tests für eine weiterführende Analyse zur Verfügung standen. Um die kognitive Leistung der Testpersonen ausreichend beurteilen zu können, mussten mindestens zwei der Tests pro Domäne vollständig erfasst sein. Lagen Ergebnisse von weniger als zwei Tests pro Domäne vor, wurde der Studienteilnehmende von der weiteren Subgruppen-Analyse ausgeschlossen.

Tabelle 2.1 Neuropsychologische Parameter zur Diagnose eines MCI nach MDS-Kriterien (Litvan et al., 2012)

Kognitive Funktionsdomäne	**Neuropsychologischer Test**
Exekutive	Farbe-Wort-Interferenz-Test - Interferenzaufgabe Zahlenspanne rückwärts Trail Making Test B Digit Ordering Test Regensburger Wortflüssigkeitstest - Sportart/Frucht-Wechsel Regensburger Wortflüssigkeitstest - G/R-Wechsel
Aufmerksamkeit	Farbe-Wort-Interferenz-Test - Farbwörter lesen Farbe-Wort-Interferenz-Test - Farbstriche benennen Trail Making Test A
Sprache	Regensburger Wortflüssigkeitstest - S-Wörter Regensburger Wortflüssigkeitstest - M-Wörter Regensburger Wortflüssigkeitstest - Tiere
Gedächtnis	California Verbal Learning Test – Kontrastmaß Behaltensleistung II California Verbal Learning Test - Diskriminabilitätswert d‘

2.3 Studienaufbau

Die Datenakquisition der vorliegenden Studie wurde im Zeitraum März 2017 bis Januar 2019 durchgeführt und umfasste neben der Erhebung demographischer und klinischer Daten eine kernspintomographische Untersuchung, eine neuropsychologische Testung sowie eine transkranielle Sonographie. Ein vollständiger Untersuchungsdurchlauf hatte eine Gesamtdauer von im Durchschnitt 4,5 Stunden. Die Untersuchungen erfolgten am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Die Betreuung der Studienteilnehmenden am Untersuchungstag, die Erhebung der demographischen und klinischen Daten sowie die neuropsychologische Testung erfolgte durch die Doktoranden und Doktorandinnen dieser Studie. Im Zeitraum März 2017 bis Februar 2018 erfolgten die Untersuchungen durch Frau Felicitas Lemmer und Herrn Robert Strautz. Im Zeitraum Januar 2018 bis Januar 2019 erfolgten die Untersuchungen durch Frau Lemmer und die Verfasserin dieser Arbeit. Die Anzahl der Untersuchungen insgesamt (03/2017-01/2019) verteilt sich gleichmäßig auf die Doktoranden und Doktorandinnen dieser Studie. Die Erhebung der sonographischen Daten erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Norbert Brüggemann. Da die transkranielle Sonographie nicht Gegenstand dieser Arbeit ist, wird auf diese im Weiteren nicht näher eingegangen.

2.3.1 Ablauf der Untersuchung

Die Untersuchungen wurden bei jedem Studienteilnehmenden in der folgenden Reihenfolge durchgeführt:

1. Begrüßung, Aufklärung über den Studienablauf sowie die MRT-Untersuchung, Unterzeichnung der Einverständniserklärungen, Anamnese (ca. 15 Minuten)
2. MRT-Untersuchung (ca. 60 Minuten)
3. Erfassung der Beeinträchtigung durch die Parkinson-Erkrankung mittels MDS-UPDRS (ca. 30 Minuten)
4. Neuropsychologische Testung (ca. 150 Minuten)
    a. *Montreal Cognitive Assessment*
    b. Farbe-Wort-Interferenztest nach J.R. Stroop
    c. Zahlenspanne-Test
    d. *California Verbal Learning Test* – Teil I
    e. *Trail Making Test A & B*

f. *California Verbal Learning Test* – Teil II
g. *Adaptive Digit Ordering Test*
h. Regensburger Wortflüssigkeitstest
i. Beck-Depressions-Inventar II
j. *Dysexecutive Questionnaire*
k. *Brief Symptom Inventory*

5. Transkranielle Sonographie (ca. 15 Minuten)

2.3.2 Erhebung demographischer und klinischer Daten

Neben dem Alter und dem Geschlecht wurden Angaben zur Händigkeit sowie zum schulischen und beruflichen Werdegang erhoben. Zur Einschätzung des Bildungsgrades wurden die Ausbildungsjahre aufaddiert. Die medizinische Vorgeschichte wurde einschließlich neurologischer und psychiatrischer Vorerkrankungen erhoben. In der PE-Gruppe wurden Angaben zur Erkrankungsdauer sowie zur PE-spezifischen Medikation zum Untersuchungszeitpunkt ergänzt. Anhand dieser Medikationslisten wurde die Levodopa-Äquivalenzdosis auf Grundlage der Angaben im systematischen Review von Tomlinson et al. (2010) berechnet. Für neuere Wirkstoffe wie Opicapon wurde die Arbeit von Schade et al. (2020) herangezogen.

Zur Erfassung der Beeinträchtigung der Studienteilnehmenden durch die PE wurde die deutschsprachige Variante der von der MDS geförderten Version der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) herangezogen (Goetz et al., 2008). Es handelt sich hierbei um eine Punkteskala, die aus vier verschiedenen Teilen besteht und eine klinische Beurteilung der verschiedenen Symptomkomplexe erlaubt. Teil I besteht aus einem Fragebogen, der die nicht-motorischen Funktionen im Alltag adressiert, wohingegen der Fragebogen aus Teil II sich auf die motorischen Funktionen im Alltag bezieht. Mit Teil III des UPDRS wird die motorische Beeinträchtigung zum Untersuchungszeitpunkt objektiviert. Der Studienteilnehmende wurde gebeten, verschiedene motorische Aufgaben zu erfüllen. Die erbrachte Leistung wurde mittels vorgegebenem Punktesystem bewertet. Auf Basis dieser klinischen Untersuchung erfolgte die Einteilung in Hoehn & Yahr Stadien, wobei diese fünf Stadien den Schweregrad der Erkrankung widerspiegeln (Hoehn & Yahr, 1967). Die Untersuchungen erfolgten in der ON-Phase der PE-Teilnehmenden. Es handelt sich hierbei um Phasen guter (ON) oder schlechter (OFF) Beweglichkeit, wobei diese Phasen durch die Medikation mit Levodopa beeinflusst werden (Marsden & Parkes, 1976). Teil IV

des MDS-UPDRS bezieht sich auf die motorischen Komplikationen des Studienteilnehmenden. Es wird vor allem Bezug auf eventuell vorhandene Dyskinesien und motorische Fluktuationen im Tagesverlauf genommen. Maximal sind 199 Punkte erreichbar. Je höher der Punktewert, desto ausgeprägter ist die Beeinträchtigung.

2.3.3 MRT-Untersuchung

Die Erhebung der MRT-Datensätze erfolgte mit einem 3,0 Tesla Siemens Magnetom Skyra Scanner. Bei allen Studienteilnehmenden wurde eine 64-Kanal Kopfspule genutzt. Für die T1-Bildgenerierung wurde eine FFE (*fast field echo*) 3D MP-RAGE-Sequenz (sagittale Orientierung, 1 x 1 x 1 mm^3 Voxelgröße, FOV (*field of view*) 92 mm x 256 mm x 256 mm, Anregungswinkel 9 °, TR (Repetitionszeit) = 1900 ms, TE (Echozeit) = 2,44 ms, TI (Inversionszeit) = 900 ms, Erfassungszeit 4,33 Minuten) durchgeführt. Zusätzlich wurden bei jedem Studienteilnehmenden eine Neuromelanin- und eine suszeptibilitätsgewichtete sowie zwei funktionelle MRT-Sequenzen erhoben. Diese Sequenzen sind nicht Gegenstand dieser Arbeit und werden im Weiteren nicht näher betrachtet. Die reine Messzeit betrug insgesamt etwa 45 Minuten.

2.3.4 Neuropsychologische Testung

Eine vollständige Durchführung der neuropsychologischen Testbatterie umfasste eine Gesamtzeit von durchschnittlich 150 Minuten. Tabelle 2.2 zeigt die Abfolge und Dauer der Tests sowie die geprüften kognitiven Funktionen.

Tabelle 2.2 Neuropsychologische Testbatterie

Neuropsychologischer Test	Dauer	Kognitive Funktion
Montreal Cognitive Assessment	15 Minuten	Globale kognitive Funktion
Farbe-Wort-Interferenz-Test	15 Minuten	Inhibition
Zahlenspanne vorwärts/ rückwärts	15 Minuten	Kurzzeitgedächtnis, Arbeitsgedächtnis
California Verbal Learning Test – Teil I	20 Minuten	Verbales Gedächtnis
Trail Making Test A & B	10 Minuten	Visuomotorik, Aufmerksamkeit, Exekutive

Neuropsychologischer Test	Dauer	Kognitive Funktion
California Verbal Learning Test – Teil II	10 Minuten	Verbales Gedächtnis
Digit Ordering Test A	15 Minuten	Arbeitsgedächtnis
Regensburger Wortflüssigkeitstest	15 Minuten	Formal-lexikalische und kategorial-semantische Wortflüssigkeit
Beck-Depressions-Inventar II (BDI)	10 Minuten	Depressive Symptomatik
Dysexecutive Questionnaire (DEX)	10 Minuten	Dysexekutives Syndrom
Brief Symptom Inventory (BSI)	15 Minuten	Subjektive Beeinträchtigung durch physische und psychische Symptome

Da die Fragebögen BDI, DEX und BSI nicht Teil dieser Arbeit sind, wird auf diese im Weiteren nicht näher eingegangen.

2.3.4.1 Montreal Cognitive Assessment

Das Montreal Cognitive Assessment (MoCA) wurde zur Beurteilung der allgemeinen kognitiven Funktion genutzt. Es handelt sich um ein Screeningverfahren, das sensitiv hinsichtlich des Erkennens leichter kognitiver Einschränkungen im Sinne eines MCI sein soll (Nasreddine et al., 2005). Verschiedene Studien bescheinigten dem MoCA eine bessere Sensitivität bei Personen mit einer PE im Vergleich zu anderen etablierten Testverfahren wie beispielsweise dem Mini-Mental-Status-Test (Hoops et al., 2009, Lessig et al., 2012). Das MoCA beinhaltet Aufgaben aus den Domänen Visuokonstruktion, Exekutive, Sprache, Aufmerksamkeit, Gedächtnis sowie allgemeine Orientierung. Es kann eine maximale Punktzahl von 30 erreicht werden, wobei die Testperson bei weniger als 12 aufsummierten Bildungsjahren einen Extrapunkt auf seine Leistung erhält. In der Allgemeinbevölkerung gilt eine Punktzahl von 26 als Grenzwert (Nasreddine et al., 2005).

2.3.4.2 Farbe-Wort-Interferenz-Test nach J. R. Stroop

Zur Beurteilung der inhibitorischen Kontrolle wurde der Farbe-Wort-Interferenz-Test (FWIT) nach J. R. Stroop in der Version A eingesetzt (Bäumler, 1985). Dieser Test

beinhaltet drei Untertests. Zunächst wurde der Testperson eine DinA4-Seite mit drei Spalten vorgelegt, in denen die Farbworte „rot“, „blau“, „gelb“ und „grün“ in schwarzen Buchstaben in randomisierter Reihenfolge abgebildet waren. Der Studienteilnehmende wurde aufgefordert, die Begriffe so schnell wie möglich von oben nach unten vorzulesen (Farbwörter lesen, FWL). Im zweiten Untertest wurde dem Teilnehmenden erneut eine DinA4-Seite mit drei Spalten vorgelegt. Hierbei waren in randomisierter Reihenfolge Farbstriche in rot, blau, gelb und grün abgebildet. Der Teilnehmende wurde gebeten, so schnell wie möglich von oben nach unten die Farbstriche mit der richtigen Farbe zu benennen (Farbstriche benennen, FSB). Im dritten Untertest wurde dem Teilnehmenden erneut eine DinA4-Seite mit drei Spalten vorgelegt. In den Spalten waren die vier Farbwörter „rot“, „blau“, „gelb“ und „grün“ in den vier Farbtönen gedruckt, wobei Farbwort und Farbe nicht übereinstimmten. Die Testperson sollte nun die Farbe benennen, in dem das Farbwort abgebildet war, anstatt dieses Wort vorzulesen (Interferenz, INT). In Abbildung 2.1 sind Beispiele für die jeweiligen Untertests abgebildet.

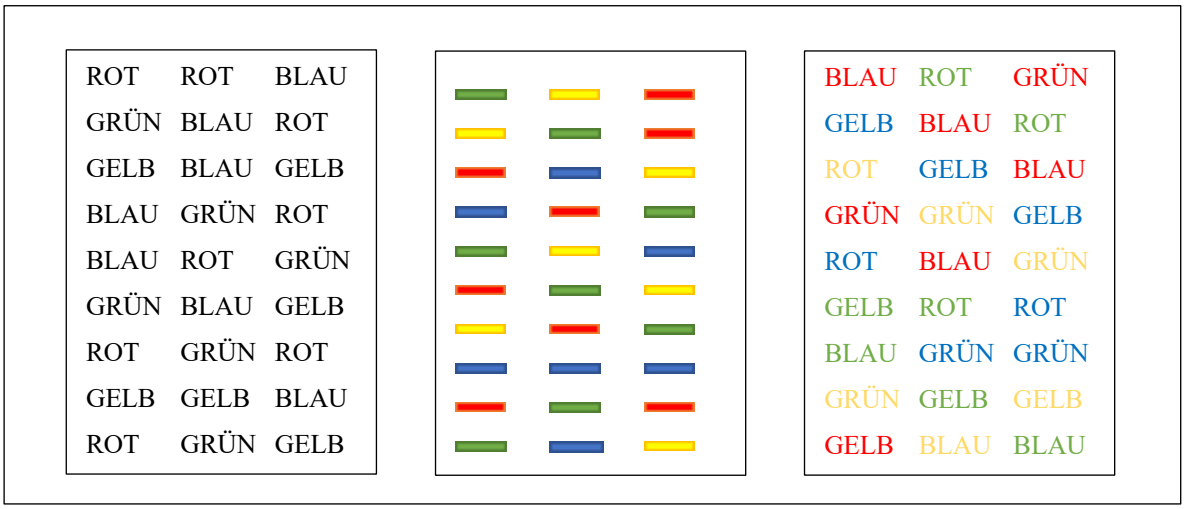

Abbildung 2.1 Beispielhafte Darstellung der Untertests FWL, FSB und INT des FWIT nach Bäumler (1985).

Im dritten Untertest wurden dem Studienteilnehmenden konkurrierende Reize geboten. Die Herausforderung bestand darin, nicht dem nahezu automatisierten Prozess des Lesens nachzugeben, sondern kontrolliert die Aufgabe zu bewältigen (Ringendahl et al., 2000). Neben dieser Interferenzanfälligkeit können mithilfe des FWIT außerdem die Grundgeschwindigkeit der Informationsverarbeitung sowie die Lese- und Benennfähigkeit bestimmt werden (Bäumler, 1985).

Der Untersuchungsleitende notierte für jeden Untertest die jeweils benötigte Zeit in Sekunden. Diese wurden in alterskorrelierte T-Werte nach Bäumler (1985) umgerechnet.

2.3.4.3 Zahlenspanne-Test

Der Zahlenspanne-Test (ZS) ist ursprünglich als ein Teil des revidierten Wechsler Gedächtnistests entwickelt worden (Härting et al., 2004). Er besteht aus zwei Untertests.
Im ersten Untertest wird der Testperson eine Zahlenfolge vorgelesen, die die Testperson im Anschluss in der gleichen Reihenfolge wiederholen sollte. Es wurde mit einer Spanne von drei Zahlen begonnen. Für jede Spanne wurden dem Studienteilnehmenden zwei Zahlenfolgen vorgelesen, von denen er mindestens eine korrekt wiedergeben musste. Nach dem zweiten Versuch wurde die Zahlenspanne um eine Zahl erweitert. Der Untertest endete, wenn der Teilnehmende eine Folge von acht Zahlen korrekt reproduzieren konnte, oder wenn beide Versuche einer Spanne fehlschlugen. Dieser Untertest zielt vor allem auf die Funktionalität des Kurzzeitgedächtnisses ab (Ringendahl et al., 2000).
Im zweiten Untertest wurde der Testperson erneut eine Zahlenfolge vorgelesen. Der Studienteilnehmende wurde nun aufgefordert, die gehörte Zahlenfolge rückwärts wiederzugeben. Es wurde mit einer Spanne von zwei Zahlen begonnen. Auch in diesem Untertest wurden der Testperson pro Spanne zwei Zahlenfolgen präsentiert. Der Untertest endete, wenn die Testperson eine Folge von sieben Zahlen korrekt reproduzieren konnte, oder wenn beide Versuche einer Spanne fehlschlugen. Anders als im ersten Untertest musste hier neben einer kurzzeitigen Informationsspeicherung auch eine aktive Veränderung des Gehörten stattfinden. Es handelt sich bei diesem Untertest um ein Instrument zur Beurteilung der Funktion des Arbeitsgedächtnisses (Poletti et al., 2012).
In jedem Untertest konnte eine maximale Punktzahl von 12 Punkten erreicht werden, sodass sich eine Gesamtpunktzahl von maximal 24 Punkten ergibt. Die Punktzahl wurde zur weiteren Betrachtung in alterskorrelierte Prozentränge nach Härting et al. (2004) umgewandelt.

2.3.4.4 California Verbal Learning Test

Der California Verbal Learning Test (CVLT) wurde entwickelt, um verbale Lernprozesse und Lernstrategien zu beurteilen (Niemann et al., 2008). Es kann anhand dieses Tests evaluiert werden, wie sich die Informationsaufnahme nach mehrmaliger Präsentation

verhält, wie Störinformationen die Aufnahme und Verarbeitung beeinträchtigen, ob es einen Unterschied zwischen der kurz- und langfristigen Speicherung gibt und ob das reine Wiedererkennen der Informationen leichter oder schwerer fällt als die Wiedergabe der Informationen (Ringendahl et al., 2000).

Zunächst wurde der Versuchsperson in gleichmäßiger Geschwindigkeit eine Liste (Liste A) bestehend aus 16 Worten vorgelesen. Der Teilnehmende wurde im Anschluss gebeten, so viele Begriffe wie möglich zu wiederholen. Dieses Verfahren wurde fünfmal wiederholt, sodass jede Versuchsperson die Wortliste fünfmal gehört und bestmöglich wiederholt hat (Lernsumme Durchgang 1 bis 5, DG1-5). Im Anschluss wurde der Testperson eine neue 16 Worte umfassende Liste (Liste B) präsentiert. Auch hier wurde der Teilnehmende gebeten, möglichst viele Begriffe zu wiederholen. Die Begriffe ähnelten insgesamt denen der Liste A. Danach erfolgte die Aufforderung, die Begriffe der Liste A zu wiederholen, ohne dass diese noch einmal präsentiert wurden („verzögerte freie Wiedergabe I“, VFW I). Anschließend erfolgte die Wiedergabe der Begriffe mittels Abrufhilfe. Hierbei wurden dem Studienteilnehmenden vier verschiedene Kategorien genannt, denen er die noch erinnerten Begriffe zuordnen sollte (Wiedergabe mit Abrufhilfe I, WA I).

Nach einer etwa 20-minütigen Pause wurde der Teilnehmende gebeten, erneut die Begriffe der Liste A bestmöglich wiederzugeben (VFW II). Anschließend erfolgte ein zweiter Durchgang der Wiedergabe der Begriffe mittels Abrufhilfe in Form der im ersten Durchgang genannten vier Kategorien (WA II). Für die letzte Aufgabe präsentierte der Untersuchungsleitende eine 44 Wörter umfassende Liste. In dieser Liste befanden sich Begriffe der Listen A und B (Zielitems) sowie zusätzliche Begriffe (Ablenkeritems), die in keiner der beiden Listen aufgetaucht waren. Die Versuchsperson wurde aufgefordert, nach jedem vorgelesenen Begriff zu entscheiden, ob dieser ein Teil der Liste A gewesen ist („Ja/Nein-Wiedererkennung“).

Für die Abschnitte Lernsumme DG 1-5, Liste B, VFW I, WA I, VFW II, WA II und Ja/Nein-Wiedererkennung wurde die jeweilige Anzahl der richtig genannten Begriffe vom Untersuchungsleitenden notiert. Zusätzlich erfolgte die Erfassung möglicher Wiederholungen und Intrusionen. Die Rohwerte wurden nach Niemann et al. (2008) nach Alter, Geschlecht und Bildung angepasst und in Prozenträngе umgewandelt.

Zusätzlich wurde als Maß für das mittelfristige Erinnerungsvermögen das Kontrastmaß Behaltensleistung II nach Niemann et al. (2008) ermittelt, indem die Rohwerte der VFWII und des DG 5 in normierte bildungskorrelierte z-Werte umgerechnet wurden und ins Verhältnis VFWII/DG 5 gesetzt wurden. Zur Beurteilung der Wiedererkennungsleistung

wurde der Diskriminabilitätswert d‘ mittels folgender Formeln nach Corwin (1994) berechnet:

$$d' = ln\left[\frac{HR * (1 - FAR)}{(1 - HR * FAR)}\right]$$

HR beschreibt die *Hit Rate* und setzt sich aus dem Verhältnis zwischen der Trefferanzahl der Zielitems und der Gesamtzahl der Items zusammen:

$$HR = \frac{Anzahl\ Treffer\ Zielitems + 0{,}5}{Gesamtzahl\ Items + 1}$$

Die *False Alarm Rate* (FAR) ergibt sich aus der Beziehung zwischen der Anzahl der falsch-positiven Treffer und der Gesamtzahl der Ablenkeritems:

$$FAR = \frac{Anzahl\ Treffer\ Ablenkeritems + 0{,}5}{Anzahl\ Ablenkeritems + 1}$$

2.3.4.5 Trail Making Test A und B

Der Trail Making Test (TMT) wird weltweit in zahlreichen neuropsychologischen Testbatterien verwendet. Der TMT liefert Informationen über die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, das visuelle Suchverhalten, die kognitive Flexibilität sowie über verschiedene Entitäten der Aufmerksamkeit (Tombaugh, 2004).

Beim TMT A wurde der Studienteilnehmende aufgefordert, 25 auf einem DinA4-Blatt randomisiert verteilte Zahlen in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden. Der Stift sollte bei diesem Vorgang nicht abgesetzt werden. Der TMT B enthält die Zahlen 1 bis 13 und die Buchstaben A bis L, auch hier sind die Zahlen und Buchstaben randomisiert auf einem DinA4-Blatt verteilt. Der Studienteilnehmende wurde aufgefordert, alternierend eine Zahl und einen Buchstaben in jeweils aufsteigender Reihenfolge zu verbinden. Auch hier sollte der Studienteilnehmende den Stift während der Bearbeitung nicht absetzen. Auf Fehler wurden die Teilnehmenden durch den Untersuchungsleiter hingewiesen, diese mussten im aktuellen Durchgang korrigiert werden. Für beide Untertests wurde jeweils die Zeit, die die Versuchsperson zur Bewältigung der Aufgabe benötigte, in Sekunden notiert. Für die

weitere Auswertung erfolgte die Umwandlung der Rohwerte in alters- und bildungskorrelierte Prozentränge nach Tombaugh (2003).

2.3.4.6 Digit Ordering Test A

Der Adaptive Digit Ordering Test (DOT-A) weist Parallelen zum Test ZS auf und ist ebenfalls ein Instrument, das die Beurteilung des Arbeitsgedächtnisses erlaubt (Werheid et al., 2002). In der vorliegenden Studie wurde die Version A verwendet.
Dem Studienteilnehmenden wurden in diesem Test erneut Zahlenreihen vorgelesen. Der Teilnehmende wurde aufgefordert, direkt im Anschluss die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge wiederzugeben.

Beispiel: 5 – 2 – 8 – 2 → Lösung: 2 – 2 – 5 – 8 (Werheid et al., 2002).

Begonnen wurde mit einer Spanne von drei Zahlen. Für jede Spanne wurden der Testperson zwei Zahlenfolgen vorgelesen, von denen er mindestens eine korrekt wiedergeben musste. Nach dem zweiten Versuch wurde die Zahlenspanne um eine Zahl erweitert. Der Test endete, wenn die Versuchsperson eine Folge von acht Zahlen korrekt reproduzieren konnte, oder wenn beide Versuche einer Spanne fehlschlugen. Für jede korrekte Antwort erhielt der Teilnehmende einen Punkt, sodass eine maximale Punktzahl von 12 Punkten erreicht werden konnte. Die Rohwerte wurden in Prozentränge nach Werheid et al. (2002) umgewandelt.

2.3.4.7 Regensburger Wortflüssigkeits-Test

Wortflüssigkeitstests sind in der Neuropsychologie ein weit verbreitetes Verfahren, um Exekutivfunktionen zu testen. Aschenbrenner et al. entwickelten im Jahre 2000 den Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT) als deutschsprachiges Instrument, um die Fähigkeit des „Divergenten Denkens“ zu beurteilen. Dieser Begriff beschreibt die Fähigkeit, möglichst viele Lösungsmöglichkeiten für Probleme zu generieren, wenn weder Ziel noch Lösungsweg eindeutig vorgegeben werden (Aschenbrenner et al., 2000). Neben der Exekutive wird mit Wortflüssigkeitstest auch die Sprachdomäne geprüft (Clark et al., 2014). Der RWT beinhaltet 14 verschiedene Untertests zur Erfassung der formal-lexikalischen oder der kategorial-semantischen Wortflüssigkeit. In dieser Studie wurden die Teilnehmenden dazu aufgefordert, fünf dieser Untertests zu absolvieren. Jeder Untertest hatte eine

Gesamtzeit von zwei Minuten. In diesen zwei Minuten sollten so viele Begriffe einer bestimmten Art wie möglich genannt werden. Als Einschränkung wurde vor jedem Untertest die Nennung von Eigennamen, von Wortwiederholungen und die Nennung von Worten mit dem gleichen Wortstamm festgelegt.

Im Rahmen der formal-lexikalischen Testung wurden drei Untertests ausgewählt. Im ersten Untertest wurden die Versuchspersonen aufgefordert, Begriffe mit dem Anfangsbuchstaben „S“ und im zweiten Untertest mit dem Anfangsbuchstaben „M“ zu nennen. Im dritten Untertest bestand die Aufgabe darin, alternierend Begriffe mit dem Anfangsbuchstaben „G“ und „R“ aufzuzählen. Für die kategorial-semantische Testung wurden zwei Untertests ausgewählt. Zunächst wurden die Versuchspersonen gebeten, Begriffe der Kategorie „Tiere“ anzuführen. Im zweiten und letzten Untertest war eine abwechselnde Nennung von Begriffen der Kategorien „Sportart“ und „Frucht“ gefordert. Eine Übersicht der Untertests und der entsprechenden Wortflüssigkeitsdomäne ist in Tabelle 2.3 dargestellt.

Als Zielparameter wurde für die Untertests die jeweilige maximale Anzahl der genannten Begriffe in zwei Minuten festgelegt. Diese Testwerte wurden für die weitere Betrachtung in alterskorrelierte Prozentränge umgerechnet (Aschenbrenner et al., 2000).

Tabelle 2.3 Übersicht Untertests RWT

Test Nr.	Begriffe	Domäne
I	Anfangsbuchstabe „S“	formal-lexikalisch
II	Anfangsbuchstabe „M“	formal-lexikalisch
III	alternierend Anfangsbuchstabe „G“ und „R“	formal-lexikalisch
IV	Kategorie „Tiere“	kategorial-semantisch
V	alternierend Kategorie „Sportart“ und „Frucht“	kategorial-semantisch

2.3.4.8 Dateneingabe

Durch die Doktoranden und Doktorandinnen dieser Studie wurde mit IBM SPSS Statistics, Version 26.0, eine Datenbank erstellt. Die Dateneingabe erfolgte zu gleichen Teilen durch Frau Lemmer und die Verfasserin dieser Arbeit. Ein erneuter Abgleich der Testungsdaten wurde durch die Verfasserin dieser Arbeit durchgeführt.

2.4 Datenauswertung

Neben der Festlegung und Beschreibung der Stichprobe erfolgten zunächst strukturelle Analysen der grauen Substanz anhand der akquirierten T1-Bilddaten. Es wurden hierfür die VBM und die SBM angewendet. Im Anschluss wurden Korrelationsberechnungen zwischen den bildmorphologischen Ergebnissen sowie den Parametern der neuropsychologischen Testbatterie durchgeführt.

2.4.1 Voxelbasierte Morphometrie

Für die VBM wurde die *Computational Anatomy Toolbox* 12 (CAT12, Gaser & Dahnke, Universitätsklinikum Jena) für das Programm *Statistical Parametric Mapping* 12 (SPM12, *The Wellcome Centre for Human Neuroimaging*, London, England) eingesetzt. SPM 12 wurde in Matlab, Version 2017b, der Firma MathWorks ausgeführt.

Zur Vorbereitung erfolgte die Prüfung der T1-Aufnahmen auf Artefakte und strukturelle Läsionen sowie die manuelle Ausrichtung anhand der Commissura anterior über die drei Achsen im Koordinatensystem des *Montreal Neurological Institute* (MNI). Es folgte die Segmentierung der Bilder in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor. Nach einer erneuten Überprüfung der Qualität der Bilder wurde die Glättung mit einem isotropen Gauß'schen Glättungskern von 8 mm^3 FWHM (*full-width at half-maximum*) vorgenommen. Für die statistische Analyse wurde ein lineares Modell zur Berechnung unabhängiger t-Tests erstellt. Die Gesamthirngröße, das Lebensalter und das Geschlecht können einen Einfluss auf die graue Substanz haben. Daher wurde das totale intrakranielle Volumen (TIV) für jeden Probanden berechnet und gemeinsam mit dem Alter und dem Geschlecht als Störvariable in das Modell aufgenommen. Das TIV berechnete sich hierbei als Summe aus der grauen Substanz, der weißen Substanz sowie dem intrakraniellen Liquor. Es wurden die Kontraste PE < Kontrollen und Kontrollen < PE definiert. Die Berechnungen erfolgten als Ganzhirnanalyse mit einer statistischen Signifikanzschwelle von initial $p < 0{,}001$. Es erfolgte anschließend eine Korrektur für multiples Testen mittels Cluster-level FDR, sodass die Signifikanzschwelle als $p < 0{,}05$ definiert wurde. Für die anatomische Zuordnung der signifikanten Cluster wurde der in CAT12 integrierte *Automated Anatomical Labelling Atlas 3* (AAL3, Rolls et al., 2020) genutzt. Dieses Prozedere wurde sowohl für die Haupt- als auch für die Subanalyse verwendet.

Für jeden Probanden wurde die mittlere Voxelintensität der signifikanten Cluster ermittelt, mit der Fslutils-Anwendung fslstats (Oxford Centre for Functional MRI of the Brain

Software Library v5.0, Analysis Group des Oxford Centre for Functional MRI of the Brain, Oxford, England) extrahiert und in die SPSS-Datenbank für weitere Berechnungen überführt.
Die Visualisierung der statistisch signifikanten Cluster erfolgte mittels MRIcroGL, Version 1.2.20210317 (McCausland Center for Brain Imaging, University of South Carolina, USA).

2.4.2 Oberflächenbasierte Morphometrie

Zur Analyse der kortikalen Dicke wurde die SBM verwendet. Die Berechnungen erfolgten ebenfalls mittels der CAT12-Toolbox für SPM12 in Matlab.
Die bereits auf Qualität geprüften T1-Bilddaten wurden in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor segmentiert. Es folgte ein automatisierter Prozess, in dem mittels Projektions-basiertem Verfahren die kortikale Dicke sowie die Daten der zentralen Oberfläche bestimmt wurden. In diesem Verfahren wurden sowohl die Grenzen zwischen grauer und weißer Substanz sowie zwischen grauer Substanz und Liquor ermittelt. Für jeden graue Substanz-Voxel wurde die Distanz zu der Grenze zur weißen Substanz bestimmt, wobei die größte Distanz als repräsentativ für die kortikale Dicke galt. Indem die gemessenen Distanzen auf benachbarte Voxel übertragen und in Beziehung gesetzt wurden, konnten so auch problematische Regionen rekonstruiert werden (Dahnke et al., 2013). Die segmentierten Bilder wurden mit einem isotropen Gauß'schen Glättungskern von 12 mm^3 FWHM geglättet. Für die statistische Analyse wurde ein lineares Modell zur Berechnung unabhängiger t-Tests erstellt, wobei das Alter und das Geschlecht als Kovariaten eingesetzt wurden. Es wurden die Kontraste PE < Kontrollen und Kontrollen < PE definiert. Die Berechnungen erfolgten als Ganzhirnanalyse mit einer statistischen Signifikanzschwelle von initial $p < 0{,}001$. Da die Korrektur für multiples Testen mittels Cluster-level FDR in der CAT12-Toolbox nicht zur Verfügung steht, erfolgte hier die Korrektur für multiples Testen mittels Cluster-level FWE, sodass die Signifikanzschwelle folglich als $p < 0{,}05$ definiert wurde. Für die anatomische Zuordnung wurde der Destrieux2009-Atlas (Destrieux et al., 2010) genutzt.

2.4.3 Statistische Methoden

Die statistischen Analysen erfolgten in IBM SPSS Statistics, Version 26.0.
Eine Voraussetzung für die Verwendung parametrischer Testverfahren ist unter anderem die Normalverteilung des zu testenden Merkmals. Für die Untersuchung auf Normalverteilung

der einzelnen Variablen wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$ verwendet. Als Nullhypothese wurde die Normalverteilung der Daten angenommen. Bei Vorliegen einer Normalverteilung wurden die metrisch skalierten demographischen und klinischen Daten anhand eines t-Tests analysiert. Lag für ein Merkmal bei einer der Gruppen keine Normalverteilung vor, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. In beiden Fällen erfolgte die zweiseitige Signifikanzprüfung mit dem Verwerfen der Nullhypothese bei $p < 0{,}05$. Die Nullhypothese lautete hierbei stets, dass kein signifikanter Gruppenunterschied vorlag. Für die Analyse kategorialer Variablen wurden χ^2-Tests verwendet.
Da für die meisten neuropsychologischen Testparameter eine fehlende Normalverteilung erwartet wurde, wurde für den Gruppenvergleich der Ergebnisse der neuropsychologischen Testung die Nutzung des Mann-Whitney-U-Tests festgelegt. Auch hier wurde als Nullhypothese angenommen, dass kein signifikanter Gruppenunterschied vorlag. Es erfolgte die zweiseitige Signifikanzprüfung mit dem Verwerfen der Nullhypothese bei $p < 0{,}05$.

Für die Korrelationsberechnungen zwischen den Parametern der Bildgebung und den Parametern der neuropsychologischen Testbatterie wurden als Bildgebungsparameter die mittleren Voxelintensitäten der signifikanten Cluster der VBM und SBM ausgewählt. Hierfür wurden die mittleren Voxelintensitäten der signifikanten Cluster der VBM ins Verhältnis zum TIV gesetzt, um einen Einfluss der Gesamthirngröße zu vermeiden:

$$Bildgebungsparameter = \frac{mittlere\ Voxelintensität}{TIV}$$

Tabelle 2.4 zeigt die für die Korrelationsberechnungen ausgewählten neuropsychologischen Testparameter und die hierüber abgebildeten kognitiven Funktionen. Es wurden für alle Parameter die jeweiligen Rohwerte der Tests verwendet. Da für die meisten neuropsychologischen Parameter eine fehlende Normalverteilung erwartet wurde und ein Einfluss des Probandenalters auf die Ergebnisse minimiert werden sollte, wurde die partielle Korrelation auf Basis von Spearman‘s ρ (Liu et al., 2018) mit dem Alter als Kovariate gewählt. Die Signifikanzprüfung erfolgte zweiseitig bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$. Die Nullhypothese wurde als nicht signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen der Bildgebung und der Neuropsychologie definiert. Zudem wurde der Ausreißertest nach Grubbs verwendet, um einen übermäßigen Einfluss einzelner Probanden auf das Ergebnis

zu vermeiden. Es wurde hierfür der online verfügbare Rechner der Firma GraphPad Software (QuickCalcs Outlier Calculator, GraphPad, o. D.) verwendet. Die Analysen erfolgten initial für die PE-Stichprobe. Wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang gezeigt, wurden zusätzlich Korrelationsberechnungen für die Kontrollgruppe zum Vergleich angefertigt.
Die berechneten statistisch signifikanten Korrelationen wurden jeweils in einem Streudiagramm visualisiert.

Tabelle 2.4 Neuropsychologische Korrelationsparameter

Korrelationsparameter	**Abgebildete Funktion**
MoCA-Gesamtscore	Globale kognitive Funktion
FWIT – Interferenzaufgabe	Inhibition
Zahlenspanne vorwärts	Kurzzeitgedächtnis
Zahlenspanne rückwärts	Arbeitsgedächtnis
CVLT – Lernsumme aus DG 1 bis 5	Lernfähigkeit, Abruf
TMT B	Kognitive Flexibilität
RWT – S-Wörter	Formal-lexikalische Wortflüssigkeit
RWT – Tiere	kategorial-semantische Wortflüssigkeit

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobeneigenschaften und neuropsychologische Testung

Für die Datenerhebung konnten insgesamt 58 Probanden und Probandinnen mit einer PE sowie 61 gesunde Kontrollen rekrutiert werden. Sechs Studienteilnehmende mit einer PE und sechs Kontrollpersonen wurden von den Analysen ausgeschlossen, da die T1-Bildgebung nicht oder nur unzureichend durchgeführt werden konnte. Gründe hierfür waren unmittelbar vor der Untersuchung festgestellte Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung, ein Abbruch der Untersuchung seitens des Studienteilnehmenden, ein Missverhältnis zwischen Kopfumfang und Durchmesser der obligaten Spule oder zu starke Bewegungen während der Bildgenerierung, sodass die Bilder aufgrund massiver Artefakte verworfen werden mussten. Jeweils eine PE- und eine gesunde Versuchsperson wurden aufgrund von Pathologien in der Bildgebung in den vorliegenden Analysen nicht berücksichtigt. Weiterhin wurden vier Studienteilnehmende mit einer PE sowie fünf Kontrollpersonen aufgrund von neurologischen oder psychiatrischen Auffälligkeiten während der Untersuchungen am Studientag von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Bei diesen Studienteilnehmenden ergab sich beispielsweise im Rahmen der Untersuchungen der Verdacht auf ein sekundäres Parkinson-Syndrom oder eine Dystonie statt der zuvor diagnostizierten PE. Auch eine zu weit fortgeschrittene kognitive Beeinträchtigung oder das Vorliegen einer schweren Depression führten zu einem Abbruch der weiteren Datenerhebung. In der vorliegenden Arbeit wurden somit die Datensätze von 47 Studienteilnehmenden mit einer PE und 49 Kontrollpersonen für die Auswertung genutzt. Tabelle 3.1 zeigt die demographischen und klinischen Eigenschaften der Stichproben. Alle Personen mit einer PE befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung anamnestisch in einer ON-Phase unter Fortführung ihrer regelmäßigen PE-Medikation.

Tabelle 3.2 zeigt die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich.

Tabelle 3.1 Demographische und klinische Stichprobeneigenschaften
Die Angaben des Geschlechts, der Händigkeit und des Hoehn & Yahr-Stadiums erfolgen in absoluten Zahlen. Die übrigen Werte entsprechen dem Mittelwert (± SD). Die Gruppenunterschiede wurden mittels t-Test ([1]), Mann-Whitney-U-Test ([2]) oder χ^2-Test ([3]) berechnet; n: Anzahl, p: Signifikanzwert.

Stichprobeneigenschaften	PE (n = 47)	Kontrollen (n = 49)	p-Wert
Alter in Jahren	68,0 (± 8,3)	70,8 (± 6,2)	0,067[1]
Geschlecht (männlich/weiblich)	27/20	26/23	0,666[3]
Anzahl der Bildungsjahre	13,5 (± 2,5)	13,8 (± 3,0)	0,838[2]
Rechts-/Links-/Beidhändig	44/0/3	44/3/2	-
Erkrankungsdauer in Jahren	7,4 (± 4,8)	-	-
Levodopa-Äquivalenzdosis (mg)	668,5 (± 374,2)	-	-
MDS-UPDRS III	28,2 (± 10,8)	3,3 (± 3,4)	< 0,001[2]
Hoehn & Yahr-Stadium I/II/III/IV/V	17/22/6/2/0	-	-

Tabelle 3.2 Ergebnisse der neuropsychologischen Testung
Die Werte der einzelnen neuropsychologischen Testparameter entsprechen dem Mittelwert (± SD) der entsprechenden Rohwerte - MoCA: Punktescore; FWIT: Sekunden; ZS: Punkte; CVLT: Anzahl Worte; TMT: Sekunden; DOT: Punkte; RWT: Anzahl Worte.
Die Gruppenunterschiede wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet; n: Anzahl, p: Signifikanzwert.

Neuropsychologischer Testparameter	PE (n = 47)	Kontrollen (n = 49)	p-Wert
MoCA-Gesamtscore	26,2 (± 3,2)	26,0 (± 2,5)	0,262
FWIT - Farbwörter lesen	39,7 (± 15,9)	36,6 (± 5,3)	0,647
FWIT - Farbstriche benennen	53,4 (± 11,0)	51,7 (± 10,0)	0,545
FWIT - Interferenzaufgabe	101,6 (± 28,8)	97,7 (± 23,8)	0,571
ZS vorwärts	7,7 (± 2,0)	7,2 (± 1,9)	0,304
ZS rückwärts	6,0 (± 2,0)	5,6 (± 1,5)	0,547
CVLT – DG 1-5	45,1 (± 10,9)	44,8 (± 12,2)	0,778
TMT A	46,7 (± 16,2)	42,2 (± 12,2)	0,248
TMT B	107,7 (± 49,2)	110,5 (± 46,1)	0,580
DOT A	5,9 (± 1,8)	5,8 (± 1,7)	0,520
RWT - S-Wörter	21,9 (± 8,0)	21,9 (± 7,4)	0,650
RWT - M-Wörter	17,8 (± 6,9)	16,8 (± 5,5)	0,569

Neuropsychologischer Testparameter	PE (n = 47)	Kontrollen (n = 49)	p-Wert
RWT - Tiere	32,31 (± 8,0)	29,5 (± 6,4)	0,922
RWT - Sportart/Frucht-Wechsel	19,8 (± 4,6)	19,4 (± 3,7)	0,103
RWT - G/R-Wechsel	17,9 (± 6,0)	18,1 (± 5,9)	0,799

3.2 Stichprobeneigenschaften und neuropsychologische Testung der Subanalyse

In der Subanalyse wurde eine Stichprobe betrachtet, in der keine Studienteilnehmenden mit leichten oder höhergradigen kognitiven Beeinträchtigungen enthalten sind. Hierfür wurde die in Kapitel 2.1 definierte Stichprobe anhand der MDS-Kriterien (Litvan et al., 2012) auf ein MCI untersucht.

Innerhalb der PE-Gruppe gaben 20 der 47 untersuchten Personen eine subjektive kognitive Beeinträchtigung an. Die testpsychologischen Ergebnisse dieser Studienteilnehmenden wurden auf eine Leistung von 1,5 SD unterhalb der Norm untersucht. Sieben Personen zeigten hierbei entsprechende Ergebnisse bei zwei oder mehreren Tests in einer oder über mehrere Domänen hinweg, sodass diese aus der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden. Bei einem Studienteilnehmenden lagen weniger als zwei Ergebnisse pro Domäne vor, sodass dieser in den weiteren Analysen nicht berücksichtigt wurde. Innerhalb der Kontrollgruppe gaben sieben der 49 Studienteilnehmenden eine subjektive kognitive Beeinträchtigung an. Die Ergebnisse dieser Personen wurden ebenfalls auf eine Leistung von 1,5 SD unterhalb der Norm untersucht. Drei Studienteilnehmende zeigten entsprechende Ergebnisse bei zwei oder mehreren Tests in einer oder über mehrere Domänen hinweg, sodass diese aus der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden. Es lagen in der Kontrollgruppe für alle Studienteilnehmenden mindestens zwei Ergebnisse für alle kognitiven Funktionsdomänen vor. Für die Subanalyse wurden somit die Datensätze von 39 Studienteilnehmenden mit einer PE und von 46 Kontrollpersonen ohne kognitive Beeinträchtigung genutzt.

Tabelle 3.3 zeigt die demographischen und klinischen Eigenschaften der in die Subanalyse eingeschlossenen Stichproben.

Tabelle 3.3 Demographische und klinische Stichprobeneigenschaften der Subanalyse
Die Angaben des Geschlechts, der Händigkeit und des Hoehn & Yahr-Stadiums erfolgen in absoluten Zahlen. Die übrigen Werte entsprechen dem Mittelwert (± SD). Die Gruppenunterschiede wurden mittels t-Test ([1]), Mann-Whitney-U-Test ([2]) oder χ^2-Test ([3]) berechnet; n: Anzahl, p: Signifikanzwert.

Stichprobeneigenschaften	PE (n = 39)	Kontrollen (n = 46)	p-Wert
Alter in Jahren	67,7 (± 8,6)	70,3 (± 6,1)	0,081[1]
Geschlecht (männlich/weiblich)	23/16	24/22	0,530[3]
Anzahl der Bildungsjahre	13,7 (± 2,5)	13,9 (± 3,0)	0,762[2]
Rechts-/Links-/Beidhändig	37/0/2	41/3/2	-
Erkrankungsdauer in Jahren	7,1 (± 4,4)	-	-
Levodopa-Äquivalenzdosis (mg)	645,6 (± 366,5)	-	-
MDS-UPDRS III	27,4 (± 10,0)	3,1 (± 3,5)	< 0,001[2]
Hoehn & Yahr-Stadium I/II/III/IV/V	15/19/5/0/0	-	-

Tabelle 3.4 enthält Informationen zu den klinischen und demographischen Eigenschaften der aus der Subanalyse ausgeschlossenen Studienteilnehmenden.

Tabelle 3.4 Demographische und klinische Eigenschaften der aus der Subanalyse ausgeschlossenen Probanden
Die Angaben des Geschlechts, der Händigkeit und des Hoehn & Yahr-Stadiums erfolgen in absoluten Zahlen. Die übrigen Werte entsprechen dem Mittelwert (± SD). Die Gruppenunterschiede wurden mittels t-Test ([1]), Mann-Whitney-U-Test ([2]) oder χ^2-Test ([3]) berechnet; n: Anzahl, p: Signifikanzwert.

Stichprobeneigenschaften	PE (n = 8)	Kontrollen (n = 3)	p-Wert
Alter in Jahren	68,9 (± 2,5)	72,3 (± 4,6)	0,503[1]
Geschlecht (männlich/weiblich)	4/4	2/1	0,763 [3]
Anzahl der Bildungsjahre	12,5 (± 2,6)	11,2 (± 2,8)	0,646[2]
Rechts-/Links-/Beidhändig	8/0/0	2/0/1	-
Erkrankungsdauer in Jahren	8,6 (± 6,6)	-	-
Levodopa-Äquivalenzdosis (mg)	779,2 (± 426,6)	-	-
MDS-UPDRS III	28,1 (± 9,4)	4,3 (± 3,8)	< 0,001[2]
Hoehn & Yahr-Stadium I/II/III/IV/V	2/3/1/2/0	-	-

Tabelle 3.5 zeigt die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich.

Tabelle 3.5 Ergebnisse der neuropsychologischen Testung in der Subanalyse
Die Werte der einzelnen neuropsychologischen Testparameter entsprechen dem Mittelwert (± SD) der entsprechenden Rohwerte - MoCA: Punktescore; FWIT: Sekunden; ZS: Punkte; CVLT: Anzahl Worte; TMT: Sekunden; DOT: Punkte; RWT: Anzahl Worte.
Die Gruppenunterschiede wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet; n: Anzahl, p: Signifikanzwert.

Neuropsychologischer Testparameter	**PE (n = 39)**	**Kontrollen (n = 46)**	**p-Wert**
MoCA-Gesamtscore	26,8 (± 2,9)	26,2 (± 2,5)	0,082
FWIT - Farbwörter lesen	37,9 (± 9,1)	36,3 (± 5,1)	0,711
FWIT - Farbstriche benennen	52,3 (± 10,0)	50,8 (± 9,1)	0,537
FWIT - Interferenzaufgabe	101,0 (± 29,3)	96,5 (± 22,5)	0,619
ZS vorwärts	7,8 (± 2,0)	7,3 (± 1,9)	0,311
ZS rückwärts	6,2 (± 1,9)	5,6 (± 1,6)	0,252
CVLT – DG 1-5	46,9 (± 9,5)	45,7 (± 11,4)	0,509
TMT A	44,9 (± 14,3)	41,8 (± 12,0)	0,402
TMT B	100,4 (± 44,9)	104,6 (± 40,0)	0,392
DOT A	6,3 (± 1,7)	5,9 (± 1,7)	0,128
RWT - S-Wörter	23,1 (± 7,8)	22,6 (± 7,1)	0,891
RWT - M-Wörter	18,7 (± 6,5)	17,3 (± 5,3)	0,444
RWT - Tiere	33,2 (± 7,7)	29,9 (± 6,3)	0,086
RWT - Sportart/Frucht-Wechsel	20,5 (± 4,4)	19,9 (± 3,2)	0,668
RWT - G/R-Wechsel	19,1 (± 5,1)	18,7 (± 6,4)	0,728

3.3 Voxelbasierte Morphometrie

Die Berechnungen der VBM erfolgten als Ganzhirnanalyse mit einer Signifikanzschwelle von $p \leq 0{,}05$ nach Korrektur für multiples Testen mittels Cluster-level FDR und mit dem TIV, Alter und Geschlecht als Kovariaten. Bei der Analyse der Gesamtstichprobe resultierte der Gruppenvergleich in mehreren signifikanten Clustern. Die entsprechenden Areale sind in Abbildung 3.1 dargestellt.

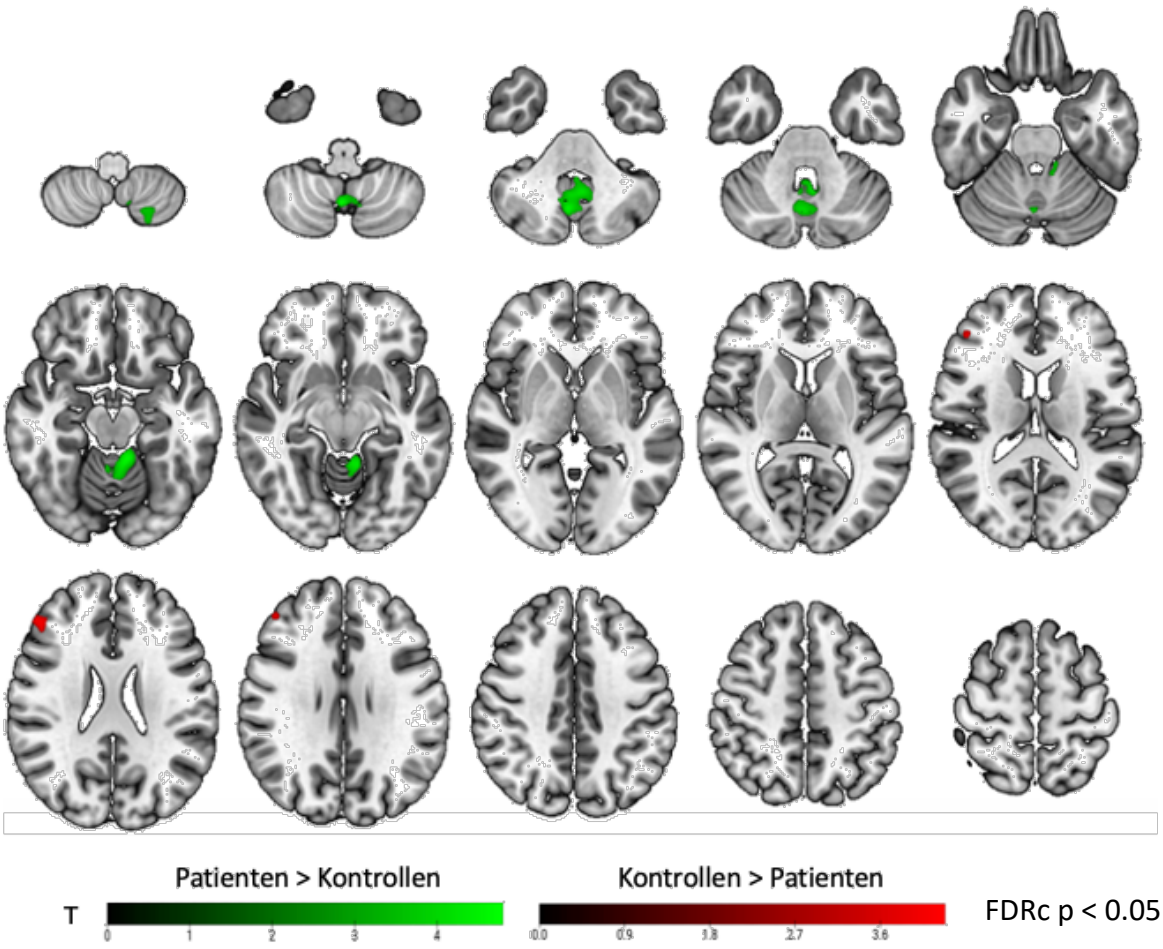

Abbildung 3.1 Ergebnisse der voxelbasierten Morphometrie
Die statistisch signifikanten Cluster nach Korrektur für multiples Testen mittels FDRc mit $p < 0{,}05$ sind farbcodiert abgebildet. Die Farbintensität wird vom jeweiligen T-Wert auf Voxelebene bestimmt. Die Cluster sind auf Axialschnitten des 152-MNI-Templates dargestellt. Grün: PE > Kontrollen; Rot: Kontrollen > PE. FDRc: Cluster-level false discovery rate; MNI: Montreal Neurological Institute.

Die Kontrollgruppe zeigte im Vergleich zur PE-Gruppe eine signifikant höhere Signalintensität im Bereich des Gyrus frontalis medius der rechten Großhirnhemisphäre (Tabelle 3.6).

Die PE-Gruppe wies im Vergleich zur Kontrollgruppe mehrere Cluster mit signifikant höheren Signalintensitäten im Bereich des Kleinhirns auf. Ein Cluster zeigte sich im Bereich der Lobuli VIII und IX des Vermis cerebelli mit Einbeziehung der rechten sowie linken anliegenden Kleinhirnhemisphäre (Tabelle 3.6). Weitere Cluster erstreckten sich linkshemisphärisch über die cerebellären Lobuli IV und V sowie über den Lobulus VIII (Tabelle 3.6).

Tabelle 3.6 VBM-Cluster mit signifikanten Gruppenunterschieden
VBM-Cluster mit signifikanten Gruppenunterschieden ($p \leq 0,05$ FDRc); Kovariaten Alter, TIV, Geschlecht; Cluster-Bezeichnung nach CAT12-AAL3-Atlas; MNI-Koordinaten des Peak-Voxels; k: Anzahl der Voxel.

Cluster-Nummer	**Cluster-Bezeichnung Kontrollen > PE**	**T-Wert**	**Clustergröße in k**	**MNI-Koordinaten X / Y / Z**
1	Gyrus frontalis medius rechts	4,43	1084	56 / 40 / 24
	Cluster-Bezeichnung PE > Kontrollen			
2	Lobuli VIII/IX Vermis cerebelli	4,83	4713	2 / - 62 / - 46
3	Lobuli IV/V links	4,74	2687	- 10 / - 44 / - 14
4	Lobulus VIII links	3,92	614	- 22 / - 80 / - 60

3.4 Voxelbasierte Morphometrie in den Subgruppen

Die VBM-Berechnungen mit den um die MCI-Probanden und -Probandinnen bereinigten Subgruppen erfolgten ebenfalls als Ganzhirnanalyse mit einer Signifikanzschwelle von $p \leq 0,05$ nach Korrektur für multiples Testen mittels Cluster-level FDR und mit dem TIV, Alter und Geschlecht als Kovariaten. Es konnten mehrere Cluster definiert werden, in denen die Signalintensität signifikante Gruppenunterschiede zeigte. Die entsprechenden Areale sind in Abbildung 3.2 dargestellt.

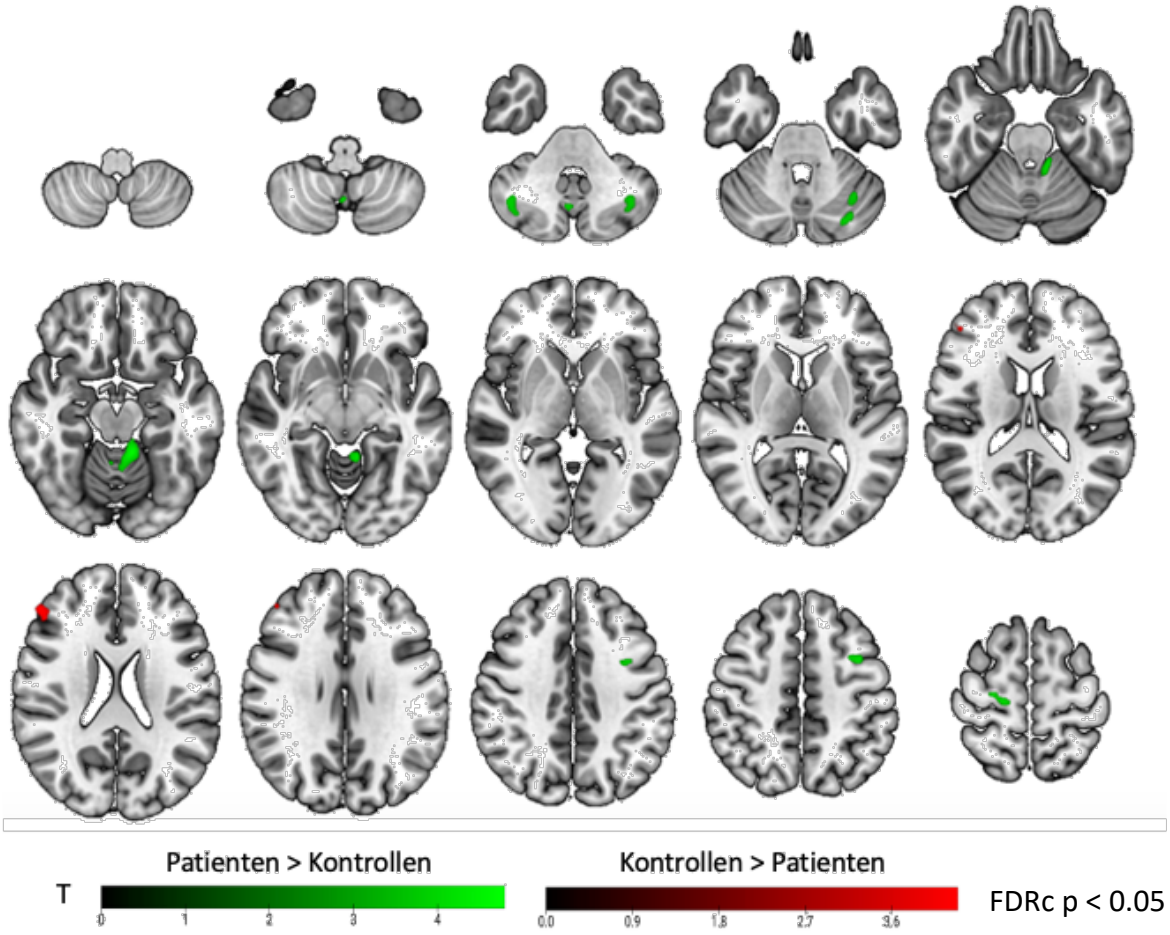

Abbildung 3.2 Ergebnisse der voxelbasierten Morphometrie der Subanalyse
Die statistisch signifikanten Cluster nach Korrektur für multiples Testen mittels FDRc mit $p < 0,05$ sind farbcodiert abgebildet. Die Farbintensität wird vom jeweiligen T-Wert auf Voxelebene bestimmt. Die Cluster sind auf Axialschnitten des 152-MNI-Templates dargestellt. Grün: PE > Kontrollen; Rot: Kontrollen > PE. FDRc: Cluster-level false discovery rate; MNI: Montreal Neurological Institute.

Die Kontrollgruppe zeigte im Vergleich zur PE-Gruppe auch im Rahmen der Subanalyse eine signifikant höhere Signalintensität im Bereich des Gyrus frontalis medius der rechten Großhirnhemisphäre (Tabelle 3.7).

Die PE-Gruppe wies im Vergleich zur Kontrollgruppe mehrere Cluster mit signifikant höheren Signalintensitäten auf. Im Großhirn zeigten sich beidseits erhöhte Signalintensitäten im Gyrus precentralis, wobei das Cluster der linken Großhirnhemisphäre bis in den Gyrus frontalis medius hineinreichte (Tabelle 3.7). Strukturell entspricht das linke Cluster am ehesten dem dorsalen prämotorischen Kortex. Weitere Cluster zeigten sich im Kleinhirn. Ein Cluster erstreckte sich linksseitig über die Lobuli IV und V (Tabelle 3.7), ein weiteres zeigte sich im Bereich der Lobuli VIII und IX des Vermis cerebelli mit Einbeziehung der rechten sowie linken angrenzenden Kleinhirnhemisphären (Tabelle 3.7). In beiden cerebellären

Hemisphären waren Cluster mit erhöhten Voxelintensitäten im Bereich des Crus I nachweisbar (Tabelle 3.7).

Tabelle 3.7 VBM-Cluster mit signifikanten Gruppenunterschieden in der Subanalyse
VBM-Cluster mit signifikanten Gruppenunterschieden ($p \leq 0{,}05$ FDRc); Kovariaten Alter, TIV, Geschlecht; Cluster-Bezeichnung nach CAT12-AAL3-Atlas; MNI-Koordinaten des Peak-Voxels; k: Anzahl der Voxel.

Cluster-Nummer	Cluster-Bezeichnung Kontrollen > PE	T-Wert	Clustergröße in k	MNI-Koordinaten X / Y / Z
1	Gyrus frontalis medius rechts	3,91	596	50 / 38 / 22
	Cluster-Bezeichnung PE > Kontrollen			
2	Gyrus precentralis rechts	4,14	408	26 / -16 / 64
3	Gyrus precentralis/ Gyrus frontalis medius links	3,89	474	-38 / 4 / 48
4	Lobuli VIII/IX Vermis cerebelli	3,86	340	2 / -64 / -46
5	Lobuli IV/V links	4,53	2053	-10 / -46 / -14
6	Crus I rechts	3,75	591	40 / -70 / -36
7	Crus I links	4,00	1044	-38 / -66 / -36

3.5 Oberflächenbasierte Morphometrie

Die Berechnungen der SBM erfolgten als Ganzhirnanalyse mit den Kovariaten Alter und Geschlecht sowie einer Signifikanzschwelle von $p \leq 0{,}05$ nach Korrektur für multiples Testen mittels Cluster-level FWE. Die Korrektur mittels Cluster-level FWE wurde gewählt, da die Korrektur mittels Cluster-level FDR in der CAT12-Toolbox nicht verfügbar ist. Bei Betrachtung der Gesamtstichprobe konnten keine Cluster identifiziert werden, in denen sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede in Bezug auf die kortikale Dicke zeigten.
In Abbildung 3.3 sind exemplarisch zwei Anschnitte des in der SBM erzeugten 3D-Modells dargestellt. Signifikante Cluster wären gemäß des T-Wertes farbcodiert im entsprechenden Areal markiert gewesen.

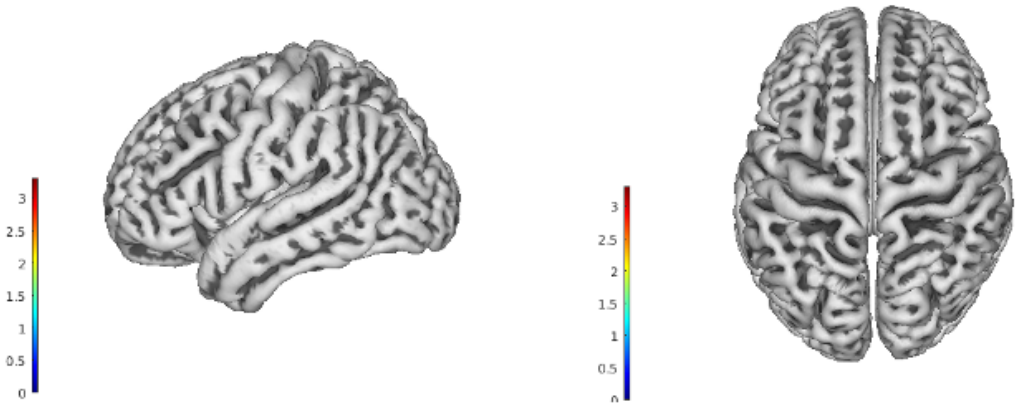

Abbildung 3.3 Ergebnisse der oberflächenbasierten Morphometrie
Die statistisch signifikanten Cluster nach Korrektur für multiples Testen mittels FWEc mit $p < 0,05$ wären farbcodiert im 3D-Modell abgebildet. In den vorliegenden Analysen konnten keine statistisch signifikanten Cluster nachgewiesen werden.

3.6 Oberflächenbasierte Morphometrie in den Subgruppen

Die SBM-Berechnungen der Subanalyse erfolgten als Ganzhirnanalyse mit den Kovariaten Alter und Geschlecht sowie einer Signifikanzschwelle von $p \leq 0,05$ nach Korrektur für multiples Testen mittels Cluster-level FWE. Die Korrektur mittels Cluster-level FWE wurde gewählt, da die Korrektur mittels Cluster-level FDR in der CAT12-Toolbox nicht verfügbar ist. Bei Betrachtung der kognitiv unbeeinträchtigten Stichprobe konnten keine Cluster identifiziert werden, in denen sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede in Bezug auf die kortikale Dicke zeigten.

3.7 Zusammenhang zwischen Morphometrie und kognitiven Funktionen

In der SBM wurden keine Bereiche identifiziert, in denen sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der kortikalen Dicke zeigten. Daher erfolgten die Korrelationsberechnungen ausschließlich zwischen den mittleren Voxelintensitäten der signifikanten Cluster der VBM und den in Kapitel 2.4.3 definierten Parametern.

Die Kontrollgruppe zeigte ein Cluster mit statistisch signifikant erhöhten Signalintensitäten im Gyrus frontalis medius rechts im Vergleich zu der PE-Gruppe. Die für dieses Cluster gemittelten Signalintensitäten der Personen mit einer PE zeigten eine positive Korrelation mit dem Gesamtscore des MoCA, wobei die übrigen Parameter keinen statistisch signifikanten Zusammenhang aufwiesen. Die Kontrollgruppe zeigte keine statistisch

signifikante Korrelation zwischen den Werten des rechten Gyrus frontalis medius und dem MoCA-Gesamtscore. In Tabelle 3.8 sind die entsprechenden Korrelationskoeffizienten sowie das jeweilige Signifikanzniveau dargestellt.

Tabelle 3.8 Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Gyrus frontalis medius rechts
Kontrollen > PE; Kovariate Alter; r_S: Korrelationskoeffizient Spearman (partiell), p: Signifikanzwert.

Gyrus frontalis medius rechts	PE		Kontrollen	
	r_S	p	r_S	p
MoCA-Gesamtscore	0,321	**0,029**	- 0,078	0,599
FWIT – Interferenzaufgabe	- 0,186	0,222		
Zahlenspanne vorwärts	0,164	0,282		
Zahlenspanne rückwärts	0,136	0,374		
CVLT – Lernsumme DG1-5	0,147	0,352		
TMT B	- 0,143	0,344		
RWT – S-Wörter	0,165	0,278		
RWT – Tiere	0,074	0,635		

Der innerhalb der PE-Gruppe statistisch signifikante Zusammenhang zwischen den in der VBM ermittelten Signalintensitäten des Clusters im Gyrus frontalis medius rechts sowie des MoCA-Gesamtscores wurde in Abbildung 3.4 visualisiert.

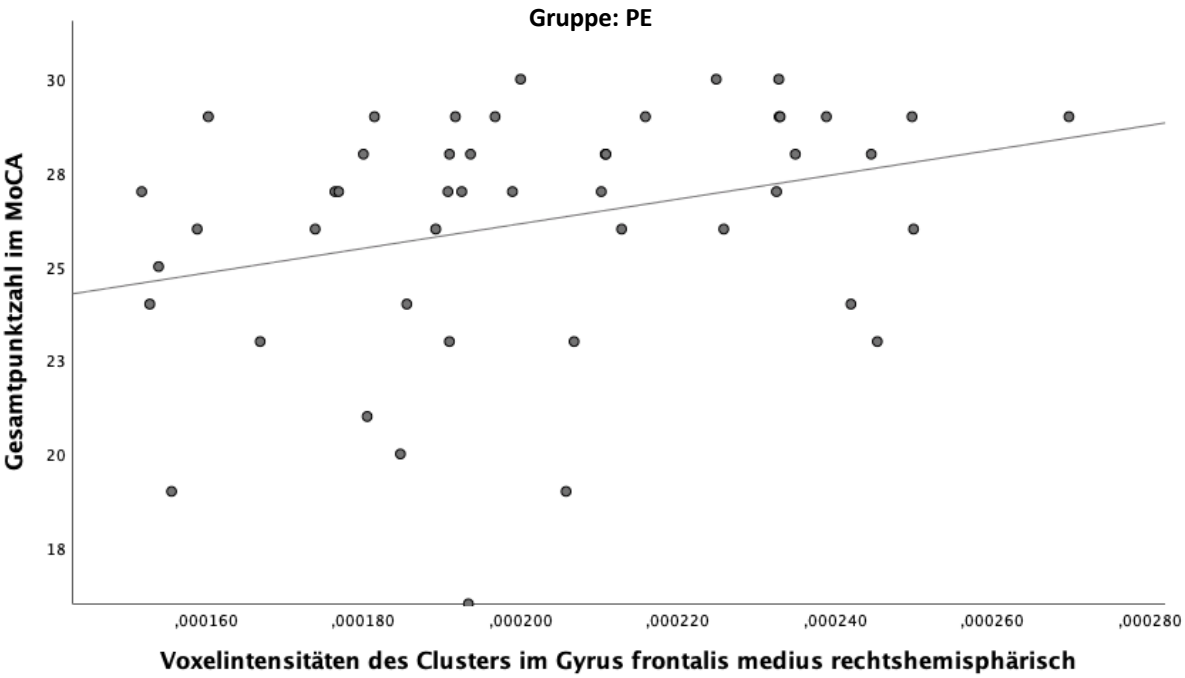

Abbildung 3.4 Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters im Gyrus frontalis medius rechts sowie dem MoCA-Gesamtscore
Parameter der PE-Gruppe; X-Achse: Mittlere Voxelintensitäten des Clusters im Gyrus frontalis medius im Verhältnis zum TIV; Y-Achse: MoCA-Gesamtscore

Bei Betrachtung der PE-Gruppe konnten drei Cluster identifiziert werden, in denen sich die Signalintensität im Vergleich zu der Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht zeigte. Hierbei konnten für die PE-Gruppe keine Korrelationen zwischen den Werten des Clusters im Vermis cerebelli und den neuropsychologischen Parametern gezeigt werden (Tabelle 3.9).

Tabelle 3.9 Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Vermis cerebelli Lobuli VIII/IX
Kontrollen < PE; Kovariate Alter; r_S: Korrelationskoeffizient Spearman (partiell), p: Signifikanzwert.

Lobuli VIII/IX Vermis cerebelli	**PE**		**Kontrollen**	
	r_S	**p**	**r_S**	**p**
MoCA-Gesamtscore	-0,028	0,856		
FWIT – Interferenzaufgabe	-0,006	0,966		
Zahlenspanne vorwärts	-0,101	0,509		
Zahlenspanne rückwärts	-0,238	0,116		
CVLT – Lernsumme DG1-5	0,063	0,693		
TMT B	0,195	0,194		
RWT – S-Wörter	-0,016	0,916		
RWT – Tiere	0,024	0,878		

Eine statistisch signifikante positive Korrelation wurde zwischen den Signalintensitäten der PE-Teilnehmenden innerhalb des Clusters der linkshemisphärischen Lobuli cerebelli IV/V und dem formal-lexikalischen Untertest S-Wörter des RWT gezeigt. Die Kontrollgruppe zeigte hierbei ebenfalls einen positiven Zusammenhang, wobei die Signifikanzschwelle von $p \leq 0,05$ nicht unterschritten wurde. Die übrigen neuropsychologischen Parameter wiesen keine statistisch signifikanten Korrelationen mit dem Cluster der Lobuli cerebelli IV/V links auf. In Tabelle 3.10 sind die entsprechenden Korrelationskoeffizienten sowie das jeweilige Signifikanzniveau dargestellt.

Tabelle 3.10 Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Lobuli IV/V links
Kontrollen < PE; Kovariate Alter; r_S: Korrelationskoeffizient Spearman (partiell), p: Signifikanzwert.

Lobuli IV/V Cerebellum links	**PE**		**Kontrollen**	
	r_S	**p**	**r_S**	**p**
MoCA-Gesamtscore	0,107	0,481		
FWIT – Interferenzaufgabe	0,149	0,327		
Zahlenspanne vorwärts	- 0,234	0,122		
Zahlenspanne rückwärts	- 0,174	0,252		

Lobuli IV/V Cerebellum links	PE		Kontrollen	
	r_S	p	r_S	p
CVLT – Lernsumme DG1-5	0,293	0,060		
TMT B	0,082	0,589		
RWT – S-Wörter	0,348	**0,019**	0,260	0,077
RWT – Tiere	0,150	0,331		

In Abbildung 3.5 ist der statistisch signifikante Zusammenhang zwischen den in der VBM ermittelten mittleren Voxelintensitäten des Clusters der Lobuli cerebelli IV/V links sowie der Ergebnisse des Untertest S-Wörter des RWT dargestellt.

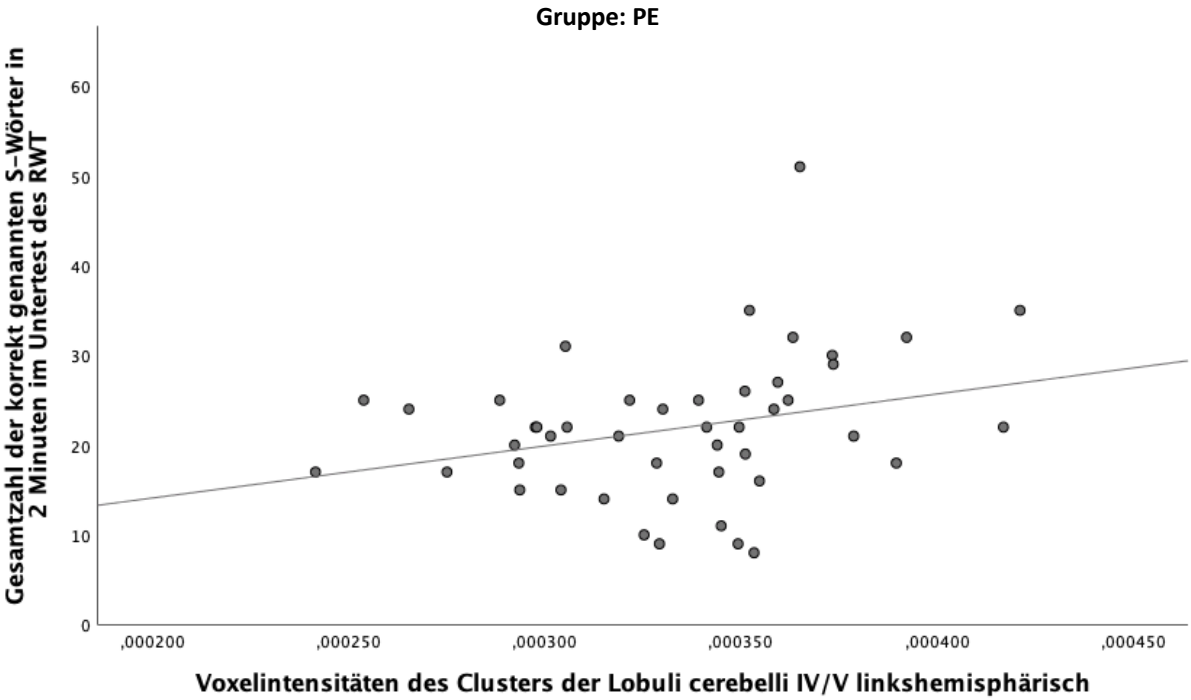

Abbildung 3.5 Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters der Lobuli cerebelli IV/V links rechts sowie dem Untertest S-Wörter des RWT
Parameter der PE-Gruppe; X-Achse: Mittlere Voxelintensitäten des Clusters der Lobuli cerebelli IV/V links im Verhältnis zum TIV; Y-Achse: Gesamtzahl der korrekt genannten S-Wörter in zwei Minuten im Untertest des RWT

Das dritte Cluster zeigte sich im Bereich des Lobulus cerebelli VIII links. Bei Betrachtung der PE-Gruppe konnten keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen den Voxelintensitäten des Clusters des Lobulus cerebelli VIII und den neuropsychologischen Parametern gezeigt werden (Tabelle 3.11).

Tabelle 3.11 Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Lobulus cerebelli VIII links
Kontrollen < PE; Kovariate Alter; r_S: Korrelationskoeffizient Spearman (partiell), p: Signifikanzwert.

Lobulus VIII Cerebellum links	PE		Kontrollen	
	r_S	p	r_S	p
MoCA-Gesamtscore	-0,034	0,824		
FWIT – Interferenzaufgabe	0,237	0,117		
Zahlenspanne vorwärts	-0,049	0,749		
Zahlenspanne rückwärts	0,028	0,857		
CVLT – Lernsumme DG1-5	0,092	0,561		
TMT B	0,195	0,195		
RWT – S-Wörter	0,224	0,139		
RWT – Tiere	0,011	0,941		

3.8 Zusammenhang zwischen Morphometrie und kognitiven Funktionen in den Subgruppen

In der SBM der kognitiv unbeeinträchtigten Stichprobe wurden keine Bereiche identifiziert, in denen sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der kortikalen Dicke zeigten. Daher erfolgten die Korrelationsberechnungen zwischen den VBM-Ergebnissen und den in Kapitel 2.4.3 definierten Parametern.

Die Kontrollgruppe zeigte auch in der Subanalyse ein Cluster mit statistisch signifikant erhöhten Signalintensitäten im Gyrus frontalis medius rechts im Vergleich zu der PE-Gruppe. Für die Studienteilnehmenden mit einer PE konnte übereinstimmend mit dem Ergebnis der Gesamtanalyse eine statistisch signifikante positive Korrelation der Signalintensitäten mit dem MoCA-Gesamtscore beobachtet werden. Innerhalb der Kontrollstichprobe bestätigte sich dieser Zusammenhang nicht. Die weiteren neuropsychologischen Parameter zeigten keine statistisch signifikanten Korrelationen mit den Signalintensitäten des Clusters im Gyrus frontalis medius rechts. In Tabelle 3.12 sind die entsprechenden Korrelationskoeffizienten sowie das jeweilige Signifikanzniveau dargestellt.

Tabelle 3.12 Subanalyse - Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Gyrus frontalis medius rechts
Kontrollen < PE; Kovariate Alter; rs: Korrelationskoeffizient Spearman (partiell), p: Signifikanzwert.

Gyrus frontalis medius rechts	PE		Kontrollen	
	r_S	p	r_S	p
MoCA-Gesamtscore	0,381	**0,018**	- 0,029	0,851
FWIT – Interferenzaufgabe	- 0,186	0,262		
Zahlenspanne vorwärts	0,131	0,433		
Zahlenspanne rückwärts	0,078	0,641		
CVLT – Lernsumme DG1-5	0,161	0,355		
TMT B	- 0,120	0,471		
RWT – S-Wörter	0,216	0,200		
RWT – Tiere	0,156	0,357		

Der innerhalb der PE-Gruppe statistisch signifikante Zusammenhang zwischen den in der VBM ermittelten Signalintensitäten des Clusters im Gyrus frontalis medius rechts sowie des MoCA-Gesamtscores wurde in Abbildung 3.6 visualisiert.

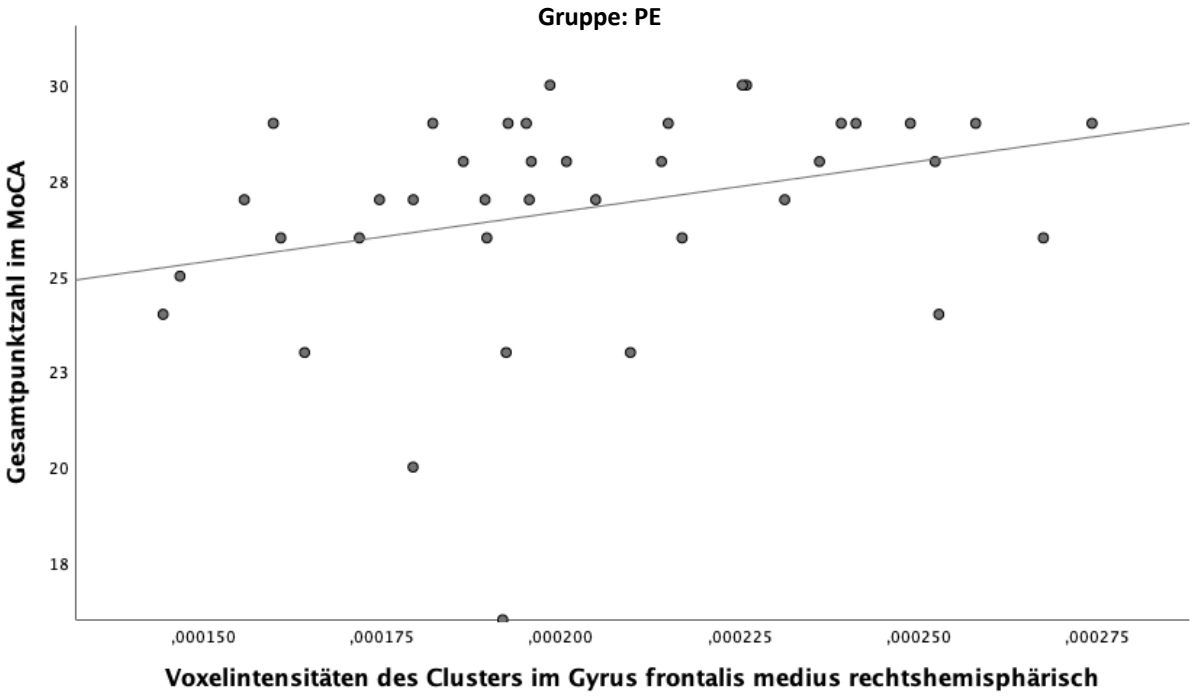

Abbildung 3.6 Subanalyse - Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters im Gyrus frontalis medius rechts sowie dem MoCA-Gesamtscore
Parameter der PE-Gruppe; X-Achse: Mittlere Voxelintensitäten des Clusters im Gyrus frontalis medius im Verhältnis zum TIV; Y-Achse: MoCA-Gesamtscore

Die PE-Gruppe zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe insgesamt sechs Cluster, in denen eine statistisch signifikant erhöhte Signalintensität vorlag. Die Signalintensitäten des kortikalen Clusters im Bereich des Gyrus precentralis rechts wiesen eine negative Korrelation mit der Punktzahl des Tests Zahlenspanne vorwärts auf. Dieser Zusammenhang konnte innerhalb der Kontrollstichprobe nicht beobachtet werden. Die weiteren neuropsychologischen Parameter zeigten keine Korrelationen mit den Signalintensitäten des Clusters im Gyrus precentralis rechts. In Tabelle 3.13 sind die entsprechenden Korrelationskoeffizienten sowie das jeweilige Signifikanzniveau dargestellt.

Tabelle 3.13 Subanalyse - Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Gyrus precentralis rechts
Kontrollen < PE; Kovariate Alter; r_S: Korrelationskoeffizient Spearman (partiell), p: Signifikanzwert.

Gyrus precentralis rechts	**PE**		**Kontrollen**	
	r_S	**p**	**r_S**	**p**
MoCA-Gesamtscore	- 0,060	0,722		
FWIT – Interferenzaufgabe	0,098	0,559		
Zahlenspanne vorwärts	- 0,333	**0,041**	0,158	0,299
Zahlenspanne rückwärts	0,145	0,384		
CVLT – Lernsumme DG1-5	0,297	0,083		
TMT B	- 0,254	0,125		
RWT – S-Wörter	0,038	0,823		
RWT – Tiere	0,102	0,547		

Abbildung 3.7 zeigt den innerhalb der PE-Gruppe nachgewiesenen, statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den in der VBM ermittelten Signalintensitäten des Clusters im Gyrus precentralis rechts sowie des Ergebnisses des Tests Zahlenspanne vorwärts.

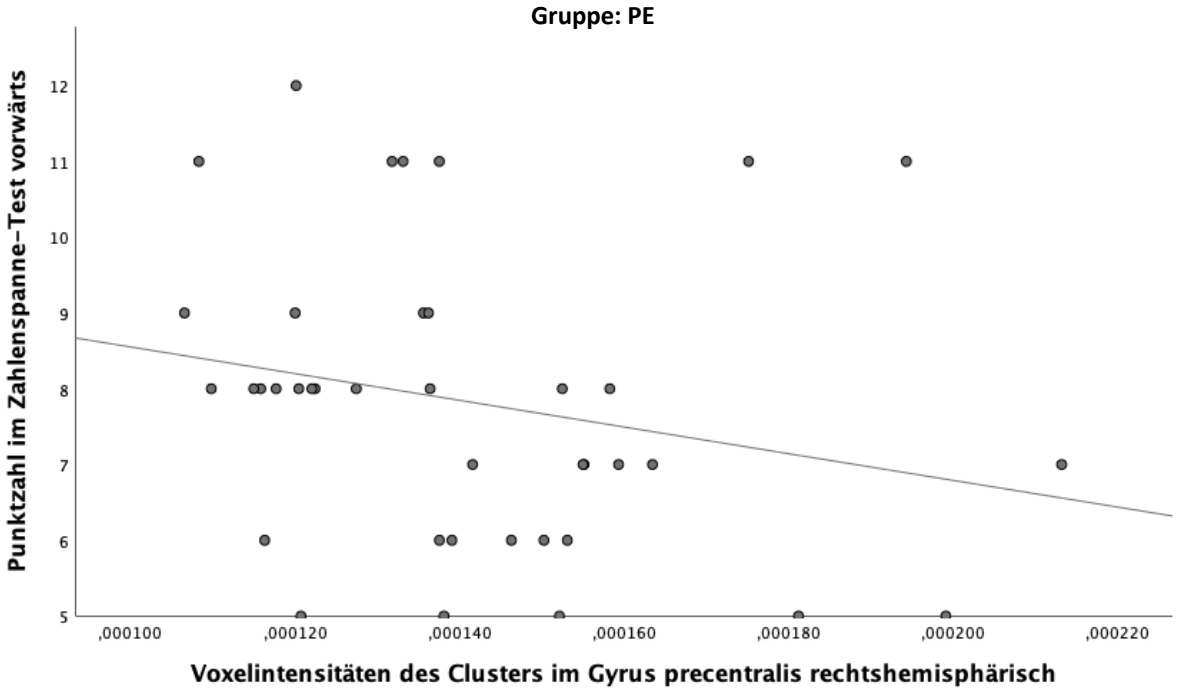

Abbildung 3.7 Subanalyse - Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters im Gyrus precentralis rechts sowie dem Test Zahlenspanne vorwärts

Parameter der PE-Gruppe; X-Achse: Mittlere Voxelintensitäten des Clusters im Gyrus precentralis rechts im Verhältnis zum TIV; Y-Achse: Punktzahl im Zahlenspanne-Test vorwärts

Ein weiterer kortikaler Cluster konnte linkshemisphärisch im Bereich des Gyrus precentralis mit Ausstrahlung in den Gyrus frontalis medius identifiziert werden. Die Signalintensitäten dieses Clusters wiesen positive Korrelationen mit dem MoCA-Gesamtscore und der Lernsumme DG1-5 des CVLT auf. Diese Zusammenhänge konnten in der Kontrollstichprobe nicht gezeigt werden. Die übrigen neuropsychologischen Parameter zeigten keine statistisch signifikanten Korrelationen mit den Signalintensitäten des Clusters im Gyrus precentralis beziehungsweise Gyrus frontalis medius links. In Tabelle 3.14 sind die entsprechenden Korrelationskoeffizienten sowie das jeweilige Signifikanzniveau dargestellt.

Tabelle 3.14 Subanalyse - Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Gyrus precentralis/Gyrus frontalis medius links

Kontrollen < PE; Kovariate Alter; r_S: Korrelationskoeffizient Spearman (partiell), p: Signifikanzwert.

Gyrus precentralis / Gyrus frontalis medius links	PE		Kontrollen	
	r_S	p	r_S	p
MoCA-Gesamtscore	0,314	**0,053**	0,010	0,948
FWIT – Interferenzaufgabe	- 0,201	0,227		
Zahlenspanne vorwärts	- 0,033	0,845		
Zahlenspanne rückwärts	0,151	0,364		

Gyrus precentralis / Gyrus frontalis medius links	PE		Kontrollen	
	r_S	p	r_S	p
CVLT – Lernsumme DG1-5	0,415	**0,013**	-0,184	0,232
TMT B	- 0,215	0,196		
RWT – S-Wörter	0,280	0,093		
RWT – Tiere	0,293	0,079		

Der innerhalb der PE-Gruppe statistisch signifikante Zusammenhang zwischen den in der VBM ermittelten Signalintensitäten des Clusters im Bereich des Gyrus frontalis medius und des Gyrus precentralis links sowie des MoCA-Gesamtscores wurde in Abbildung 3.8 dargestellt.

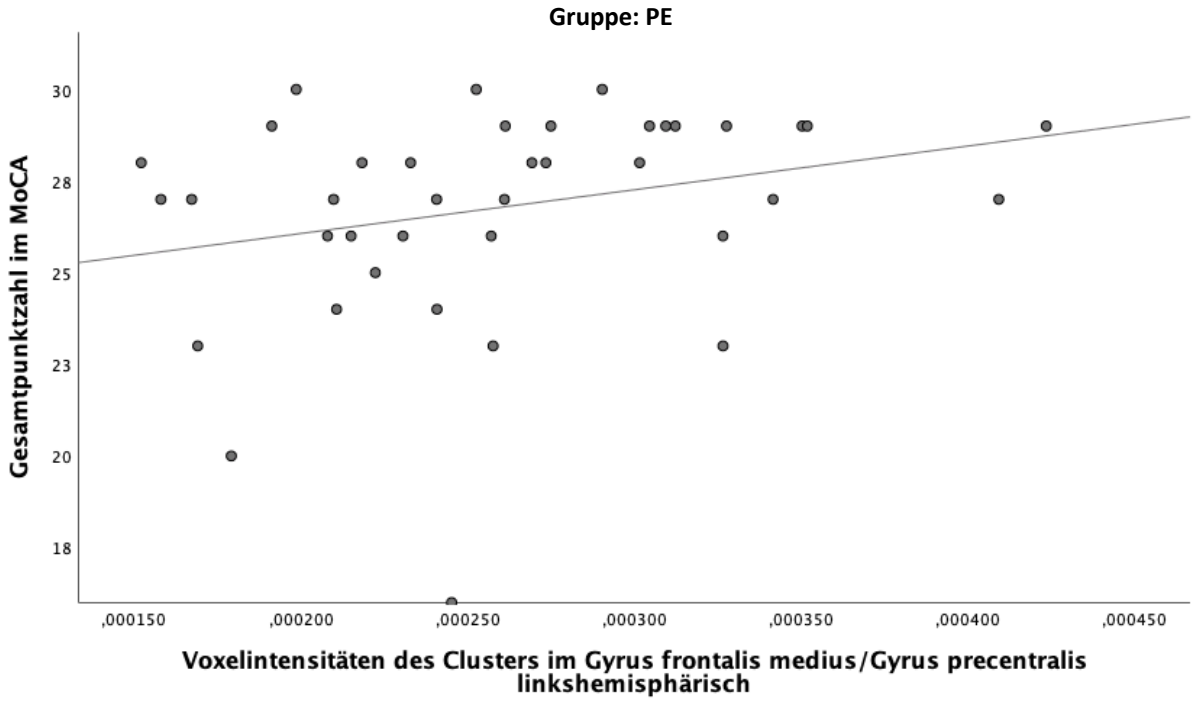

Abbildung 3.8 Subanalyse - Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters im Gyrus frontalis medius/Gyrus precentralis links sowie dem MoCA-Gesamtscore
Parameter der PE-Gruppe; X-Achse: Mittlere Voxelintensitäten des Clusters im Gyrus frontalis medius/ Gyrus precentralis links im Verhältnis zum TIV; Y-Achse: MoCA-Gesamtscore

Abbildung 3.9 zeigt den innerhalb der PE-Gruppe nachgewiesenen, statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den in der VBM ermittelten Signalintensitäten des Clusters im Bereich des Gyrus frontalis medius und des Gyrus precentralis links sowie der Lernsumme der Durchgänge 1 bis 5 aus dem CVLT.

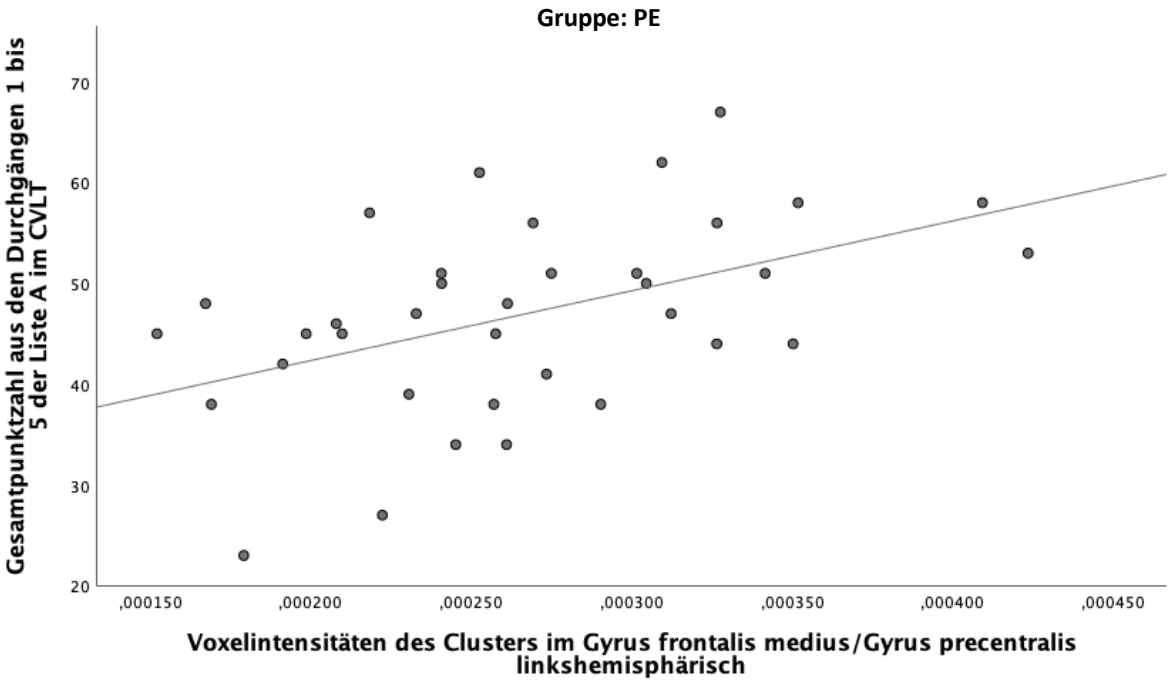

Abbildung 3.9 Subanalyse - Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters im Gyrus frontalis medius/Gyrus precentralis links sowie der Lernsumme der DG 1 bis 5 des CVLT
Parameter der PE-Gruppe; X-Achse: Mittlere Voxelintensitäten des Clusters im Gyrus frontalis medius/ Gyrus precentralis links im Verhältnis zum TIV; Y-Achse: Gesamtpunktzahl aus den Durchgängen 1 bis 5 der Liste A des CVLT

Die weiteren Cluster zeigten sich cerebellär. Für den Cluster in den Lobuli VIII und IX des Vermis cerebelli konnten innerhalb der PE-Gruppe keine statistisch signifikanten Korrelationen mit den neuropsychologischen Parametern gezeigt werden (Tabelle 3.15).

Tabelle 3.15 Subanalyse - Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Lobuli VIII/IX Vermis cerebelli
Kontrollen < PE; Kovariate Alter; r_S: Korrelationskoeffizient Spearman (partiell), p: Signifikanzwert.

Lobuli VIII/IX Vermis cerebelli	**PE**		**Kontrollen**	
	r_S	**p**	**r_S**	**p**
MoCA-Gesamtscore	- 0,007	0,967		
FWIT – Interferenzaufgabe	0,048	0,774		
Zahlenspanne vorwärts	0,114	0,495		
Zahlenspanne rückwärts	- 0,202	0,224		
CVLT – Lernsumme DG1-5	0,118	0,500		
TMT B	0,233	0,160		
RWT – S-Wörter	0,139	0,413		
RWT – Tiere	- 0,018	0,914		

Wie in der Analyse der Gesamtstichprobe konnte auch in der Subanalyse ein Cluster im Bereich der Lobuli cerebelli IV/V links identifiziert werden. Die in der Gesamtstichprobe

innerhalb der PE-Gruppe gezeigte positive Korrelation mit dem formal-lexikalischen Untertest S-Wörter konnte in der Subanalyse bestätigt werden. Ebenso konnte für den Parameter Lernsumme DG1-5 des CVLT eine statistisch signifikante positive Korrelation mit den Signalintensitäten der Studienteilnehmenden mit einer PE beobachtet werden. Innerhalb der Kontrollgruppe bestätigten sich die beschriebenen Zusammenhänge nicht. Die übrigen neuropsychologischen Parameter wiesen keine Korrelationen mit den Signalintensitäten des Clusters im Bereich der Lobuli cerebelli IV/V links auf. In Tabelle 3.16 sind die entsprechenden Korrelationskoeffizienten sowie das jeweilige Signifikanzniveau dargestellt.

Tabelle 3.16 Subanalyse - Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Lobuli IV/V links
Kontrollen < PE; Kovariate Alter; r_S: Korrelationskoeffizient Spearman (partiell), p: Signifikanzwert.

Lobuli IV/V Cerebellum links	**PE**		**Kontrollen**	
	r_S	**p**	**r_S**	**p**
MoCA-Gesamtscore	0,060	0,719		
FWIT – Interferenzaufgabe	0,065	0,697		
Zahlenspanne vorwärts	- 0,225	0,174		
Zahlenspanne rückwärts	- 0,230	0,164		
CVLT – Lernsumme DG1-5	0,391	**0,020**	0,233	0,128
TMT B	0,121	0,470		
RWT – S-Wörter	0,439	**0,007**	0,192	0,212
RWT – Tiere	0,218	0,195		

Abbildung 3.10 zeigt den für die PE-Gruppe gezeigten, statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Signalintensitäten des Clusters der Lobuli cerebelli IV und V linkshemisphärisch sowie den Lernsummen der Durchgänge 1 bis 5 des CVLT.

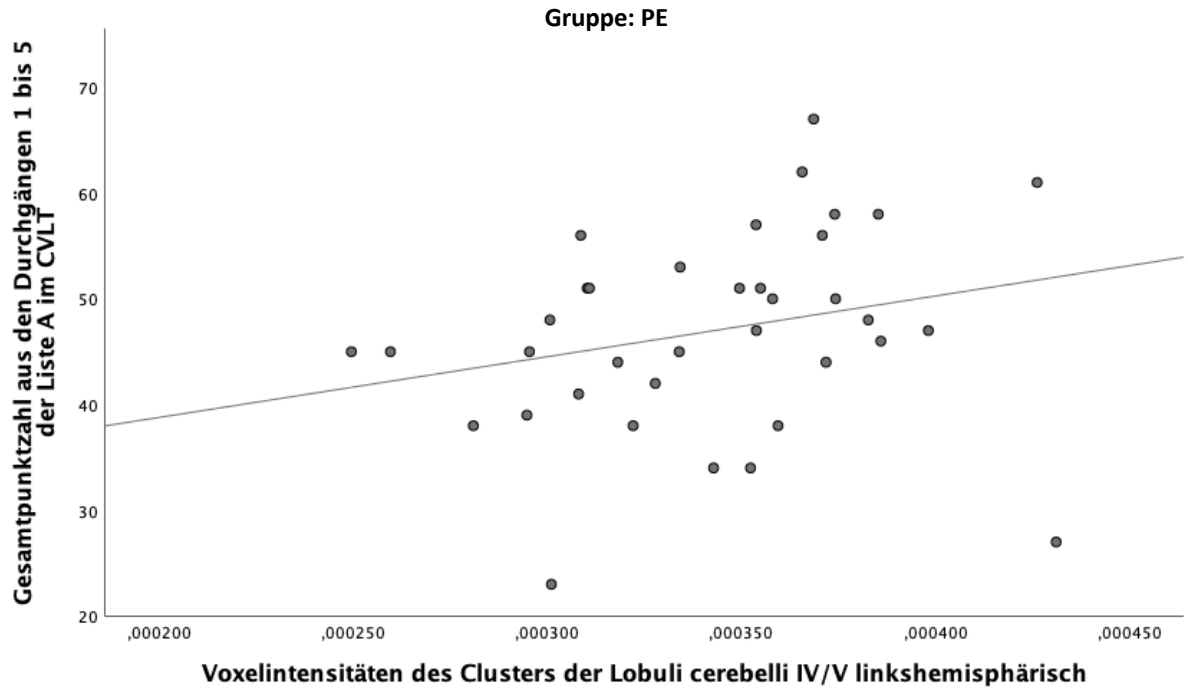

Abbildung 3.11 Subanalyse - Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters der Lobuli cerebelli IV/V links sowie der Lernsumme der DG 1 bis 5 des CVLT

Parameter der PE-Gruppe; X-Achse: Mittlere Voxelintensitäten des Clusters der Lobuli cerebelli IV/V links im Verhältnis zum TIV; Y-Achse: Gesamtpunktzahl aus den Durchgängen 1 bis 5 der Liste A des CVLT

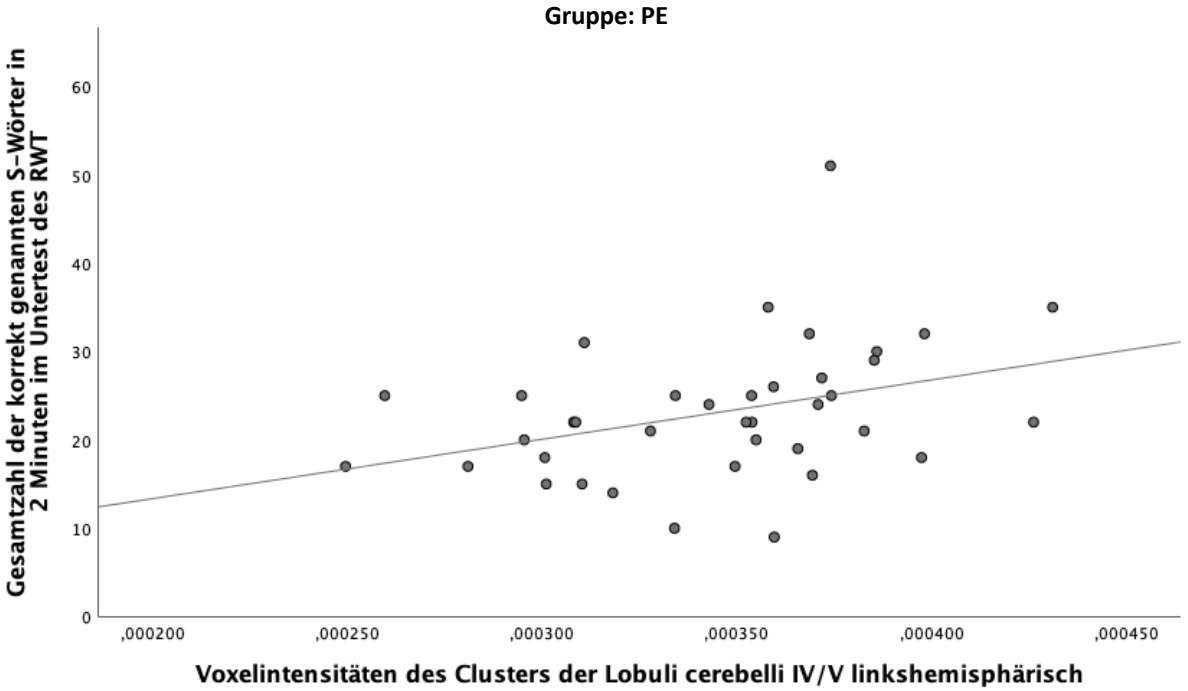

Abbildung 3.10 Subanalyse - Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters der Lobuli cerebelli IV/V links sowie dem Untertest „S-Wörter“ des RWT

Parameter der PE-Gruppe; X-Achse: Mittlere Voxelintensitäten des Clusters der Lobuli cerebelli IV/V links im Verhältnis zum TIV; Y-Achse: Gesamtzahl der korrekt genannten S-Wörter in zwei Minuten im Untertest des RWT

In Abbildung 3.11 ist die innerhalb der PE-Gruppe nachgewiesene, statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Cluster der Lobuli cerebelli IV und V links sowie der Ergebnisse des Untertests „S-Wörter“ des RWT dargestellt.

Im Crus I des Cerebellums zeigte sich in beiden Hemisphären jeweils ein Cluster mit erhöhten Signalintensitäten in der PE-Gruppe. Das Cluster des Crus I der rechten Hemisphäre zeigte für die PE-Gruppe eine statistisch signifikante positive Korrelation mit der Kenngröße Lernsumme DG1-5 des CVLT. Die Kontrollgruppe zeigte diesbezüglich eine Tendenz zur positiven Korrelation, ohne die Signifikanzschwelle von $p \leq 0{,}05$ zu unterschreiten. In Tabelle 3.17 sind die entsprechenden Korrelationskoeffizienten sowie das jeweilige Signifikanzniveau dargestellt.

Tabelle 3.17 Subanalyse - Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Crus I rechts
Kontrollen < PE; Kovariate Alter; r_S: Korrelationskoeffizient Spearman (partiell), p: Signifikanzwert.

Crus I Cerebellum rechts	**PE**		**Kontrollen**	
	r_S	**p**	**r_S**	**p**
MoCA-Gesamtscore	0,284	0,084		
FWIT – Interferenzaufgabe	- 0,185	0,267		
Zahlenspanne vorwärts	- 0,011	0,947		
Zahlenspanne rückwärts	- 0,127	0,449		
CVLT – Lernsumme DG1-5	0,531	**0,001**	0,276	0,070
TMT B	- 0,046	0,785		
RWT – S-Wörter	0,049	0,773		
RWT – Tiere	0,310	0,067		

Abbildung 3.12 zeigt den für die PE-Gruppe gezeigten, statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Signalintensitäten des Clusters im Crus I des Cerebellums rechtshemisphärisch sowie den Lernsummen der Durchgänge 1 bis 5 des CVLT.

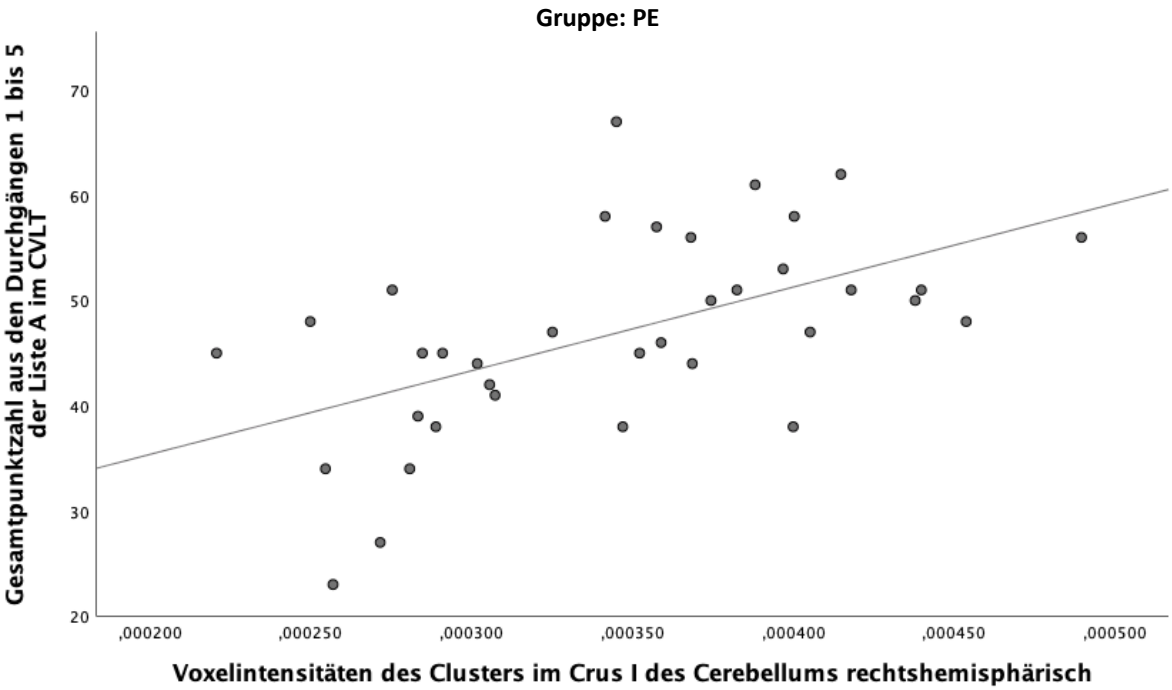

Abbildung 3.12 Subanalyse - Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters im Crus I des Cerebellums rechts sowie der Lernsumme der DG 1 bis 5 des CVLT
Parameter der PE-Gruppe; X-Achse: Mittlere Voxelintensitäten des Clusters des Crus I des Cerebellums rechtshemisphärisch im Verhältnis zum TIV; Y-Achse: Gesamtpunktzahl aus den Durchgängen 1 bis 5 der Liste A des CVLT

Der Cluster des Crus I der linken Hemisphäre zeigte übereinstimmend mit dem der rechten Hemisphäre für die PE-Gruppe eine statistisch signifikante positive Korrelation mit dem neuropsychologischen Parameter Lernsumme DG1-5 des CVLT. Zusätzlich korrelierte die Kenngröße Tiere des RWT positiv mit den Werten des Clusters. Beide Zusammenhänge konnten innerhalb der Kontrollstichprobe nicht nachgewiesen werden. In Tabelle 3.18 sind die entsprechenden Korrelationskoeffizienten sowie das jeweilige Signifikanzniveau dargestellt.

Tabelle 3.18 Subanalyse - Ergebnisse der Korrelationsberechnungen Crus I links
Kontrollen < PE; Kovariate Alter; r_S: Korrelationskoeffizient Spearman (partiell), p: Signifikanzwert.

Crus I Cerebellum links	**PE**		**Kontrollen**	
	r_S	**p**	**r_S**	**p**
MoCA-Gesamtscore	0,198	0,233		
FWIT – Interferenzaufgabe	-0,138	0,410		
Zahlenspanne vorwärts	0,008	0,963		
Zahlenspanne rückwärts	-0,096	0,566		
CVLT – Lernsumme DG1-5	0,375	**0,026**	0,233	0,128
TMT B	-0,044	0,794		

Crus I Cerebellum links	PE		Kontrollen	
	r_S	p	r_S	p
RWT – S-Wörter	0,131	0,438		
RWT – Tiere	0,325	**0,050**	0,211	0,169

Abbildung 3.13 zeigt den für die PE-Gruppe gezeigten, statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Signalintensitäten des Clusters im Crus I des Cerebellums linkshemisphärisch sowie den Lernsummen der Durchgänge 1 bis 5 des CVLT.

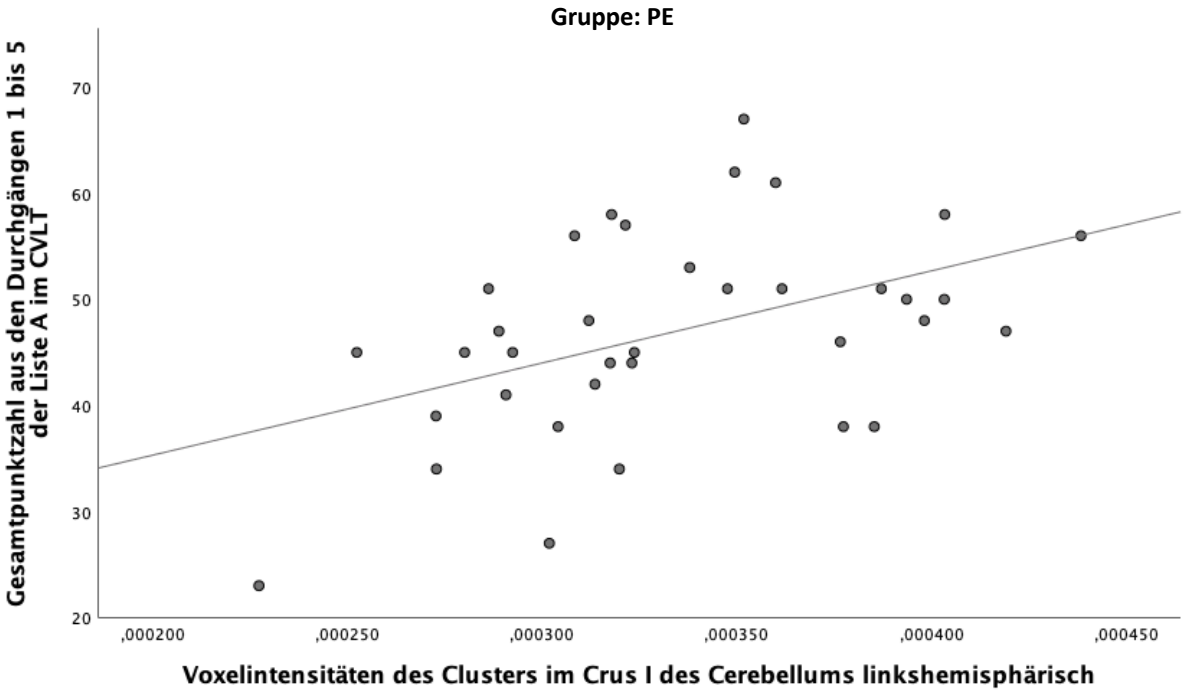

Abbildung 3.13 Subanalyse - Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters im Crus I des Cerebellums links sowie der Lernsumme der DG 1 bis 5 des CVLT
Parameter der PE-Gruppe; X-Achse: Mittlere Voxelintensitäten des Clusters des Crus I rechtshemisphärisch im Verhältnis zum TIV; Y-Achse: Gesamtpunktzahl aus den Durchgängen 1 bis 5 der Liste A des CVLT

Abbildung 3.14 zeigt den innerhalb der PE-Gruppe nachgewiesenen, statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Signalintensitäten des Clusters im Crus I des Cerebellums links sowie den Ergebnissen des Untertests „Tiere“ des RWT.

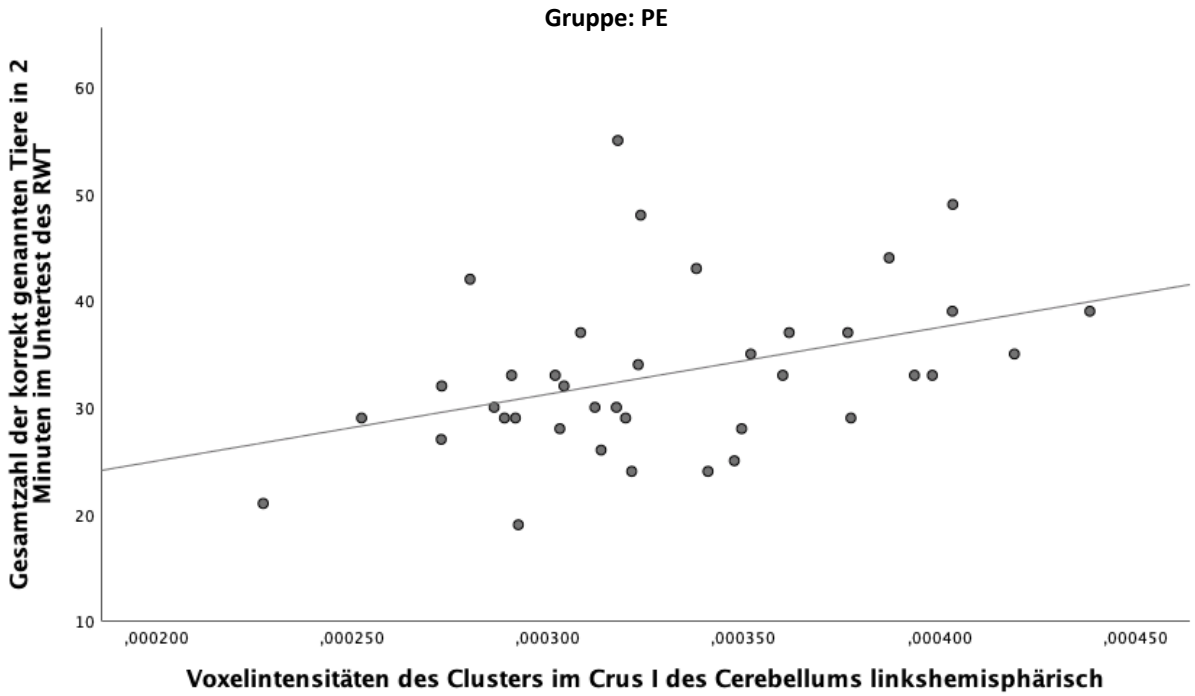

Abbildung 3.14 Subanalyse - Korrelation zwischen den Voxelintensitäten des Clusters im Crus I des Cerebellums links sowie dem Untertest „Tiere“ des RWT

Parameter der PE-Gruppe; X-Achse: Mittlere Voxelintensitäten des Clusters des Crus I des Cerebellums links im Verhältnis zum TIV; Y-Achse: Gesamtzahl der korrekt genannten Tiere in zwei Minuten im Untertest des RWT

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 47 Studienteilnehmende mit einer Parkinsonerkrankung sowie 49 gesunde Kontrollpersonen mittels voxelbasierter und oberflächenbasierter Morphometrie auf strukturelle Unterschiede in der kranialen grauen Substanz untersucht. Zur funktionellen Einordnung der strukturellen Veränderungen wurden die statistisch signifikanten Bildgebungsparameter in Korrelation zu verschiedenen kognitiven Funktionsparametern gesetzt. Zur Detektion früher Veränderungen der grauen Substanz wurde eine Subanalyse ergänzt, in der die Studienteilnehmenden mit kognitiven Beeinträchtigungen nach den MCI-Kriterien der MDS (Litvan et al., 2012) von den Analysen ausgeschlossen wurden. In der Subanalyse wurden 39 Studienteilnehmende mit einer Parkinsonerkrankung und 46 gesunde Kontrollpersonen aus der Gesamtstichprobe mittels voxelbasierter und oberflächenbasierter Morphometrie auf strukturelle Unterschiede in der kranialen grauen Substanz sowie mittels entsprechenden Korrelationsanalysen untersucht.

4.1 Zusammensetzung der Stichproben

Die PE-Gruppe sowie die Kontrollgruppe unterscheiden sich in der Gesamtstichprobe nicht signifikant hinsichtlich des Alters, des Geschlechts und der Anzahl der Bildungsjahre. Dies ist von besonderer Bedeutung, da diese Variablen einen Einfluss auf die kognitive Funktion haben können. Es handelte sich bei den Studienteilnehmenden beider Gruppen bis auf wenige Ausnahmen um Rechtshänder und Rechtshänderinnen. Wie erwartet ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienteilnehmenden der PE-Gruppe und der Kontrollgruppe hinsichtlich des Gesamtscores des MDS-UPDRS Teil 3, da dieser für die Erfassung motorischer Defizite im Rahmen der PE konzipiert wurde.

Nach Ausschluss der kognitiv beeinträchtigten Studienteilnehmenden zeigt auch die Stichprobe der Subanalyse keine signifikanten Gruppenunterschiede in Hinblick auf das Alter, das Geschlecht und die Anzahl der Bildungsjahre. Analog zur Gesamtstichprobe waren die Studienteilnehmenden in beiden Gruppen nahezu alle rechtshändig. Es wurden sieben Personen mit einer PE und drei Kontrollpersonen aufgrund eines MCI ausgeschlossen. Betrachtet man die ausgeschlossenen Probanden gesondert, fällt auf, dass sich die demographischen und klinischen Parameter nicht wesentlich von denen der eingeschlossenen Probanden unterscheiden. Insgesamt fallen bei den ausgeschlossenen

Probanden geringe Tendenzen zu einem höheren Lebensalter und einem geringeren Bildungsgrad auf, was beides Einflussfaktoren auf die kognitive Leistungsfähigkeit sind. Die ausgeschlossenen Teilnehmenden mit einer PE weisen zudem eine Tendenz zu einer längeren Erkrankungsdauer und einer gering höheren Levodopa-Äquivalenzdosis als Hinweise auf ein fortgeschritteneres Erkrankungsstadium auf. Es wurden die beiden einzigen Probanden des Hoehn und Yahr-Stadiums VI ausgeschlossen, sodass eine schwere motorische Erkrankung vermutlich auch mit einer größeren Affektion der Kognition einhergeht. Die Zahlen sind aufgrund der sehr geringen Stichprobengröße der ausgeschlossenen Studienteilnehmenden zurückhaltend zu interpretieren. Dass auch Teilnehmende mit beispielsweise einer geringen Krankheitsdauer, einem niedrigeren Alter und einem hohen Bildungsgrad ausgeschlossen wurden, betont die klinisch weit verbreitete Beobachtung der Heterogenität der Symptome im Rahmen der PE.

4.2 Voxelbasierte Morphometrie

Mithilfe der VBM ist es möglich, strukturelle Unterschiede des menschlichen Gehirns zwischen unterschiedlichen Gruppen in-vivo herauszuarbeiten. In der vorliegenden Studie wurden in der Gesamtstichprobe Studienteilnehmende mit einer PE und gesunde Kontrollpersonen mit der in CAT12 implementierten VBM-Methode in einer Ganzhirnanalyse verglichen, um die kraniale graue Substanz auf Veränderungen zu untersuchen. In einer im Anschluss durchgeführten Subanalyse wurden kognitiv beeinträchtigte Studienteilnehmende ausgeschlossen, um Veränderungen darzustellen, die vor Einsetzen von kognitiven Defiziten bei der PE auftreten.
Es konnten sowohl Veränderungen kortikal im Großhirn sowie cerebellär nachgewiesen werden.

In der Gesamtstichprobe zeigte sich ein statistisch signifikantes Cluster kortikal rechtshemisphärisch im Gyrus frontalis medius, welches in der PE-Gruppe geringere Signalintensitäten aufwies als das entsprechende Areal in der Kontrollgruppe. Es bestand eine positive Korrelation mit dem MoCA-Gesamtscore, welcher Rückschlüsse auf die globale Hirnfunktion zulässt. Eine verringerte Signalintensität im Gyrus frontalis medius rechtshemisphärisch war mit einer verminderten generalisierten kognitiven Leistung assoziiert. Die positive Korrelation ließ sich nur in der PE-Gruppe nachweisen, sodass dieser statistische Zusammenhang im Rahmen der Erkrankung zu diskutieren ist. In bisherigen Studien konnte für den rechtshemisphärischen Gyrus frontalis medius funktionell vor allem

eine Beteiligung an Aufmerksamkeitsprozessen und am Arbeitsgedächtnis nachgewiesen werden (Briggs et al., 2021, Koyama et al., 2017). Unter der Annahme, dass eine Abnahme von Funktionen der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses mit verminderten Signalintensitäten im Gyrus frontalis medius rechts einhergeht, wären Korrelationen mit weiteren, hierfür spezifischen kognitiven Funktionsparametern zu erwarten. Dieser Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die im Gyrus frontalis medius rechts spezifisch betroffenen Funktionen nicht adäquat durch die hier verwendeten neuropsychologischen Parameter abgebildet werden, sich eine Beeinträchtigung aber durch die breit gefächerte und kombinierte Testung im MoCA zeigt.
Die PE-Stichprobe der Subanalyse zeigt im Gruppenvergleich ebenfalls ein statistisch signifikantes Cluster mit verringerten Signalintensitäten rechtshemisphärisch im Gyrus frontalis medius. Die positive Korrelation des Gyrus frontalis medius rechts mit dem MoCA-Gesamtscore in der PE-Gruppe bestätigte sich in dieser Analyse.
Die beschriebene reduzierte Signalintensität im rechtshemisphärischem Gyrus frontalis medius konnte in mehreren Studien mittels VBM nachgewiesen werden (Biundo et al., 2011, Melzer et al., 2012, Oh et al., 2021). Teilweise gelang hierbei der Nachweis lediglich in einer Stichprobe kognitiv bereits beeinträchtigter Personen mit einer PE (Melzer et al., 2012). Eine Affektion des Gyrus frontalis medius rechtshemisphärisch wurde mittels SBM auch unabhängig der kognitiven Leistungsfähigkeit gezeigt (Gerrits et al., 2016, Mak et al. 2015), wenngleich auch hier insgesamt eine Progression der kortikalen Atrophien im Krankheitsverlauf postuliert wurde. So zeigten Studienteilnehmende ohne kognitive Beeinträchtigungen nach MDS-Kriterien in einer Langzeitbetrachtung im Vergleich zu gesunden Kontrollen initial bereits erste Atrophien beispielsweise temporal, im Verlauf erstreckten sich atrophe Areale aber insbesondere bei Entwicklung eines MCI oder einer Demenz über ausgedehntere Areale frontal sowie temporoparietal (Gerrits et al. 2016, Mak et al., 2015).

Bei Betrachtung der kognitiv unbeeinträchtigten Stichproben in der Subanalyse konnten zwei weitere kortikale Cluster identifiziert werden, in denen sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede ergaben, hier allerdings mit erhöhten Signalintensitäten in der PE-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Ein Cluster wurde im Gyrus precentralis rechtshemisphärisch dargestellt. Das andere Cluster erstreckte sich linkshemisphärisch vom Gyrus precentralis bis in den Gyrus frontalis medius, topographisch entspricht das Areal insgesamt dem dorsalen prämotorischen Kortex. Während der Gyrus precentralis den

primären Motorkortex enthält und somit funktionell der Generierung der Willkürmotorik zuzuordnen ist (Mak et al., 2015), wird der prämotorische Kortex als Verbindung zwischen dem primären Motorkortex und dem präfrontalen Kortex gesehen (Genon et al., 2018). Entsprechend werden durch die vielfältigen Afferenzen und Efferenzen funktionell diverse Entitäten diskutiert, dazu gehören die Bewegungsplanung und -ausführung sowie kognitive Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeitsprozesse (Genon et al., 2018). Für den dorsalen prämotorischen Kortex ergab sich in der vorliegenden Studie hierzu passend in der PE-Gruppe eine statistisch signifikante positive Korrelation mit dem kognitiven Funktionsparameter „Lernsumme DG 1-5“ aus dem CVLT, der die Lern- und Abruffähigkeit widerspiegelt. Der Gyrus precentralis rechtshemisphärisch zeigte für die PE-Probanden eine statistisch signifikante negative Korrelation mit dem kognitiven Parameter „Zahlenspanne vorwärts“, der stellvertretend für Funktionen des Kurzzeitgedächtnisses gewählt wurde. Die Annahme, dass eine Zunahme des primären Motorkortex mit einer Abnahme der Gedächtnisfunktion einhergeht, erscheint aufgrund der vornehmlich motorischen Funktion des betreffenden Hirnareals unwahrscheinlich. Die Diskrepanz zwischen den vorliegenden Ergebnissen und der Literatur lässt sich unter anderem durch Limitationen in der Methode der Korrelationsberechnungen erklären. So sind statistische Zusammenhänge für sich genommen nicht beweisend kausal bedingt und somit im wissenschaftlichen Kontext zu verstehen.

Bei Betrachtung der Gesamtstichprobe wurden im Gruppenvergleich drei cerebelläre Cluster mit erhöhten Signalintensitäten in der PE-Gruppe identifiziert. Eines dieser Cluster ist in den Lobuli VIII und IX des Vermis cerebelli lokalisiert. Funktionell wird dieses Areal vor allem im Rahmen der posturalen Stabilität diskutiert (Coffman et al., 2011), welche bei Beeinträchtigung als eines der Kardinalsymptome der PE gilt (Postuma et al., 2015). Es wurde gezeigt, dass eine veränderte Konnektivität zwischen Vermis cerebelli und dem sensomotorischen Kortex einen Einfluss auf die posturale Stabilität im Rahmen der PE hat (Maiti et al., 2021), sodass eine strukturelle Hypertrophie im Rahmen einer funktionellen Kompensation diskutiert werden kann. Passend zeigte sich in der vorliegenden Studie kein kognitiver Funktionsparameter korrelierend zu der beobachteten erhöhten Signalintensität. In der Subanalyse wurde nach Ausschluss der kognitiv beeinträchtigten Probanden ebenfalls ein Cluster mit erhöhten Signalintensitäten in dieser Lokalisation identifiziert. Eine Korrelation mit den kognitiven Funktionsparametern zeigte sich auch in der Subanalyse nicht.

Die zwei weiteren Cluster, die erhöhte Signalintensitäten in der PE-Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe zeigten, wurden linkshemisphärisch im Cerebellum dargestellt. Ein Cluster erstreckte sich über die Lobuli IV und V, das zweite und kleinere Cluster zeigte sich im Lobulus VIII. Beide Cluster sind in Regionen des Kleinhirns lokalisiert, welche vornehmlich mit sensomotorischen Funktionen in Zusammenhang gebracht werden (Schmahmann, 2019). Während das Cluster im Lobulus VIII des Cerebellums hierzu passend keine Korrelationen mit den kognitiven Funktionsparametern aufwies, zeigte das Cluster im Lobulus IV/V eine statistisch signifikante positive Korrelation mit dem Parameter „S-Wörter“ aus dem RWT, welcher stellvertretend als Parameter der formal-lexikalischen Wortflüssigkeit gewählt wurde. Dieser Zusammenhang wurde in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden nicht nachgewiesen, sodass die beobachteten Korrelationen als spezifische Veränderungen im Rahmen der PE gewertet werden können. Dass Veränderungen des Cerebellums mit veränderten Leistungen der Wortflüssigkeit, des Arbeitsgedächtnisses und der Exekutive im Allgemeinen einhergehen können, scheint erwiesen (Schmahmann, 2019). Die in Zusammenhang mit dem Cerebellum stehenden Veränderungen der kognitiven Funktion wurden allerdings bisher mit strukturellen Veränderungen des Lobus posterior mit seinen Lobuli VI, VII und IX assoziiert (Riou et al., 2021, Schmahmann, 2019). Eine Erklärung für die dennoch vorliegende Korrelation wäre hier unter anderem eine Limitation in der Methode der Korrelationsberechnungen, sodass der beobachtete statistische Zusammenhang in diesem Fall nicht kausal bedingt ist.
Die Subanalyse erbrachte ebenfalls den Nachweis eines cerebellären Clusters im Lobulus IV/V, wenngleich sich dieses kleiner darstellen ließ. Das deutlich kleinere Cluster der Gesamtstichprobe im Lobulus VIII zeigt sich im Gruppenvergleich der unbeeinträchtigten Stichproben nicht.

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführte Subanalyse ergab zwei weitere cerebelläre Cluster mit erhöhten Signalintensitäten in der PE-Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe, welche sich in der Gesamtanalyse nicht darstellen ließen. Es zeigten sich bihemisphärisch Cluster im Crus I. Das Crus I wird anatomisch zum Lobulus VII des Cerebellums gezählt (Bodranghien et al., 2016). Diesem Areal wird eine funktionelle Bedeutung in mehreren kognitiven Domänen wie der Sprache, dem Arbeitsgedächtnis und weiteren Exekutivfunktionen beigemessen (Schmahmann, 2019). In der vorliegenden Studie wurde hierzu passend eine statistisch signifikante positive Korrelation der Cluster im Crus I beider Kleinhirnhemisphären mit dem kognitiven Funktionsparameter der Lern- und

Abruffähigkeit „Lernsumme DG 1-5“ aus dem CVLT gezeigt. Darüber hinaus ergab sich für das Cluster links eine statistisch signifikante positive Korrelation mit dem kognitiven Funktionsparameter „Tiere“ aus dem RWT, welcher stellvertretend als Parameter der kategorial-semantischen Wortflüssigkeit gewählt wurde.
Es lässt sich ableiten, dass eine erhöhte Signalintensität im Crus I in beiden Hemisphären mit einer erhöhten Leistung der Lern- und Abruffähigkeit sowie der kategorial-semantischen Wortflüssigkeit einhergeht. Während in der Literatur eine Ansiedelung der Sprachfunktion im Kleinhirn vornehmlich rechtshemisphärisch beschrieben wird (Guell & Schmahmann, 2020), rechtfertigt sich das vorliegende Ergebnis damit, dass auch Exekutivfunktionen eine wesentliche Rolle bei der Bewältigung von Wortflüssigkeitstests spielen.

Zusammengefasst ergaben sich in der Gesamtanalyse mehrere Cluster, die in der PE-Gruppe eine veränderte Signalintensität in der grauen Substanz im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen. Ein Cluster rechtshemisphärisch frontal zeigte eine verminderte Signalintensität und drei Cluster cerebellär zeigten eine erhöhte Signalintensität, was sich insgesamt als Atrophie und Hypertrophie interpretieren lässt. Allgemein kommt es in der Biologie zu solchen strukturellen Veränderungen als Reaktion auf interne oder externe Reize. Die Anpassungsreaktion kann als Kompensation zur Aufrechterhaltung der Funktion erfolgen oder als Folge einer kontinuierlichen Präsentation der neuen Reize, welche gegebenenfalls zu einer Ausbildung von Symptomen führt. Die in der vorliegenden Studie identifizierten strukturell veränderten Areale sind funktionell vor allem motorischen und kognitiven Exekutivfunktionen zuzuordnen. Während die motorischen Funktionen eher spät im Krankheitsverlauf als betroffen gelten (Kasten et al., 2013), sind die Exekutivfunktionen im Rahmen der PE im Vergleich zu den anderen kognitiven Funktionsbereichen häufig besonders betroffen (Caviness et al., 2007). Da in der vorliegenden Studie die zumeist hypertrophen Cluster mit nahezu ausschließlich positiven Korrelationen mit den entsprechenden kognitiven Funktionsparametern einhergehen, erscheint in diesem Zusammenhang eine strukturelle Anpassung zur Aufrechterhaltung der Funktion denkbar. Histopathologisch handelt es sich bei den hypertrophen Clustern im motorischen und prämotorischen Kortex um Areale, die nach Braak im Rahmen der Ausbreitung der α-Synukleinopathie zuletzt betroffen sind (Braak et al., 2002), sodass ein kompensatorischer Effekt bei bereits bestehender Affektion der Basalganglien möglich erscheint. Die meisten identifizierten Cluster sind im Cerebellum zu lokalisieren, was zu der Frage des Stellenwerts des Kleinhirns in der Pathogenese der PE führt. Nachdem anhand von Tierversuchen

disynaptische Verbindungen zwischen den Basalganglien und dem Cerebellum nachgewiesen werden konnten (vgl. Kapitel 1.1.3), ergaben sich mit neueren bildgebenden Verfahren weitere Methoden, um den Einfluss des Kleinhirns auf die PE zu untersuchen. Mittels Traktographie wurden unter anderem direkte Verbindungen zwischen dem Cerebellum und dem Globus pallidus internus sowie der Substantia nigra gezeigt (Quartarone et al., 2020). Die Datenlage zu strukturellen Veränderungen des Cerebellums im Rahmen der PE verbleibt bisher inkongruent. Mehrere Studien zeigten cerebelläre Atrophien in der PE-Gruppe (Donzuso et al., 2021, Oh et al., 2021). Diese wurden vor allem mit einem höheren Lebensalter oder einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsverlauf in Zusammenhang gebracht (Donzuso et al., 2021). Hypertrophe cerebelläre Areale wurden hierzu passend eher in Stichproben beobachtet, in denen jüngere Studienteilnehmende mit einer PE im Rahmen eines „Early-Onset“ betroffen sind oder in denen nicht-erkrankte Personen untersucht wurden, die Risikofaktoren für eine PE wie eine REM-Schlafverhaltensstörung aufwiesen (Xuan et al., 2019). In einer weiteren Studie konnte in einer PE-Gruppe im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe gleichzeitig vorliegende Atrophien und Hypertrophien im Cerebellum gezeigt werden (Zeng et al., 2017). Es handelte sich hierbei bei der untersuchten Stichprobe um ein Kollektiv, bei dem erste motorische Symptome im Durchschnitt seit fünf Jahren vorlagen und die Erkrankung anhand der klinischen Parameter noch nicht weit fortgeschritten war (Zeng et al., 2017). Insgesamt wurden Hypertrophien eher im Sinne von Kompensationsmechanismen diskutiert, während Atrophien mit dem Auftreten verschiedener klinischer, sowohl Kognition als auch Motorik betreffender, Symptome in Zusammenhang gebracht wurden (Holtbernd et al., 2020, Xuan et al., 2019, Zeng et al., 2017).

Mittels funktioneller Bildgebung wurden bei Personen mit einer PE erhöhte Konnektivitäten im Cerebellum nachgewiesen, wobei diese häufig mit einer verbesserten motorischen und kognitiven Leistung assoziiert wurden (Wu et al., 2011). Es wurde auch hier eine kompensatorische Funktion des Cerebellums diskutiert, sodass die klinische Symptomatik für einen gewissen Zeitraum abgemildert wird (Wu et al., 2011). Ein weiterer Ansatz beschreibt die cerebellären Veränderungen als pathophysiologische Reaktion auf beispielsweise eine erhöhte Aktivität des Nucleus subthalamicus (Schrock et al., 2009). Es wird vermutet, dass einige Symptome auf das veränderte Aktivitätsmuster des Cerebellums zurückzuführen sind, so konnte ein Einfluss auf die Entwicklung eines Tremors und von Levodopa-induzierten Dyskinesien nachgewiesen werden (Wu & Hallett, 2013). Insgesamt

werden weitere strukturelle und funktionelle Untersuchungen notwendig sein, um die Rolle des Cerebellums auf den Krankheitsverlauf der PE zu klären.

4.3 Oberflächenbasierte Morphometrie

Die SBM ermöglicht die in-vivo Untersuchung der zerebralen kortikalen Dicke. Während eine progrediente, globale Abnahme dieser auch im Rahmen des normalen Alterungsprozesses beobachtet wurde, fielen verstärkte Veränderungen der kortikalen Dicke vor allem bei neurodegenerativen Prozessen auf (Ziegler et al., 2014). Dies macht die kortikale Dicke zu einem vielversprechenden Parameter in der PE-Forschung hinsichtlich des Verständnisses der Pathophysiologie und der Evaluation eines Stellenwertes in der Früherkennung, wenngleich die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen in der Vergangenheit inkonsistent verblieben (vgl. Kapitel 1.2.4).

In der vorliegenden Arbeit wurden die einzelnen Stichproben auf Unterschiede in der kortikalen Dicke mithilfe der in der CAT12-Toolbox implementierten Methode der SBM untersucht. Es ergaben sich sowohl in der Gesamt- als auch in der Subanalyse in keiner Stichprobe Cluster, in denen sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zeigte. Bemerkenswert ist dieses Ergebnis vor allem im direkten Vergleich zu den Ergebnissen der VBM, die sowohl in der Gesamtstichprobe als auch in der Stichprobe der kognitiv unbeeinträchtigten Probanden verschiedene Areale mit signifikant unterschiedlichen Signalintensitäten zeigte. Bei diesem Vergleich ist anzumerken, dass viele der in der VBM identifizierten Cluster im Cerebellum lokalisiert sind, welches im Rahmen der SBM technisch bedingt nicht in die Analysen mit einbezogen wurde. Andererseits bestätigten sich auch die statistisch signifikanten Cluster im Cerebrum, wie beispielweise im Gyrus frontalis medius oder im Gyrus precentralis, in der SBM nicht. Als mögliche Ursache erscheint eine geringere Sensitivität der SBM im Vergleich zur VBM denkbar, welche aus einer höheren Komplexität der Vorverarbeitung der Bilddaten und einer somit erhöhten Fehleranfälligkeit resultiert (Dahnke & Gaser, 2018). Für den in CAT12 implementierten voxelbasierten Algorithmus PBT wurde eine geringere Fehleranfälligkeit als bei anderen etablierten SBM-Methoden gezeigt (Dahnke et al., 2013). Mehrere Studien zeigen, dass dieser Algorithmus vergleichbare Ergebnisse wie andere SBM-Methoden (z.B. FreeSurfer, CIVET) liefert und geeignet für die Analyse der kortikalen Dicke ist (Righart et al., 2017). Eine Erklärung für das Fehlen von statistisch signifikanten Ergebnissen bei insgesamt theoretisch geeigneter Methode ist, dass die in der VBM detektierten Veränderungen diskret ausgeprägt sind.

Darüber hinaus wurde in der vorliegenden Arbeit im Rahmen der VBM eine Korrektur für multiples Testen mittels FDR gewählt, während aus technischen Gründen im Rahmen der SBM eine Korrektur für multiples Testen mittels FWE durchgeführt wurde, sodass ein unmittelbarer Vergleich der beiden Methoden nur zurückhaltend gezogen werden kann. Die Korrektur mittels FWE gilt insgesamt als konservativer als die FDR, was einerseits die Rate falsch-positiver Ergebnisse minimiert, andererseits aber mit einer höheren Rate falsch-negativer Ergebnisse einhergehen kann (Lindquist & Mejia, 2015).
In weiteren Studien sollte die SBM vor allem ergänzend zur VBM eingesetzt werden, um eine umfassende Einordnung der Ergebnisse tätigen zu können.

4.4 Einordnung in Bezug auf die vordefinierten Ziele

Die Ziele dieser Arbeit wurden in Kapitel 1.3 definiert. Im Folgenden werden die dort benannten inhaltlichen Hypothesen abschließend geprüft.

1. Personen mit einer PE weisen strukturelle Unterschiede in der grauen Substanz im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen auf. Diese Unterschiede werden mit Hilfe der VBM und der SBM untersucht.

In der vorliegenden Arbeit konnten verschiedene Cluster identifiziert werden, in denen die Studienteilnehmenden mit einer PE im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen einen statistisch signifikanten strukturellen Unterschied in der zerebralen grauen Substanz aufwiesen. Es konnte ein Cluster im Gyrus frontalis medius rechtshemisphärisch identifiziert werden, in dem sich die Signalintensität in der PE-Gruppe reduziert darstellte, was vereinbar mit Ergebnissen aus Vorstudien ist. Darüber hinaus zeigten sich in der PE-Gruppe drei cerebelläre Cluster mit erhöhten Signalintensitäten. Erhöhte Signalintensitäten im Cerebellum wurden in der Vergangenheit vor allem in Stichproben nachgewiesen, in denen die Probanden und Probandinnen früh im Krankheitsverlauf untersucht wurden. Die strukturellen Unterschiede in der grauen Substanz wurden in der vorliegenden Arbeit mit der VBM nachgewiesen, während mittels SBM keine signifikanten Unterschiede in der kortikalen Dicke der grauen Substanz nachgewiesen werden konnten. Ursächlich hierfür kann die Sensitivität der einzelnen Methoden diskutiert werden, wenngleich Unterschiede in der verwendeten Statistik beachtet werden müssen.

2. Die kognitiven Funktionen sollen in der PE-Gruppe in Abhängigkeit identifizierter morphologischer Veränderungen variieren.

Die mittels VBM identifizierten strukturellen Veränderungen konnten teilweise mit Veränderungen der kognitiven Funktion in Zusammenhang gesetzt werden. Einige Cluster entsprachen Arealen, die primär motorischen Funktionseinheiten zuzuordnen waren. Für diese konnten keine Korrelationen mit kognitiven Funktionsparametern nachgewiesen werden. Für die Cluster der Hirnareale, die gemäß der vorliegenden Literatur in kognitive Prozesse involviert sind, wurden mittels Korrelationsanalysen statistisch signifikante Zusammenhänge mit kognitiven Funktionsparametern gezeigt. Es handelte sich hauptsächlich um Korrelationen mit Parametern, die stellvertretend für exekutive Prozesse ausgewählt wurden. Diese gelten im Rahmen der PE als besonders betroffen. Als Limitation in der Methode der Korrelationsberechnungen galt, dass ein statistischer Zusammenhang nicht zwingend kausal bedingt ist und somit eine Bewertung vor dem aktuell geltenden wissenschaftlichen Hintergrund erfolgen muss.

3. Die in der Subanalyse betrachteten Stichproben weisen ein anderes strukturelles Muster der grauen Substanz auf als die in der Gesamtanalyse betrachteten Stichproben.

Für die Subanalyse wurden Studienteilnehmende ausgeschlossen, die unter Verwendung der MCI-Kriterien der MDS (Litvan et al., 2012) eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktion aufwiesen. Im Vergleich zu der Gesamtstichprobe konnte in den Subgruppen ein anderes strukturelles Muster nachgewiesen werden. Neben den bereits in der Gesamtanalyse identifizierten Clustern ergaben sich in der Subanalyse vier weitere Cluster, in denen die Teilnehmenden mit einer PE höhere Signalintensitäten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden aufwiesen. Diese waren cerebellär im Crus I beidseits sowie im Cerebrum im Gyrus precentralis rechts sowie im dorsalen prämotorischen Kortex links lokalisiert. Die beobachteten Hypertrophien können im Rahmen einer Kompensation zur Aufrechterhaltung der motorischen und kognitiven Funktion diskutiert werden.

4.5 Ausblick

Die in dieser Studie verwendeten Methoden gelten insgesamt als weit verbreitet, nicht-invasiv und leicht zugänglich. Während die klinischen und demographischen Eigenschaften der Stichproben im Vergleich insgesamt ausgeglichen waren, wäre in zukünftigen Studien

eine weitere Unterteilung der Stichproben, je nach interessierendem Parameter, sinnvoll. In Hinblick auf die Kognition wäre beispielsweise eine Einteilung in kognitiv unbeeinträchtigt, MCI und Demenz zu diskutieren. Dies ist der Heterogenität der PE geschuldet, so gibt beispielsweise die Krankheitsdauer weniger Auskunft über die Schwere der Erkrankung als das Vorliegen eines MCI. In der vorliegenden Arbeit wurde in einer Subanalyse die Gesamtstichprobe mittels MCI-Kriterien der MDS auf eine Stichprobe mit Studienteilnehmenden ohne kognitive Beeinträchtigung reduziert. Aufgrund einer unzureichenden Testung im Rahmen des vorliegenden Versuchsaufbaus wurde auf die Einbeziehung der Funktionsdomäne Visuokonstruktion verzichtet, sodass möglicherweise nicht alle Studienteilnehmenden mit einem MCI ausgeschlossen wurden. Da die Fähigkeit der Visuokonstruktion eng mit den Exekutivfunktionen verknüpft ist, welche in der vorliegenden Arbeit umfassend geprüft wurden, erscheint das Risiko vernachlässigbar. Andere Autoren (beispielsweise Donzuso et al. (2021)) sahen sich mit ähnlichen Limitationen konfrontiert, eine Diagnose des MCI war aufgrund der umfangreichen neuropsychologischen Testung dennoch valide. Im Weiteren wurden Studienteilnehmende ausgeschlossen, wenn für die Funktionsdomänen aufgrund eines Testabbruchs weniger als zwei Tests pro Domäne vorlagen. Es konnte beobachtet werden, dass es sich vor allem um Personen handelte, die insgesamt unterdurchschnittliche Testresultate erzielten und somit eine kognitive Beeinträchtigung wahrscheinlich war.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Teilnehmenden mit einer PE im medikamentösen ON-Stadium untersucht. Eine Untersuchung im OFF-Stadium könnte in folgenden Studien kognitive und motorische Defizite stärker hervorbringen, wenngleich hierbei eine möglicherweise reduzierte Compliance berücksichtigt werden muss.

Insgesamt handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Querschnittsstudie, die Informationen über zum Untersuchungszeitpunkt vorliegende Pathologien liefert. Durch den Vergleich von der Gesamtstichprobe mit der Subanalyse sind grundsätzlich Diskussionen über eine Veränderung des strukturellen Musters der grauen Substanz im Krankheitsverlauf möglich, für einen Beweis wäre in zukünftigen Untersuchungen ein longitudinales Studiendesign notwendig. Zur Überprüfung der Kompensationshypothese könnten beispielweise Personen eingeschlossen und für einen längeren Zeitraum begleitet werden, die Risikofaktoren für eine PE aufweisen und nicht erkrankt sind beziehungsweise alternativ Probanden, die erst seit kurzem Symptome der PE aufweisen.

Die VBM erwies sich als geeignete Methode, um strukturelle Veränderungen aufzuspüren. Die Ergänzung um die SBM liefert ein umfassenderes Bild über die Beschaffenheit der

grauen Substanz. Eine Ergänzung um funktionelle MRT-Methoden erscheint sinnvoll, um Aussagen über den Charakter der strukturellen Veränderungen treffen zu können. Hierbei sollte das Cerebellum als Entität in der Pathogenese der PE in den Untersuchungen berücksichtigt werden. Ein umfassendes Verständnis der Pathophysiologie unterstützt die Identifizierung von leicht zugänglichen Früherkennungsmarkern, die wiederum frühzeitige therapeutische Maßnahmen zum langfristigen Erhalt der Lebensqualität erlauben.

5 Zusammenfassung

Die Parkinsonerkrankung ist eine progressive, neurodegenerative Ganzhirnerkrankung, die mit einer Vielzahl von motorischen und nicht-motorischen Symptomen einhergeht. Die kognitive Leistung nimmt bei einer Vielzahl der betroffenen Personen im Krankheitsverlauf ab, wobei der genaue Mechanismus bislang unverstanden bleibt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, strukturelle Veränderungen der zerebralen grauen Substanz in einer Ganzhirnanalyse bei Personen mit einer Parkinsonerkrankung im Vergleich zu neurologisch gesunden Kontrollpersonen herauszuarbeiten und in Beziehung zu verschiedenen Funktionsparametern der Kognition zu setzen. Hierzu wurden insgesamt 47 Personen mit einer Parkinsonerkrankung und 49 Kontrollpersonen mittels Magnetresonanztomographie und umfassender neuropsychologischer Testbatterie untersucht. Zur Auswertung der Bilddatensätze wurden methodisch die voxel- sowie die oberflächenbasierte Morphometrie verwendet.

Mittels VBM konnten mehrere Cluster identifiziert werden, in denen sich in der Parkinson-Gruppe statistisch signifikante Unterschiede der grauen Substanz im Vergleich zur Kontrollgruppe ergaben. Ein Cluster mit reduzierten Signalintensitäten zeigte sich im Gyrus frontalis medius rechtshemisphärisch. Es ergab sich eine statistisch signifikante positive Korrelation mit dem MoCA-Gesamtscore, sodass eine Abnahme der Signalintensität im Gyrus frontalis medius mit einer Abnahme mit der kognitiven Leistungsfähigkeit einherzugehen scheint. Zudem zeigten sich in der Parkinson-Gruppe drei Cluster mit erhöhten Signalintensitäten im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Diese Cluster erstreckten sich über die Lobuli VIII und IX des Vermis cerebelli sowie linkshemisphärisch über die Lobuli IV/V und den Lobulus VIII des Cerebellums. Die Areale sind funktionell mit sensomotorischen Funktionen assoziiert, sodass etwaige Korrelationen mit den kognitiven Funktionsparametern vor diesem Hintergrund zu vernachlässigen und unter anderem auf methodische Limitationen zurückzuführen sind. Hypertrophien im Cerebellum wurden bis dato in Vorstudien überwiegend in Stichproben nachgewiesen, in denen Risikoprobanden oder Personen mit einer Parkinsonerkrankung früh im Krankheitsverlauf untersucht wurden. In einer Subanalyse wurden ergänzend Stichproben mit kognitiv unbeeinträchtigten Personen untersucht, indem Studienteilnehmende mit einem Mild Cognitive Impairment nach MDS-Kriterien (Litvan et al., 2012) von den Analysen ausgeschlossen wurden. Die 39 Teilnehmenden mit einer Parkinsonerkrankung zeigten im Vergleich zu den 46 gesunden Kontrollpersonen mehrere Cluster mit veränderten Signalintensitäten. Die bereits in der Gesamtstichprobe identifizierten Cluster im Gyrus frontalis medius rechts, in den Lobuli

XIII/IX des Vermis cerebelli und in den cerebellären Lobuli IV und V konnten auch in den Subgruppen nachgewiesen werden. Zusätzlich ergaben sich in der Subanalyse vier weitere Cluster, in denen die Teilnehmenden mit einer Parkinsonerkrankung höhere Signalintensitäten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden aufwiesen. Diese waren cerebellär im Crus I beidseits sowie im Cerebrum im Gyrus precentralis rechts sowie im dorsalen prämotorischen Kortex links lokalisiert. Während das Cluster im Gyrus precentralis rechts dem primären Motorkortex entspricht und somit motorischen Funktionseinheiten zuzuordnen ist, ergaben sich für die weiteren Cluster positive Korrelationen mit verschiedenen kognitiven Funktionsparametern. Der dorsale prämotorische Kortex zeigte hierbei einen Zusammenhang mit der Gedächtnisleistung. Für die cerebellären Cluster im Crus I ergaben sich beidseits Korrelationen mit den Parametern der Gedächtnis-, Exekutiv- und Sprachleistungen.

Die identifizierten Cluster waren insgesamt entweder motorischen Funktionseinheiten zuzuordnen oder lagen in Hirnarealen, die funktionell vor allem mit Exekutivfunktionen wie dem Arbeitsgedächtnis assoziiert werden. Sowohl die Motorik als auch die Exekutivfunktionen gelten im Rahmen der Parkinsonerkrankung als besonders betroffen. Aufgrund der positiven Korrelationen mit den kognitiven Funktionsparametern können hypertrophe Veränderungen im Rahmen einer möglichen Kompensation zur Aufrechterhaltung der motorischen und kognitiven Funktion diskutiert werden. Das Cerebellum rückt hierbei als weitere Entität in der Pathogenese der Parkinsonerkrankung in den Vordergrund und sollte in weiteren Studien berücksichtigt werden. Die mittels VBM identifizierten Veränderungen der grauen Substanz ließen sich mittels SBM nicht nachweisen. Ursächlich hierfür kann die Sensitivität der einzelnen Methoden diskutiert werden, wenngleich Unterschiede in der verwendeten Statistik beachtet werden müssen. Der Einsatz von VBM und SBM in Kombination erscheint insgesamt sinnvoll, um ein umfassenderes Bild über die Beschaffenheit der grauen Substanz zu erhalten.

Literaturverzeichnis

Aarsland, D., Bronnick, K., Larsen, J. P., Tysnes, O. B., Alves, G., & the Norwegian ParkWest Study Group. (2009). Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: The Norwegian ParkWest Study. *Neurology*, *72*(13), 1121–1126.

Aarsland, D., Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K. R., Ffytche, D. H., Weintraub, D., & Ballard, C. (2017). Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, *13*(4), 217–231.

Alberton, B. A. V., Nichols, T. E., Gamba, H. R., & Winkler, A. M. (2020). Multiple testing correction over contrasts for brain imaging. *NeuroImage*, *216*, 116760.

Aschenbrenner, S., Tucha, O., & Lange, K. W. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Handanweisung.* (1. Aufl.). Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen.

Ascherio, A., & Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: Risk factors and prevention. *Lancet Neurol*, *15*(12), 1257–1272.

Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-Based Morphometry-The Methods. *NeuroImage*, *11*, 805–821.

Auclair-Ouellet, N., Lieberman, P., & Monchi, O. (2017). Contribution of language studies to the understanding of cognitive impairment and its progression over time in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev*, *80*, 657–672.

Baiano, C., Barone, P., Trojano, L., & Santangelo, G. (2020). Prevalence and Clinical Aspects of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Mov Disord*, *35*(1), 45–54.

Ballard, C. G., Aarsland, D., McKeith, I., O'Brien, J., Gray, A., Cormack, F., Burn, D., Cassidy, T., Starfeldt, R., Larsen, J.-P., Brown, R., & Tovee, M. (2002). Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*, *59*(11), 1714–1720.

Bari, B., Chokshi, V., & Schmidt, K. (2020). Locus coeruleus-norepinephrine: Basic functions and insights into Parkinson's disease. *Neural Regen Res*, *15*(6), 1006.

Bäumler, G. (1985). *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop* (1. Aufl.). Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen.

Berg, D., Borghammer, P., Fereshtehnejad, S.-M., Heinzel, S., Horsager, J., Schaeffer, E., & Postuma, R. B. (2021). Prodromal Parkinson disease subtypes—Key to understanding heterogeneity. *Nat Rev Neurol*, *17*(6), 349–361.

Biundo, R. (2011). Brain volume changes in Parkinson's disease and their relationship with cognitive and behavioural abnormalities. *J Neurol Sci*, *310*(1–2), 64–69.

Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *Lancet*, *397*(10291), 2284–2303.

Bodranghien, F., Bastian, A., Casali, C., Hallett, M., Louis, E. D., Manto, M., Mariën, P., Nowak, D. A., Schmahmann, J. D., Serrao, M., Steiner, K. M., Strupp, M., Tilikete, C., Timmann, D., & van Dun, K. (2016). Consensus Paper: Revisiting the Symptoms and Signs of Cerebellar Syndrome. *Cerebellum*, *15*(3), 369–391.

Borghammer, P., & Van Den Berge, N. (2019). Brain-First versus Gut-First Parkinson's Disease: A Hypothesis. *J Parkinsons Dis*, *9*(s2), S281–S295.

Bostan, A. C., Dum, R. P., & Strick, P. L. (2010). The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci USA*, *107*(18), 8452–8456.

Braak, H., Del Tredici, K., Bratzke, H., Hamm-Clement, J., Sandmann-Keil, D., & Rüb, U. (2002). Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol*, *249*(3), III1–III5.

Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*, *318*(1), 121–134.

Braak, H., Rub, U., Jansen Steur, E. N. H., Del Tredici, K., & de Vos, R. A. I. (2005). Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology*, *64*(8), 1404–1410.

Briggs, R. G., Lin, Y.-H., Dadario, N. B., Kim, S. J., Young, I. M., Bai, M. Y., Dhanaraj, V., Fonseka, R. D., Hormovas, J., Tanglay, O., Chakraborty, A. R., Milligan, T. M., Abraham, C. J., Anderson, C. D., Palejwala, A. H., Conner, A. K., O'Donoghue, D. L., & Sughrue, M. E. (2021). Anatomy and White Matter Connections of the Middle Frontal Gyrus. *World Neurosurg*, *150*, e520–e529.

Burciu, R. G., & Vaillancourt, D. E. (2018). Imaging of Motor Cortex Physiology in Parkinson's Disease. *Mov Disord*, *33*(11), 1688–1699.

Camicioli, R., Gee, M., Bouchard, T. P., Fisher, N. J., Hanstock, C. C., Emery, D. J., & Martin, W. R. W. (2009). Voxel-based morphometry reveals extra-nigral atrophy patterns associated with dopamine refractory cognitive and motor impairment in parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*, *15*(3), 187–195.

Caviness, J. N., Driver-Dunckley, E., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Hentz, J. G., Noble, B., Evidente, V. G. H., Shill, H. A., & Adler, C. H. (2007). Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *22*(9), 1272–1277.

Ceballos-Baumann, A. (2020). Idiopathisches Parkinson-Syndrom. In P. Berlit (Hrsg.), *Klinische Neurologie* (4. Aufl., S. 1293–1324). Springer.

Chen, Z., Li, G., & Liu, J. (2020). Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiol Dis*, *134*, 104700.

Clark, D. G., Wadley, V. G., Kapur, P., DeRamus, T. P., Singletary, B., Nicholas, A. P.,

Blanton, P. D., Lokken, K., Deshpande, H., Marson, D., & Deutsch, G. (2014). Lexical factors and cerebral regions influencing verbal fluency performance in MCI. *Neuropsychologia*, *54*, 98–111.

Coffman, K. A., Dum, R. P., & Strick, P. L. (2011). Cerebellar vermis is a target of projections from the motor areas in the cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, *108*(38), 16068–16073.

Corwin, J. (1994). On Measuring Discrimination and Response Bias: Unequal Numbers of Targets and Distractors and Two Classes of Distractors. *Neuropsychology*, *8*(1), 110–117.

Dahnke, R., & Gaser, C. (2018). Surface and Shape Analysis. In G. Spalletta, F. Piras, & T. Gili (Hrsg.), *Brain Morphometry. Neuromethods.* (Bd. 136, S. 51–73). Humana Press, New York.

Dahnke, R., Yotter, R. A., & Gaser, C. (2013). Cortical thickness and central surface estimation. *NeuroImage*, *65*, 336–348.

Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A., & Halgren, E. (2010). Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage*, *53*(1), 1–15.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie. (2016). S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. In *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kapitel Extrapyramidalmotorische Störungen.*

Dirnberger, G., & Jahanshahi, M. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease: A review. *J Neuropsychol*, *7*(2), 193–224.

Donzuso, G., Monastero, R., Cicero, C. E., Luca, A., Mostile, G., Giuliano, L., Baschi, R., Caccamo, M., Gagliardo, C., Palmucci, S., Zappia, M., & Nicoletti, A. (2021). Neuroanatomical changes in early Parkinson's disease with mild cognitive impairment: A VBM study; the Parkinson's Disease Cognitive Impairment Study (PaCoS). *Neurol Sci*, *42*(9), 3723–3731.

Dorsey, E. R., Sherer, T., Okun, M. S., & Bloem, B. R. (2018). The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis*, *8*(s1), S3–S8.

Dujardin, K., Tard, C., Duhamel, A., Delval, A., Moreau, C., Devos, D., & Defebvre, L. (2013). The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *19*(3), 300–305.

Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G. A., Cummings, J., Dickson, D. W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., … Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, *22*(12), 1689–1707.

Fang, C., Lv, L., Mao, S., Dong, H., & Liu, B. (2020). Cognition Deficits in Parkinson's Disease: Mechanisms and Treatment. *Parkinsons Dis*, *2020*, 2076942.

Festini, S. B., Bernard, J. A., Kwak, Y., Peltier, S., Bohnen, N. I., Müller, M. L. T. M., Dayalu, P., & Seidler, R. D. (2015). Altered cerebellar connectivity in Parkinson's patients ON and OFF L-DOPA medication. *Front Hum Neurosci*, *9*, 214.

Garcia-Diaz, A. I., Segura, B., Baggio, H. C., Marti, M. J., Valldeoriola, F., Compta, Y., Vendrell, P., Bargallo, N., Tolosa, E., & Junque, C. (2014). Structural MRI correlates of the MMSE and pentagon copying test in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *20*(12), 1405–1410.

Garcia-Diaz, A. I., Segura, B., Baggio, H. C., Uribe, C., Campabadal, A., Abos, A., Marti, M. J., Valldeoriola, F., Compta, Y., Bargallo, N., & Junque, C. (2018). Cortical thinning correlates of changes in visuospatial and visuoperceptual performance in Parkinson's disease: A 4-year follow-up. *Parkinsonism Relat Disord*, *46*, 62–68.

Gaser, C. (2005). Morphometrie. In H. Walter (Hrsg.), *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie* (S. 89–104). Schattauer Verlag, Stuttgart.

Genon, S., Reid, A., Li, H., Fan, L., Müller, V. I., Cieslik, E. C., Hoffstaedter, F., Langner, R., Grefkes, C., Laird, A. R., Fox, P. T., Jiang, T., Amunts, K., & Eickhoff, S. B. (2018). The heterogeneity of the left dorsal premotor cortex evidenced by multimodal connectivity-based parcellation and functional characterization. *NeuroImage*, *170*, 400–411.

Gerrits, N. J. H. M., Loenhoud, A. C. van, Berg, S. F. van den, Berendse, H. W., Foncke, E. M. J., Klein, M., Stoffers, D., Werf, Y. D. van der, & Heuvel, O. A. van den. (2016). Cortical Thickness, Surface Area and Subcortical Volume Differentially Contribute to Cognitive Heterogeneity in Parkinson's Disease. *PLOS ONE*, *11*(2), e0148852.

Gerrits, N. J. H. M., van der Werf, Y. D., Hofman, M., Foncke, E. M. J., Klein, M., Berendse, H. W., & van den Heuvel, O. A. (2014). Gray matter differences contribute to variation in cognitive performance in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, *21*(2), 245–252.

Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., Olanow, C.W., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J. A., van Hilten, J. J., LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results: MDS-UPDRS: Clinimetric Assessment. *Mov Disord*, *23*(15), 2129–2170.

GraphPad Software. (o. J.). *QuickCalcs Outlier Calculator* [Software]. https://www.graphpad.com/quickcalcs/Grubbs1.cfm

Guell, X., & Schmahmann, J. (2020). Cerebellar Functional Anatomy: A Didactic Summary Based on Human fMRI Evidence. *Cerebellum*, *19*(1), 1–5.

Halliday, G. M., Hely, M., Reid, W., & Morris, J. (2008). The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, *115*(4), 409–415.

Halliday, G. M., Leverenz, J. B., Schneider, J. S., & Adler, C. H. (2014). The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease: Neurobiology of Parkinson's Disease Dementia. *Mov Disord*, *29*(5), 634–650.

Hanganu, A., Bedetti, C., Degroot, C., Mejia-Constain, B., Lafontaine, A.-L., Soland, V., Chouinard, S., Bruneau, M.-A., Mellah, S., Belleville, S., & Monchi, O. (2014). Mild cognitive impairment is linked with faster rate of cortical thinning in patients with Parkinson's disease longitudinally. *Brain*, *137*(4), 1120–1129.

Härting, C., Markowitsch, H. J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K., & Kessler, J. (2004). *Wechsler Gedächtnistest—Revidierte Fassung. Manual.* (2. Aufl.). Verlag Hans Huber, Bern.

Hely, M. A., Reid, W. G. J., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. L. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years: Twenty Year Sydney Parkinson's Study. *Mov Disord*, *23*(6), 837–844.

Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. *Neurology*, *17*(5), 427–442.

Holtbernd, F., Romanzetti, S., Oertel, W. H., Knake, S., Sittig, E., Heidbreder, A., Maier, A., Krahe, J., Wojtala, J., Dogan, I., Schulz, J. B., Schiefer, J., Janzen, A., & Reetz, K. (2020). Convergent patterns of structural brain changes in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease on behalf of the German rapid eye movement sleep behavior disorder study group. *SleepJ*, *44*(3), zsaa199.

Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, *73*, 1738–1745.

Horsager, J., Andersen, K. B., Knudsen, K., Skjærbæk, C., Fedorova, T. D., Okkels, N., Schaeffer, E., Bonkat, S. K., Geday, J., Otto, M., Sommerauer, M., Danielsen, E. H., Bech, E., Kraft, J., Munk, O. L., Hansen, S. D., Pavese, N., Göder, R., Brooks, D. J., … Borghammer, P. (2020). Brain-first versus body-first Parkinson's disease: A multimodal imaging case-control study. *Brain*, *143*(10), 3077–3088.

Horvath, J., Herrmann, F. R., Burkhard, P. R., Bouras, C., & Kövari, E. (2013). Neuropathology of dementia in a large cohort of patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *19*(10), 864–868.

Hoshi, E., Tremblay, L., Féger, J., Carras, P. L., & Strick, P. L. (2005). The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nat Neurosci*, *8*(11), 1491–1493.

Irwin, D. J., White, M. T., Toledo, J. B., Xie, S. X., Robinson, J. L., Deerlin, V. V., Lee, V. M.-Y., Leverenz, J. B., Montine, T. J., Duda, J. E., Hurtig, H. I., & Trojanowski, J. Q. (2012). Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol*, *72*(4), 587–598.

Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *79*(4), 368–376.

Johansson, M. E., Cameron, I. G. M., Van der Kolk, N. M., Vries, N. M., Klimars, E., Toni, I., Bloem, B. R., & Helmich, R. C. (2022). Aerobic Exercise Alters Brain Function and Structure in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Ann Neurol*, *91*(2), 203–216.

Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet*, *386*(9996), 896–912.

Kane, M. J., & Engle, R. W. (2002). The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: An individual-differences perspective. *Psychon Bull Rev*, *9*(4), 637–671.

Kasten, M., Hagenah, J., Graf, J., Lorwin, A., Vollstedt, E.-J., Peters, E., Katalinic, A., Raspe, H., & Klein, C. (2013). Cohort Profile: A population-based cohort to study non-motor symptoms in parkinsonism (EPIPARK). *Int J Epidemiol*, *42*, 128–128k.

Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, *9*, 1200–1213.

Kharabian Masouleh, S., Eickhoff, S. B., Zeighami, Y., Lewis, L. B., Dahnke, R., Gaser, C., Chouinard-Decorte, F., Lepage, C., Scholtens, L. H., Hoffstaedter, F., Glahn, D. C., Blangero, J., Evans, A. C., Genon, S., & Valk, S. L. (2020). Influence of Processing Pipeline on Cortical Thickness Measurement. *Cereb Cortex*, *30*(9), 5014–5027.

Kim, S., Kwon, S.-H., Kam, T.-I., Panicker, N., Karuppagounder, S. S., Lee, S., Lee, J. H., Kim, W. R., Kook, M., Foss, C. A., Shen, C., Lee, H., Kulkarni, S., Pasricha, P. J., Lee, G., Pomper, M. G., Dawson, V. L., Dawson, T. M., & Ko, H. S. (2019). Transneuronal Propagation of Pathologic α-Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's disease. *Neuron*, *103*(4), 627.

Koyama, M. S., O'Connor, D., Shehzad, Z., & Milham, M. P. (2017). Differential contributions of the middle frontal gyrus functional connectivity to literacy and numeracy. *Scientific Reports*, *7*(1), 17548.

Kurth, F., Luders, E., & Gaser, C. (2015). Voxel-Based Morphometry. In A. W. Toga (Hrsg.), *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference: Bd. 1. Aufl.* (S. 345–349). Elsevier.

Lessig, S., Nie, D., Xu, R., & Corey-Bloom, J. (2012). Changes on brief cognitive instruments over time in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *27*(9), 1125–1128.

Lindquist, M. A., & Mejia, A. (2015). Zen and the Art of Multiple Comparisons. *Psychosom Med*, *77*(2), 114–125.

Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., Mollenhauer, B., Adler, C. H., Marder, K., Williams-Gray, C. H., Aarsland, D., Kulisevsky, J., Rodriguez-Oroz, M. C., Burn, D. J., Barker, R. A., & Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*, *27*(3), 349–356.

Liu, Q., Li, C., Wanga, V., & Shepherd, B. E. (2018). Covariate-adjusted Spearman's rank correlation with probability-scale residuals. *Biometrics*, *74*, 595–605.

Maiti, B., Rawson, K. S., Tanenbaum, A. B., Koller, J. M., Snyder, A. Z., Campbell, M. C., Earhart, G. M., & Perlmutter, J. S. (2021). Functional Connectivity of Vermis Correlates with Future Gait Impairments in Parkinson's Disease. *Mov Disord*, *36*(11), 2559–2568.

Mak, E., Su, L., Williams, G. B., Firbank, M. J., Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Owen, A. M., Khoo, T. K., Brooks, D. J., Rowe, J. B., Barker, R. A., Burn, D. J., & O'Brien, J. T. (2015). Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *Brain*, *138*(10), 2974–2986.

Marsden, C. D., & Parkes, J. D. (1976). „ON-OFF" Effects in Patients with Parkinson's Disease on Chronic Levodopa Therapy. *Lancet*, *307*(7954), 292–296.

Masuda-Suzukake, M., Nonaka, T., Hosokawa, M., Oikawa, T., Arai, T., Akiyama, H., Mann, D. M. A., & Hasegawa, M. (2013). Prion-like spreading of pathological α-synuclein in brain. *Brain*, *136*(4), 1128–1138.

McCann, H., Cartwright, H., & Halliday, G. M. (2016). Neuropathology of a-Synuclein Propagation and Braak Hypothesis. *Mov Disord*, *31*(2), 152–160.

Melzer, T. R., Watts, R., MacAskill, M. R., Pitcher, T. L., Livingston, L., Keenan, R. J., Dalrymple-Alford, J. C., & Anderson, T. J. (2012). Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *83*, 188–194.

Müller, S. V., Harth, S., Hildebrandt, H., & Münte, T. F. (2006). Evidenzbasierte Therapie bei exekutiver Dysfunktion. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, *74*(1), 10–18.

Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, *65*(8), 1239–1245.

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*, *53*(4), 695–699.

Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Ten Have, T., Colcher, A., Horn, S. S., Moberg, P. J., Wilkinson, J. R., Hurtig, H. I., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Montreal Cognitive Assessment Performance in Patients with Parkinson's Disease with "Normal" Global Cognition According to Mini-Mental State Examination Score. *J Am Geriatr Soc*, *57*(2), 304–308.

Niemann, H., Sturm, W., Thöne-Otto, A. I. T., & Willmes, K. (2008). *California Verbal Learning Test—Deutschsprachige Adaptation. Manual.* (1. Aufl.). Pearson Assessment & Information GmbH, Frankfurt am Main.

Oh, B. H., Moon, H. C., Kim, A., Kim, H. J., Cheong, C. J., & Park, Y. S. (2021). Prefrontal and hippocampal atrophy using 7-tesla magnetic resonance imaging in patients with Parkinson's disease. *Acta Radiol Open*, *10*(2), 205846012098809.

Pereira, J. B., Junqué, C., Martí, M. J., Ramirez-Ruiz, B., Bartrés-Faz, D., & Tolosa, E. (2009). Structural brain correlates of verbal fluency in Parkinson's disease: *NeuroReport*, *20*(8), 741–744.

Pereira, J. B., Svenningsson, P., & Weintraub, D. (2014). Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson disease. *Neurology*, *82*(22), 2017–2025.

Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, *256*(3), 183–194.

Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annu Rev Neurosci*, *35*(1), 73–89.

Pfeiffer, R. F. (2016). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *22*(1), S119–S122.

Poletti, M., Frosini, D., Pagni, C., Baldacci, F., Nicoletti, V., Tognoni, G., Lucetti, C., Del Dotto, P., Ceravolo, R., & Bonuccelli, U. (2012). Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naive patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *83*(6), 601–606.

Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G. M., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Mov Disord*, *30*(12), 1591–1601.

Potgieser, A. R. E., van der Hoorn, A., Meppelink, A. M., Teune, L. K., Koerts, J., & de Jong, B. M. (2014). Anterior Temporal Atrophy and Posterior Progression in Patients with Parkinson's Disease. *Neurodegener Dis*, *14*(3), 125–132.

Prasuhn, J., & Brüggemann, N. (2021). Genotype-driven therapeutic developments in Parkinson's disease. *Mol Med*, *27*(1), 42.

Prasuhn, J., Prasuhn, M., Fellbrich, A., Strautz, R., Lemmer, F., Dreischmeier, S., Kasten, M., Münte, T. F., Hanssen, H., Heldmann, M., & Brüggemann, N. (2021).

Association of Locus Coeruleus and Substantia Nigra Pathology With Cognitive and Motor Functions in Patients With Parkinson Disease. *Neurology*, *97*(10), e1007–e1016.

Quartarone, A., Cacciola, A., Milardi, D., Ghilardi, M. F., Calamuneri, A., Chillemi, G., Anastasi, G., & Rothwell, J. (2020). New insights into cortico-basal-cerebellar connectome: Clinical and physiological considerations. *Brain*, *143*(2), 396–406.

Reginold, W., Duff-Canning, S., Meaney, C., Armstrong, M. J., Fox, S., Rothberg, B., Zadikoff, C., Kennedy, N., Gill, D., Eslinger, P., Marshall, F., Mapstone, M., Chou, K. L., Persad, C., Litvan, I., Mast, B., Tang-Wai, D., Lang, A. E., & Marras, C. (2013). Impact of Mild Cognitive Impairment on Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *36*, 67–75.

Righart, R., Schmidt, P., Dahnke, R., Biberacher, V., Beer, A., Buck, D., Hemmer, B., Kirschke, J. S., Zimmer, C., Gaser, C., & Mühlau, M. (2017). Volume versus surface-based cortical thickness measurements: A comparative study with healthy controls and multiple sclerosis patients. *PLOS ONE*, *12*(7), e0179590.

Ringendahl, H., Werheid, K., Leplow, B., Ellgring, H., Annecke, R., & Emmans, D. (2000). Vorschläge für eine standardisierte psychologische Diagnostik bei Parkinsonpatienten. *Der Nervenarzt*, *71*(12), 946–954.

Riou, A., Houvenaghel, J.-F., Dondaine, T., Drapier, S., Sauleau, P., Drapier, D., Duprez, J., Guillery, M., Le Jeune, F., Verin, M., & Robert, G. (2021). Functional Role of the Cerebellum in Parkinson Disease: A PET Study. *Neurology*, *96*(23), e2874–e2884.

Rolls, E. T., Huang, C.-C., Lin, C.-P., Feng, J., & Joliot, M. (2020). Automated anatomical labelling atlas 3. *NeuroImage*, *206*, 116189.

Schade, S., Mollenhauer, B., & Trenkwalder, C. (2020). Levodopa Equivalent Dose Conversion Factors: An Updated Proposal Including Opicapone and Safinamide. *Mov Disord Clin Pract*, *7*(3), 343–345.

Schmahmann, J. D. (2019). The cerebellum and cognition. *Neurosci Lett*, *688*, 62–75.

Schrock, L. E., Ostrem, J. L., Turner, R. S., Shimamoto, S. A., & Starr, P. A. (2009). The Subthalamic Nucleus in Primary Dystonia: Single-Unit Discharge Characteristics. *J Neurophysiol*, *102*(6), 3740–3752.

Sheng, L., Zhao, P., Ma, H., Radua, J., Yi, Z., Shi, Y., Zhong, J., Dai, Z., & Pan, P. (2021). Cortical thickness in Parkinson's disease: A coordinate-based meta-analysis. *Aging*, *13*(3), 4007–4023.

Smith, K. M., & Caplan, D. N. (2018). Communication impairment in Parkinson's disease: Impact of motor and cognitive symptoms on speech and language. *Brain Lang*, *185*, 38–46.

Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M. Y., Trojanowski, J. Q., Jakes, R., & Goedert, M. (1997). Alpa-synuclein in Lewy bodies. *Nature*, *388*, 839–840.

Stöcker, T., & Shah, N. J. (2013). Grundlagen der MR-Bildgebung. In F. Schneider & G. R. Fink (Hrsg.), *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (2. Aufl., S. 61–78). Springer.

Tombaugh, T. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*, *19*(2), 203–214.

Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., & Clarke, C. E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease: Systematic Review of LED Reporting in PD. *Mov Disord*, *25*(15), 2649–2653.

Uitti, R. J. (2012). Treatment of Parkinson's disease: Focus on quality of life issues. *Parkinsonism Relat Disord*, *18*, S34–S36.

van Zomeren, A., & Brouwer, W. (1994). *Clinical Neuropsychology of Attention*. Oxford University Press. New York.

Weishaupt, D., Köchli, V. D., & Marincek, B. (2009). *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung* (6. Aufl.). Springer.

Werheid, K., Hoppe, C., Thöne, A., Müller, U., Müngersdorf, M., & von Cramon, D. Y. (2002). The Adaptive Digit Ordering Test Clinical application, reliability, and validity of a verbal working memory test. *Arch Clin Neuropsychol*, *17*, 547–565.

Whiteside, D. M., Kealey, T., Semla, M., Luu, H., Rice, L., Basso, M. R., & Roper, B. (2016). Verbal Fluency: Language or Executive Function Measure? *Appl Neuropsychol Adult*, *23*(1), 29–34.

Wooten, G. F., Currie, L. J., Bovbjerg, V. E., Lee, J. K., & Patrie, J. (2004). Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *75*(4), 637–639.

Wu, T., & Hallett, M. (2013). The cerebellum in Parkinson's disease. *Brain*, *136*(3), 696–709.

Wu, T., Wang, L., Hallett, M., Chen, Y., Li, K., & Chan, P. (2011). Effective connectivity of brain networks during self-initiated movement in Parkinson's disease. *NeuroImage*, *55*(1), 204–215.

Xu, X., Han, Q., lin, J., Wang, L., Wu, F., & Shang, H. (2020). Grey matter abnormalities in Parkinson's disease: A voxel-wise meta-analysis. *Eur J Neurol*, *27*(4), 653–659.

Xuan, M., Guan, X., Huang, P., Shen, Z., Gu, Q., Yu, X., Xu, X., Luo, W., & Zhang, M. (2019). Different patterns of gray matter density in early- and middle-late-onset Parkinson's disease: A voxel-based morphometry study. *Brain Imaging Behav*, *13*(1), 172–179.

Ye, R., O'Callaghan, C., Rua, C., Hezemans, F. H., Holland, N., Malpetti, M., Jones, P. S.,

Barker, R. A., Williams-Gray, C. H., Robbins, T. W., Passamonti, L., & Rowe, J. (2022). Locus Coeruleus Integrity from 7 T MRI Relates to Apathy and Cognition in Parkinsonian Disorders. *Mov Disord*, *37*(8), 1663–1672.

Zeng, L.-L., Xie, L., Shen, H., Luo, Z., Fang, P., Hou, Y., Tang, B., Wu, T., & Hu, D. (2017). Differentiating Patients with Parkinson's Disease from Normal Controls Using Gray Matter in the Cerebellum. *Cerebellum*, *16*(1), 151–157.

Zheng, D., Chen, C., Song, W., Yi, Z., Zhao, P., Zhong, J., Dai, Z., Shi, H., & Pan, P. (2019). Regional gray matter reductions associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Behav Brain Res*, *371*, 111973.

Ziegler, G., Ridgway, G. R., Dahnke, R., & Gaser, C. (2014). Individualized Gaussian process-based prediction and detection of local and global gray matter abnormalities in elderly subjects. *NeuroImage*, *97*, 333–348.

Danksagung

Zuallererst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Norbert Brüggemann für die Möglichkeit zur Promotion in seiner Arbeitsgruppe danken. Ich durfte mich immer auf seine Unterstützung, Rat und konstruktive Kritik verlassen.
Ebenso gilt mein Dank meinem Ko-Betreuer Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Marcus Heldmann, der uns immer mit Rat und Tat mit seinem versierten Blick, insbesondere hinsichtlich der MRT-Datenverarbeitung und Statistik, zur Seite stand.
Mein außerordentlicher Dank geht an meine Mentorin Frau Dr. med. Henrike Hanßen, die mir immer auch zu den unmöglichsten Tageszeiten stets engagiert mit ihrem Rat zur Seite stand, mich an ihrem außerordentlichen Wissensschatz teilhaben ließ und stets motivierende Worte fand.
Großer Dank gilt ebenso Herrn Dr. med. Jannik Prasuhn, für seine Unterstützung, Ratschläge und auch für die liebevolle Strenge im Rahmen der Datenakquirierung.
Ich möchte mich zudem bei Frau Dr. Dipl.-Psych. Anja Fellbrich bedanken, die stets ein offenes Ohr für jede Frage hinsichtlich neuropsychologischer Fragestellungen hatte.
Mein Dank gilt außerdem Frau Susanne Schellbach und Herrn Christian Erdmann für die Unterstützung in der Durchführung der MRT-Messungen sowie Frau Barbara Staemmler und Frau Elena Löwin für die Unterstützung in der Akquise von Studienteilnehmenden.
Ich danke besonders auch allen Studienteilnehmenden für ihre Zeit und Mühen, die sie uneigennützig in unser Projekt investiert haben.
Bedanken möchte ich mich auch bei meinen beiden Ko-Doktoranden Frau Felicitas Lemmer und Herrn Robert Strautz für die gegenseitige Unterstützung und Freundschaft.
Mein besonderer Dank gilt zuletzt meinen Freunden und meiner Familie, insbesondere meinem Ehemann, welche mich in jedweder Lebensphase immer unterstützt und motiviert haben.

Publikationen

Prasuhn, J., Strautz, R., Lemmer, F., **Dreischmeier, S.**, Kasten, M., Hanssen, H., Heldmann, M., Brüggemann, N. (2022). Neuroimaging Correlates of Substantia Nigra Hyperechogenicity in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis. 12 (4),* 1191-1200.

Prasuhn, J., Neumann, A., Strautz, R., **Dreischmeier, S.,** Lemmer, F., Hanssen, H., Heldmann, M., Schramm, P., Brüggemann, N. (2021). Clinical MR imaging in Parkinson's disease: How useful is the swallow tail sign? *Brain Behav. 11 (7),* e02202.

Prasuhn, J., Prasuhn, M., Fellbrich, A., Strautz, R., Lemmer, F., **Dreischmeier, S.,** Kasten, M., Münte, T.F., Hanssen, H., Heldmann, M., Brüggemann, N. (2021). Association of Locus coeruleus and Substantia Nigra Pathology with Cognitive and Motor Functions in Patients with Parkinson Disease. *Neurology, 97 (10),* e1007-e1016.