

Aus der Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Faßbender

Weite des III. Ventrikels in der transkraniellen Sonographie als Prädiktor einer dementiellen Entwicklung bei Morbus Parkinson

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2025

vorgelegt von: Leonie Sophie Eberth

geboren am 09.08.1992 in Geseke

Tag der Promotion: 24.03.2025

Dekan: Prof. Dr. M. Hannig

Berichterstatte: Prof. S. Behnke

Prof. K.Faßbender

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung und Summary.....	3
1.1	Zusammenfassung.....	3
1.2	Summary.....	5
2	Einleitung	7
2.1	Das idiopathische Parkinsonsyndrom	7
2.2	Studienziele	15
3	Patienten und Patientinnen, Material und Methoden.....	16
3.1	Probandenkollektiv	16
3.1.1	Einschlusskriterien	16
3.1.2	Ausschlusskriterien	16
3.1.3	Studiendesign	16
3.2	Testserie.....	17
3.2.1	Fragebogen.....	17
3.2.2	Klinische Untersuchung.....	22
3.2.3	Diagnosekriterien einer PDD	26
3.3	Statistische Analyse	27
4	Ergebnisse	29
4.1	Deskriptive Auswertung der Baselineuntersuchung	29
4.1.1	Patientenkollektiv	29
4.1.2	Anamnestische Daten	29
4.1.3	Medikation	30
4.1.4	Hoehn und Yahr Stadien.....	31
4.1.5	Klinischer Prädominanztyp.....	31
4.1.6	UPDRS Teil III.....	31
4.1.7	Weite des III. Ventrikels im Ultraschall bei Studieneinschluss	32
4.2.	Deskriptive Auswertung der Follow-up-Untersuchung	32
4.2.1	Entwicklung einer Parkinson Demenz	32
4.2.2	Weite des dritten Ventrikels im Ultraschall – FU1	33
4.2.3	Ergebnisse der Baseline-Untersuchung beider Gruppen im Vergleich	33

4.3 Konfirmatorische Auswertung	37
4.3.1 Trennwert für die zukünftige Entwicklung einer PDD	37
5 Diskussion	43
5.1 Zusammenhang zwischen der Weite des III. Ventrikel und Demenz.....	43
5.2 Zusammenhang zwischen der sonographisch gemessenen Weite des III. Ventrikels und der Entwicklung einer Demenz.....	47
5.3 Trennwert der Ventrikelweite, welcher auf ein erhöhtes Risiko der zukünftigen Demenzentwicklung hinweist	50
5.4 Weite des dritten Ventrikels als Biomarker im klinischen Alltag.....	51
6 Literaturverzeichnis	56
7 Publikation	71
8 Danksagung.....	72
9 Anhang.....	73
9.1 deskriptive Statistik.....	73
9.1.1 Patientenkollektiv BL.....	73
9.1.2 Ergebnisse der klinischen Untersuchung BL.....	76
9.1.3 Ergebnisse Ultraschalluntersuchung BL.....	76
9.1.4 Patientenkollektiv FU1.....	77
9.2 Abbildungsverzeichnis	79
9.3 Tabellenverzeichnis	80
9.4 Abkürzungsverzeichnis	82
10. Lebenslauf.....	84

1 Zusammenfassung und Summary

1.1 Zusammenfassung

Weite des III. Ventrikels in der transkraniellen Sonographie als Prädiktor einer dementiellen Entwicklung bei Morbus Parkinson

Hintergrund: Entgegen der weitläufig verbreiteten Vorstellung, dass Morbus Parkinson allein mit motorischen Symptomen einhergeht, sind es vorwiegend die nicht-motorischen Krankheitserscheinungen unter denen Erkrankte leiden. Insbesondere kognitive Einschränkungen und Demenzen, welche bei Parkinsonerkrankten sechsmal häufiger auftreten als in der restlichen Bevölkerung, verringern die Lebensqualität der Betroffenen deutlich. Zwar besteht noch keine Möglichkeit eine Demenz zu heilen, jedoch gibt es verschiedene Methoden, die einen Progress der Krankheitserscheinung verlangsamen können. Hierunter fallen beispielsweise kognitives Training und Ergotherapie, aber auch die Gabe von Antidementiva. Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist noch keine einheitliche Screening-Methode zur Prognose der Entwicklung einer Parkinson-Demenz etabliert worden. Momentan eingesetzte, diagnostische Marker gehen mit großen Nachteilen einher, sodass sie im klinischen Alltag nicht problemlos anzuwenden sind. Dabei handelt es sich etwa um hohe Kosten wie im Falle eines cMRTs oder eine Strahlenbelastung im Rahmen eines cCTs. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit einer kostengünstigen und unkompliziert anzuwendenden Methode zur Bestimmung des individuellen Risikos eine Demenz zu entwickeln. In der vorliegenden Studie evaluierten wir die mittels transkraniellen Ultraschalls (TCS) bestimmte Weite des III. Ventrikels als solch einen potenziellen Marker

Methode: In unsere Studie schlossen wir 93 Menschen mit Morbus Parkinson ein. Nach ausführlicher Anamnese durchliefen die Teilnehmenden eine Testbatterie zur Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Diese bestand aus dem *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERADplus)*, dem *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*, Teilen des *Wechsler Intelligenztests für Erwachsene* und dem *Beck-Depressions-Inventar II (BDI II)*. Anschließend erfolgte eine klinische Untersuchung und Einstufung anhand der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil II, III und IV* der *Movement Disorder Society* und der *Hoehn-Yahr-Skala*. Es folgte die Ausmessung des III. Ventrikels mittels transkraniellen Ultraschalls anhand der Empfehlung der *European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics* von 2007.

Ergebnisse: Bei 97% der Untersuchten konnten wir den III. Ventrikel mittels TCS bestimmen. Es ergab sich eine signifikante, positive Korrelation in Hinblick auf das Alter (Spearman's Korrelationskoeffizient $p < 0,001$). Dauer, Symptomatik und motorische Schwere der Erkrankung, Hoehn und Yahr Stadium und Prädominanztyp hatten ebenso wie Geschlecht, Familienanamnese, Medikation, dem zeitlichen Abstand zwischen Basisuntersuchung und Folgeuntersuchung, der Angabe von Gedächtnisstörungen durch den Patienten oder seine Angehörige und dem Vorhandensein einer

Tiefenhirnstimulation keinen Einfluss auf die Ventrikelweite. Die mittlere Ventrikelweite betrug 6,7mm ($\pm 2,9$ Standardabweichung; Bereich 1,4 – 13,9 mm). Es konnten 37 Patienten und Patientinnen für eine Nachuntersuchung ein Jahr später gewonnen werden. 29 durchliefen erneut die vollständige neuropsychologische Testung. Weitere acht Teilnehmende beurteilte der behandelnde Neurologe hinsichtlich des kognitiven Status. Bei acht der 37 Erkrankten wurde eine Parkinson-Demenz diagnostiziert. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei der Baselineuntersuchung bestanden im Alter der Teilnehmenden, mit signifikant mehr Lebensjahren in der Gruppe der Demenz-Erkrankten (Mann-Whitney-U-Test $p=0,006$), dem Bildungsniveau, mit mäßig signifikant mehr Bildungsjahren in der Gruppe der nicht an Demenz Erkrankten (Mann-Whitney-U-Test $p=0,048$) und fremdanamnestisch signifikant häufiger beschriebenen Gedächtnisstörungen in der Gruppe der Teilnehmenden mit Demenz (Exakter Test nach Fisher $p=0,002$). Darüber hinaus wiesen die Patienten und Patientinnen, welche eine Demenz entwickelten, bereits bei Einschluss signifikant weitere III. Ventrikel auf (Mann-Whitney-U-Test $p=0,017$). Durch Receiver Operator Characteristics (ROC) –Kurven konnten wir einen Trennwert von 7,3 mm für die Ventrikelweite ausmachen. Der Trennwert erlangte eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 81%, sodass die Entwicklung einer Demenz innerhalb eines Jahres ab einer Weite des III. Ventrikels über 7,3 mm angenommen werden darf. Die Zunahme der Ventrikelweite über ein Jahr zeigte sich bei den Teilnehmenden mit zukünftiger Demenz ebenso deutlich erhöht. Eine statistische Signifikanz konnte jedoch aufgrund der kleinen Kohorte nicht erreicht werden.

Schlussfolgerung: Wir konnten zeigen, dass in unserem Kollektiv die mittels transkraniellen Ultraschalls gemessene Weite des III. Ventrikel bei Parkinsonerkrankten, die innerhalb eines Jahres eine Demenz entwickelten, bereits bei Einschluss signifikant erweitert waren. Es ließ sich ein Trennwert feststellen, ab dem das Auftreten einer zukünftigen Parkinson-Demenz angenommen werden kann. Die Weite des III. Ventrikels scheint als Risikomarker in dieser Pilotstudie als geeignet. Jedoch sind aufgrund der geringen Teilnehmerzahl weitere Studien mit größerer Patientenkohorte zur Validierung von Nöten. Auch die durch die serielle TCS bestimmte Atrophierate ist eine möglicher Risikomarker für eine Demenzentwicklung und sollte ebenfalls Bestandteil weiterer, größer angelegter Studien sein.

1.2 Summary

Diameter of the III. ventricle on transcranial sonography as a predictor of dementia development in Parkinson's disease.

Background: Despite the common opinion Morbus Parkinson does not only consist of motor symptoms. It is the non-motor symptoms the patients suffer most of. In particular cognitive impairment and dementia, which occur up to six times more in Parkinson's patients than in the common population, reduce the quality of life to a large degree. Even though no cure exists up until today, there are certain therapies to slow down the progress. For example, cognitive training, occupational therapy, or medication with antidementives. At this stage no standardized screening-method is established to predict the risk of developing a Parkinson's dementia. Existing diagnostic markers involve many disadvantages which contradict a convenient daily utilization. Disadvantages are for instance high costs in case of cMRIs or radiation exposure due to a cCT. Therefore, an economic and simple method to define the risk of an individual to develop a Parkinson's dementia is urgently required. Aim of this study was to evaluate the width of the III. ventricle measured by transcranial ultrasound as such.

Method: The study included 93 patients that have been diagnosed with Morbus Parkinson. An elaborate case history was followed by a batterie of tests to evaluate the patient's cognitive status. The set consists of the *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERADplus)*, the *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*, parts of the *Wechsler Adult Intelligence Scale* and the *Beck-Depression-Inventory II (BDI II)*. The clinical status was rated on the basis of the *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) parts II, III and IV* of the *Movement Disorder Society* and the *Hoehn-Yahr-Scale*. The diameter of the III. ventricle was measured via transcranial ultrasound following the protocol of the *European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics* of 2007.

Results: In 97% of the patients, we were able to measure the length of the III. ventricle by TCS. We found that there was a significant, positive correlation regarding to age (Spearman's correlation coefficient $p < 0,001$). Disease onset, symptoms or level of motoric disability, Hoehn and Yahr scale and motor phenotype had as well as gender, family history, medication, time interval between first and second examination, noticing of cognitive impairment either by the patient or his family and therapy with deep brain stimulation had no influence on the diameter of the third ventricle. The average diameter was 6.7mm ($\pm 2,9$ deviation; range 1,4 – 13,9 mm) 37 patients were recruited for the follow-up one year later. 29 passed the entire neuropsychological test series. Other eight participants were assessed by the treating neurologist for cognitive status. Eight out of 37 patients got diagnosed with Parkinson's dementia. Differences between the groups at baseline were found in age, with significantly higher age of the participants with Parkinson's dementia (Mann-Whitney-U-Test $p = 0,006$), years of education, with moderately significant more years of education between the non demented Parkinson patients (Mann-Whitney-U-Test $p = 0,048$) and impaired memory more often described by relatives in the Parkinson's dementia group (Fisher's Exact Test $p = 0,002$). Furthermore, Patients which developed a dementia

already had a significantly wider third ventricle in the first examination (Mann-Whitney-U-Test $p=0,017$). Receiver Operator Characteristics (ROC) analyses showed a cut off of the third ventricular diameter of 7.3 mm. The cut off reached a sensitivity of 67% and a specificity of 81% so that the development of dementia within one year may be assumed from a width of the III. ventricle above 7.3mm. The increase in ventricular width over one year was also significantly increased in participants with future dementia. However, statistical significance could not be reached due to the small cohort.

Conclusions: We could show that in this patient cohort the width of the third ventricle, measured by transcranial ultrasound, was already significantly enlarged at baseline in patients with Parkinson's disease who developed dementia within one year. A cut-off value could be determined, above which the occurrence of future Parkinson's dementia can be assumed. In this pilot study the width of the third ventricle appears to be a suitable risk marker. However, due to the low number of participants, further studies with larger sample groups are needed for validation. The atrophy rate determined by serial TCS is also a possible risk marker for development of dementia and should also be a subject to further, larger scale studies.

2 Einleitung

2.1 Das idiopathische Parkinsonsyndrom

„Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even supported; with a propensity to bend the trunk forward, and to pass from a walking to a running pace” (“Unfreiwillige, zitternde Bewegung mit verminderter Muskelkraft, in nichtaktiven Bereichen und zusätzlich unterstützt durch eine Neigung den Oberkörper vornüber zu beugen, und vom Gehen ins Laufen zu verfallen”) [155].

Auf diese Weise beschrieb James Parkinson 1817 zum ersten Mal die Symptome des später nach ihm benannten Morbus Parkinson (PD). Heute, 200 Jahre später, gilt das idiopathische Parkinson-Syndrom (PS) als zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung mit geschätzten 250.000 bis 400.000 Patienten und Patientinnen allein in Deutschland [74,115]. Dabei haben Männer, besonders in der Altersgruppe 70 Jahre, ein etwa 1,5-fach höheres Risiko an MP zu erkranken [197]. Weiterhin nimmt die Inzidenz vor allem mit zunehmendem Alter zu. Während im Alter von 40-49 Jahren nur 2,9 Frauen beziehungsweise 3,6 Männer pro 100.000 Personen Jahr erkranken, sind es in der Gruppe der 70-79-Jährigen schon 105 Frauen und 132,7 Männer [92]. Ab einem Alter von über 80 Jahren fällt die Zahl der Neuerkrankungen auf 66 bei Frauen und 110,5 bei Männern pro 100.000 Personen pro Jahr [92].

Obwohl der französische Arzt Brissaud, 1919 belegt durch den Neuropathologen Konstantin Tertiakoff, schon 1895 die Substantia nigra als möglichen Entstehungsort des MP vermutete, ist die genaue Ätiologie bis heute noch nicht bekannt [198]. Gesichert ist, dass es zu einem Untergang dopaminerger Neurone in der pars compacta der Substantia nigra (SN) kommt. Der daraus folgende Mangel an Dopamin im Striatum ruft die typischen motorischen Symptome des IPS hervor [74]. Die Ablagerung von Lewy-Körperchen (LB) und Lewy-Neuriten (LN), benannt nach ihrem Erstbeschreiber Friedrich Heinrich Lewy [94], gilt als neuropathologisches Korrelat [75]. Die Ausbreitung dieser pathologischen intraneuronalen vor allem aus Ubiquitin und fehlgefaltetem α -Synuclein bestehenden Einschlusskörperchen ist Grundlage für die neuropathologische Stadieneinteilung nach Braak [29]. Dieser Einteilung zufolge beginnt der MP nicht in der SN, sondern mit dem Vorkommen von LB und LN im Bulbus und Tractus olfaktorius, im kaudalen Hirnstamm (Nucleus dorsalis nervi vagi) und weit extrazerebral im vegetativen Nervensystem in den enterischen Auerbach-Plexus [29,50]. Dies nennt man Braak-Stadium 1. Die aufsteigende Ausbreitung der LB und LN von hier aus über den Pons mit Affektion von Locus coeruleus, pedunculopontinen und Raphe-Kerngebieten beschreibt das Stadium 2 nach Braak. Betroffen sind ausschließlich dünn oder nicht myelinisierte Nervenzellgruppen. Klinisch-motorische MP-Symptome treten frühestens während des späten Stadiums 3 auf, da in diesen Stadien die ersten LB und LN aufsteigend in der SN im Mittelhirn zu finden sind. Zuletzt in den Stadien 4 bis 6 breiten sich LB und LN über das Vorderhirn bis in die Großhirnrinde aus, klinisch entsteht das Vollbild eines MP [29].

Während etwa 15% der Parkinsonpatienten und Patientinnen durch einen monogenetischen Erbgang familiär erkrankt sind, bezeichnet als familiäres oder hereditäres Parkinson-Syndrom, tritt der MP sporadisch auf. Eine multifaktorielle Genese wird angenommen, ohne dass diese vollständig verstanden wäre.

Es sind mehr als elf Genloci bekannt, die mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für MP assoziiert werden [121], sodass auch beim sporadischen MP zumindest eine genetische Prädisposition angenommen wird, die in Verbindung mit einem auslösenden Agens oder Exotoxin zum Krankheitsausbruch führen kann. In diesem Zusammenhang stehen verschiedene Toxine und Umweltgifte unter Verdacht MP auszulösen. Historisch bedeutsam ist der Umstand, dass sich in den 1980er Jahren Drogenkonsumenten versehentlich 1-Methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) intravenös injizierten und innerhalb von Tagen das Vollbild eines MP entwickelten [112]. MPTP wird in Astrozyten zu 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺) metabolisiert. Durch Dopamintransporter wird MPP⁺ in dopaminerge Neurone geschleust und inhibiert dort den ersten Komplex der Atmungskette. Der daraufhin von Komplex 1 produzierte Überschuss an Superoxiden führt besonders in der SN zur Apoptose dieser Neurone [86]. Es wird vermutet, dass eine systemische Unterfunktion des ersten Komplexes der Atmungskette Teil der Pathogenese des MP ist [34]. Anhand von Tiermodellen wurde gezeigt, dass durch Gabe von Rotenon, einem Komplex 1-Inhibitor, Mäuse einen Großteil der klinischen und pathologischen Parkinsonsymptome entwickeln [34]. Weitere pathophysiologisch relevante Konzepte in der Entstehung des MP nehmen Störungen im Eisenstoffwechsel an, da sich histopathologisch in der SN Betroffener enorme Ablagerungen von Eisen finden lassen [43]. Es wird vermutet, dass das Eisen in Gegenwart von Wasserstoffperoxid, einem Metaboliten der Autooxidation des Dopamins [195], oxidativen Stress produziert und somit über Schäden an den Mitochondrien sowie Proteasomen zu einem neuronalen Zelltod und verstärkter α -Synuclein-Aggregation führt [43,73,195]. Verstärkt werden könnte dieser Vorgang durch die gering ausgeprägte Antioxidantien-Abwehr in der SN und den Basalganglien [62].

Neuere Studien entdeckten inflammatorische Prozesse als eine weitere Ursache der neuronalen Zelldegeneration. So wird beschrieben, dass Mikrogliazellen bei MP-Patienten und Patientinnen, unter anderem durch α -Synuclein-Aggregate, vermehrt aktiviert werden [171]. Durch die Aktivierung setzen die Mikrogliazellen, deren Dichte zumindest im Mausmodell in der SN mit am höchsten ist [117], neurotoxische Stoffe, wie den Tumornekrosefaktor α , Stickstoffmonoxid, Interleukin 1 β (IL-1 β) oder Interleukin 6 (IL6), frei und sorgen somit für den Untergang der Neurone [195]. Unterstützt wird diese These durch erhöhte IL-1 β und IL6 Spiegel im zerebrospinalen Liquor bei MP-Patienten und Patientinnen [26].

Die Diagnose des MP wird auch heute noch mittels klinischer Kriterien gestellt. Die UK Parkinson's Disease Society Brain Bank teilte diese in einschließende, unterstützende und ausschließende Kriterien ein [97]. Zwingend für die Diagnosestellung bis 2017 war das Vorhandensein einer Brady- oder Hypokinese. Zusätzlich zu diesem Symptom musste wenigstens ein weiteres Kardinalsymptom

auftreten. Dazu gehörten muskulärer Rigor, ein Ruhetremor mit einer Frequenz von 4-6 Hz und eine posturale Instabilität, die nicht durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Dysfunktion ausgelöst sein darf [97]. Darüber hinaus waren drei weitere unterstützende Kriterien für die definitive Diagnose nötig. Diese konnten ein einseitiger Beginn und eine persistierende Asymmetrie der Symptome, ein klassischer Ruhetremor, eine Progression im Krankheitsverlauf, gutes Ansprechen auf Levodopa und eine anhaltende L-Dopa-Ansprechbarkeit über mehr als fünf Jahre, das Auftreten von L-Dopa-induzierten choreatischen Dyskinesien, sowie ein Krankheitsverlauf von mindestens 10 Jahren sein. Die Diagnose MP konnte allerdings nicht gestellt werden, wenn bestimmte Ausschlusskriterien wie beispielsweise wiederholte ischämische Insulte mit stufenweiser Verschlechterung der Symptomatik in der Krankheitsgeschichte vorlagen [97].

Im Jahr 2017 wurden diese Kriterien von der Movement Disorder Society (MDS) überarbeitet. Eine Bradykinese und ein weiteres Kardinalsymptom sind für die Diagnosestellung weiterhin notwendig. Posturale Instabilität zählt mittlerweile nicht mehr zu den Kardinalsymptomen. Auch müssen nur zwei weitere unterstützende Kriterien erfüllt sein. Hierzu zählen ein deutliches Ansprechen auf dopaminerge Therapie, Levodopa-induzierte Dyskinesien, ein Ruhetremor einer Extremität, eine Anosmie oder kardiale sympathische Denervierung in der Metaiodbenzylguanidin-Szintigraphie. Die Ausschlusskriterien wurden ebenfalls überarbeitet [216].

Ausschlusskriterien (MDS 2017)

- Zerebelläre Zeichen
- Vertikale Blickparese (nach unten gerichtet)
- Diagnose einer möglichen frontotemporalen Demenz oder primär progressiven Aphasie <5 Jahre nach Krankheitsbeginn
- Streng beinbetonte basalganglienassoziierte motorische Symptomatik >3 Jahre
- Fehlendes Ansprechen auf hochdosierte Levodopa-Therapie
- Medikation mit Dopaminblocker oder dopaminabbauenden Substanzen
- Verlust kortikaler Sensibilität (i. e. Graphästhesie, Stereognosie), deutliche ideomotorische Apraxie oder progressive Aphasie
- Normaler DATScan-Befund
- Dokumentierte Erkrankung, die ein Parkinson-Syndrom auslösen kann und im Zusammenhang mit der Symptomatik des Patienten steht

Je nach vorherrschenden klinischen Symptomen wird die PD in drei unterschiedliche Verlaufsformen eingeteilt. Ein akinetisch-rigider Prädomanztyp liegt vor, falls neben der Bradykinese vor allem eine Hypokinese und ein muskulärer Rigor überwiegen. Beim Tremor-Prädomanztyp steht der mittelfrequente, niedrigamplitudige Ruhetremor im Vordergrund. Treten die Symptome gleichermaßen auf, spricht man von einem Äquivalenztyp [161].

Neben diesen Kardinalsymptomen treten in der überwiegenden Anzahl der Parkinsonerkrankten nichtmotorische Symptome auf, die oftmals nicht erkannt und nicht ausreichend behandelt werden [218]. Jedoch sind in erster Linie nicht die Einschränkung der Motorik, sondern vor allem nichtmotorische Symptome für Patienten und Patientinnen belastend und für die Reduzierung ihrer Lebensqualität (Quality of life; QoL) verantwortlich [87]. Die QoL, von der WHO definiert als „an individual's perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns“ („die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“) [219] wird in einer Studie von Prakash et al. mit 227 Teilnehmenden insbesondere durch Probleme im Bereich Aufmerksamkeit/Gedächtnis sowie den Bereichen Schlaf/Müdigkeit und Stimmung/Apathie als verringert empfunden [163]. Die Auswirkungen auf die QoL durch Einschränkung der Kognition beziehungsweise der Entwicklung einer Demenz bei Patienten und Patientinnen mit IPS wurden ebenfalls in unterschiedlichen weiteren Studien beschrieben [118,119,170]. Nichtmotorische Symptome werden unterteilt in autonome Dysfunktionen, sensorische Störungen, Schlafstörungen sowie kognitive und psychiatrische Leiden [100]. Zu den autonomen Dysfunktionen zählen beispielsweise die posturale Hypotension, Harninkontinenz und vermehrtes Schwitzen [87,165]. Eine Studie aus Norwegen zeigt, dass 54 – 60% der befragten Patienten und Patientinnen an Schlaflosigkeit leiden [76]. Ebenso wiesen in einer US-amerikanischen Studie über die Hälfte der getesteten Parkinsonerkrankten eine erhöhte Tagesschläfrigkeit auf [148]. Kognitive und psychiatrische Symptome traten in dieser Studie bei bis zu 89% der teilnehmenden Patienten und Patientinnen auf. Zu den Häufigsten zählen hier Depressionen, Apathie, Angststörungen und Halluzinationen [7,132]. Sowohl die Anzahl als auch die Schwere der neuropsychiatrischen Symptome stieg mit der Zunahme der kognitiven Einschränkung der Erkrankten an [7].

Unter den nichtmotorischen Symptomen ist die Möglichkeit eine Demenz zu entwickeln von besonderer Relevanz für Patienten und Patientinnen und ihren Angehörigen, da das Risiko im Vergleich zu Gesunden dement zu werden, um fast das Sechsfache erhöht [3].

Kognitive Einbußen, die die motorischen Symptome des MP begleiten, sind viel häufiger als noch zu Zeiten von James Parkinson angenommen wurde. Beschrieb dieser die geistigen Fähigkeiten der Erkrankten noch als unbeeinträchtigt [155], ist heute bekannt, dass bereits zum Zeitpunkt der Diagnose

24 bis 42% der Patienten und Patientinnen betroffen sind [7,144,212]. Kognitive Defizite treten in allen Krankheitsstadien auf und schreiten bei 80% der Patienten und Patientinnen mit einem Krankheitsverlauf von >20 Jahren bis zur Parkinson-Demenz (PDD) fort [88]. Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer PDD sind ein höheres Alter, schwerere und schnell fortschreitende motorische Symptome, unter den Kardinalsymptomen insbesondere der Rigor und die posturale Instabilität, Gangstörungen, ausgeprägte nicht-motorische Symptome, besonders visuelle Halluzinationen, depressive Symptome, Antriebsstörungen und Apathie, und ein Nicht-Tremor-Dominanztyp beschrieben worden [8,151]. Alle diese Risikofaktoren sind jedoch unspezifisch und können den individuellen kognitiven Verlauf nicht voraussagen [8]. Ein mild cognitive impairment (MCI), für das im Rahmen des PD (PD-MCI) eigene diagnostische Kriterien existieren [123], kann dem Vollbild einer PDD vorausgehen und stellt einen eigenen Risikofaktor dar. Bei Vorliegen eines PD-MCI wurde eine Konversionsrate zur PDD pro Jahr von 9% beschrieben [157]. Obwohl einige Patienten und Patientinnen kognitiv stabil bleiben oder sich sogar bei wiederholter neuropsychologischer Testung verbessern, sodass sie die Kriterien eines MCI nicht mehr erfüllen [157].

Im Gegensatz zu Patienten und Patientinnen mit Alzheimer Demenz ist bei Patienten und Patientinnen mit PDD nicht vordergründig das Gedächtnis betroffen [30]. Typischerweise besteht bei der PDD eine Störung der exekutiven Funktionen. Diese sind die Grundlage für Planung und Ausführung zielgerichteten Handelns, sowie für das Treffen von Entscheidungen [52]. Der Untergang dopaminerger Neurone wirkt sich dabei insbesondere das routinierte Verhalten aus. Kompensatorisch ist eine bewusste Konzentrationsleistung bei ansonsten automatisch ablaufenden Prozessen von Nöten [169]. Zusätzlich sind PDD-Patienten häufig in ihrer Aufmerksamkeit eingeschränkt. Vor allem bei komplexeren Aufgabestellungen, bei denen eine geteilte Aufmerksamkeit von Nöten ist, fällt es ihnen schwer diese zu lösen [206]. Des Weiteren können sich die visuokonstruktiven Leistungen verschlechtern. Schon Parkinson-Patienten und Patientinnen ohne Demenz bewältigten in mehreren Studien visuospatiale Aufgaben schlechter als gesunde Vergleichsprobanden [144,199]. PDD-Patienten und Patientinnen sind durch ihre visuokonstruktiven/visuospatialen Defizite im Alltag, beispielsweise beim Autofahren, deutlich eingeschränkt [199,206]. Auch die Sprache kann bei Patienten und Patientinnen mit MP beeinträchtigt sein, wenngleich dies zumindest nicht regelmäßig der Fall zu sein scheint [143]. Im Verlauf können sich diese kognitiven Funktionsstörungen auch in Form von motorischen Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten wie beispielsweise emotionaler Instabilität bei gestörter Planungsfähigkeit äußern [78].

Unabhängig davon in welchem Bereich kognitive Defizite am stärksten ausgeprägt sind, stellt das Vollbild der PDD für Erkrankte eine enorme Belastung dar. Zudem hat die Entwicklung einer PDD nicht nur Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen selbst. Auch die Caregiver, also pflegende

Angehörige, leiden verstärkt unter der Demenzerkrankung und damit einhergehenden neuropsychiatrischen Symptomen der PDD-Patienten und Patientinnen [7,42,119,132]. Für sie bedeutet die dementielle Entwicklung eine erhöhte physische und psychische Belastung welche sich beispielsweise in einem vermehrten Auftreten von Depressionen oder Angststörungen ihrerseits äußert [1,7,83,93,131].

Jedoch bleibt der Beginn der kognitiven Verschlechterung meist von Patienten und Patientinnen und Angehörigen unbemerkt [134]. Im weiteren Verlauf schreitet der kognitive Abbau immer weiter fort. Dabei kann es sowohl stabile Phasen als auch Phasen der rapiden Verschlechterung geben [134]. In unterschiedlichen Studien zeigte sich eine jährliche Verschlechterung im Mini-Mental-Status-Test (MMSE) zwischen $-0,3 (\pm 0,1)$ und $-2,3$ Punkten [6,209]. Neben der kognitiven Verschlechterung treten auch Verhaltensauffälligkeiten und neuropsychiatrische Symptome auf. Diese stellen sowohl für die Angehörigen als auch für die Erkrankten selbst einen tiefen Einschnitt in die Lebensqualität dar. So entwickeln 54% der PDD-Patienten und Patientinnen Halluzinationen, meist im visuellen oder akustischen Bereich, und 29% eine Wahnstörung [4]. Ebenso steigt das Auftreten schwerer Depressionen auf 13% bei PDD-Patienten und Patientinnen im Vergleich zu 9% bei PD-Patienten und Patientinnen ohne Demenz [5]. Einhergehend mit diesen Depressionen treten gehäuft Schlafprobleme, Apathie und Angststörungen auf [138]. Insbesondere die neuropsychiatrischen Symptome sind ein wichtiger Grund für die Aufnahme der PDD-Patienten und Patientinnen in Pflegeeinrichtungen [2]. Zudem hat die Entwicklung einer Demenz Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität der Patienten und Patientinnen. Krankenhausaufenthalte von PDD-Erkrankten dauern im Schnitt doppelt so lang wie bei PD-Patienten und Patientinnen ohne kognitive Einschränkung unabhängig davon, ob die Aufnahmeursache eine Folge der PD-Erkrankung ist [61]. Ferner ist das Mortalitätsrisiko bei Entwicklung einer PDD deutlich erhöht. Eine Studie mit 177 PDD- und LBD-Erkrankten ergab ein mehr als dreifach erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung innerhalb des untersuchten Zeitraums von 10 Jahren [114]. Ein erhöhtes Sterberisiko lässt sich auch im Vergleich zwischen PDD-Patienten und Patientinnen und PD-Erkrankten ohne Demenz feststellen. Eine Studie von Hughes et al. ergab ein um 1,94 erhöhtes Mortalitätsrisiko unter den Teilnehmenden mit PDD. Auch innerhalb der Gruppe der PD-Erkrankten geht eine Demenz mit einer erhöhten Mortalitätsrate einher [98].

Die Behandlungsmöglichkeiten einer PDD sind aktuell noch limitiert. Medikamentöse Therapien stehen nur in geringem Maße zur Verfügung [95]. Zudem ist ihre Wirksamkeit im Vergleich zur Alzheimer Demenz für die PDD wenig belegt und ein Progress der Demenz kann nur verlangsamt werden. Nachgewiesene Behandlungserfolge durch Einnahme von Antidementiva wie beispielsweise dem Cholinesterase-Inhibitor Rivastigmin, setzten in bisherigen Studien ferner lediglich bei einer Gabe im Anfangsstadium der Demenz ein [41,196].

Im Gegensatz dazu können Medikamente mit parasympholytischer Wirkung, welche zur Behandlung der PD verschrieben werden, eine negative Auswirkung auf den Verlauf einer PDD haben. Anticholinergika wie beispielsweise Biperiden oder Metixen, wurden lange als Erst-Linien-Therapie zur Behandlung des Ruhetremors verschrieben. Aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schadenprofils werden sie in der aktuellen Leitlinie nur noch bei Nicht-geriatrischen Patienten und Patientinnen und anderweitig nicht therapierbarem Tremor eingesetzt [51]. Anticholinergika hemmen kompetitiv die Wirkung von Acetylcholin am Muskarinrezeptor und können auf diese Weise unwillkürliche Bewegungen, wie beispielsweise einen Tremor, positiv beeinflussen. Ebenso werden Parasympatholytika auch bei PD-Erkrankten mit Blasenentleerungsstörung auf Grund von Detrusorhyperaktivität eingesetzt [25,102]. Jedoch wurde in mehreren Studien für diese Medikamentengruppe ein negativer Einfluss auf die Kognition belegt, welcher sowohl nicht PD-Erkrankte [35,65,82,172] als auch PD-Patienten und Patientinnen [105,167,185] betrifft. Die Verschreibung von Anticholinergika bei PDD-Patienten und Patientinnen kann ihren kognitiven Status verschlechtern und sollte folglich vermieden werden.

Zusätzlich stehen nicht-medikamentöse Therapiemöglichkeiten wie beispielsweise kognitives und körperliches Training oder ergotherapeutische Maßnahmen zur Verfügung, um den Verlauf einer PDD zu beeinflussen [90,153,196]. Doch auch hier fehlen Studien um die Wirksamkeit dieser Therapien bei PDD Patienten und Patientinnen ausreichend nachzuweisen [90,153]. Zudem verlangsamen diese Therapien den kognitiven Abbau lediglich, weshalb ein Beginn in einem möglichst frühen Stadium des kognitiven Abbaus essenziell ist [44,82,172].

Trotz dieser gravierenden Auswirkungen für Patienten und Patientinnen und ihr Umfeld ist es bis heute nicht möglich, das individuelle Risiko für die Entwicklung einer Demenz eines PD-Erkrankten zu bestimmen. Durch einen prognostischen Marker könnte, bei vorliegendem Risiko eine PDD zu entwickeln, frühzeitig in den Krankheitsverlauf eingegriffen werden und somit eine Verlangsamung des kognitiven Abbaus erreicht werden. Es können Maßnahmen wie die Einbindung in kognitives und physisches Training oder gegebenenfalls eine Umstellung der Medikation zum frühestmöglichen Zeitpunkt erwogen werden, um die kognitive Leistungsfähigkeit und somit eine gute Lebensqualität der Patienten und Patientinnen sowie deren Caregivern möglichst lange zu erhalten.

In der Literatur werden verschiedene prognostische Marker beschrieben, die hinweisend auf eine zukünftige Demenz sein könnten. In einer Längsschnittstudie der Forschergruppe um Janvin et al. zeigte sich, dass ein schlechteres Abschneiden bei Tests der Exekutivfunktionen, insbesondere im Stroop-Test in einem frühen Stadium der PD, ein Hinweis für die spätere Entwicklung einer PDD sein kann [101]. Bekannt ist auch, dass Mutationen im GBA-Gen im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko stehen können [124]. Der genaue Pathomechanismus wird hier noch diskutiert. Jedoch lassen sich im

Laborversuch vermehrt Akkumulationen von Glycosylceramiden, sowie verringerte lysosomale und autophagische Aktivitäten in dopaminergen Neuronen mit entsprechender Mutation im GBA-Gen finden [182]. Zudem treten in den Zellen Akkumulationen des α -Synuclein vermehrt auf. Diese Proteine sind schon wie oben beschrieben Teil der LB und somit ein histologisches Zeichen für PD [182]. Deshalb wird als ein möglicher weiterer Biomarker die α -Synuclein-Menge im peripheren Blut oder im zerebrospinalen Liquor diskutiert. Eine Metaanalyse dreier Studien zeigte zumindest bei einer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem geringeren α -Synuclein Vorkommen im peripheren Blut und einem schnelleren kognitiven Abbau [126]. Im zerebrospinalen Liquor hingegen scheint der Spiegel bei Patienten und Patientinnen mit einer PDD eher erhöht [40].

Weitere Möglichkeiten zur Bestimmung des individuellen Risikos, bestehen im Bereich der Bildgebung. So zeigte eine auf drei Jahre angelegte Längsschnittstudie mittels ^{18}F -Fluor-Desoxyglukose-PET (FDG-PET), dass ein Hypometabolismus im Bereich des Parietal- und Okzipitallappens ein erster Hinweis für eine zukünftige PDD sein kann [15]. Bei Betrachtung der Gehirnstruktur mittels Magnetresonanztomographie deutete ein Atrophiemuster typisch dem einer Alzheimer Demenz auf eine kognitive Verschlechterung bei PD-Patienten und Patientinnen hin [208].

Die beschriebenen Biomarker sind jedoch meist alleinstehend nicht aussagekräftig genug und häufig schwierig zu ermitteln beziehungsweise können nur durch teure Untersuchungen wie beispielsweise einer Magnetresonanztomographie (MRT) erhoben werden.

Eine alternative Methode zur bildgebenden Untersuchung des Hirnparenchyms ist die Verwendung transkraniellen Ultraschalls. Durch diese Technik können verschiedene Bereiche des Gehirns effektiv beurteilt werden. Insbesondere ermöglicht der transkranielle Ultraschall eine klare Darstellung der inneren Liquorräume. Hierdurch wird eine Ausmessung der Seitenventrikel, insbesondere der Vorderhörner, und des dritten Ventrikels möglich [20]. Diese Messungen zeigen eine hohe Korrelation mit den Ergebnissen anderer bildgebender Verfahren wie der Computer- oder Magnetresonanztomographie (cCT; cMRT) [104,184]. Die Weite der inneren Liquorräume dient als Indikator für eine mögliche Hirnatrophie und könnte somit Veränderungen im Zusammenhang mit der Entwicklung von Demenzen aufzeigen.

Angesichts dieser Möglichkeit stellte sich uns die Frage, inwieweit durch die sonographische Messung der Weite des dritten Ventrikels Prognosen hinsichtlich der zukünftigen Entwicklung kognitiver Defizite bis hin zu einer PDD getroffen werden können.

2.2 Studienziele

Ziel dieser Dissertation ist es deshalb, einen möglichen Zusammenhang zwischen der sonographisch gemessenen Weite des III. Ventrikels und der Entwicklung einer Demenz im weiteren Verlauf bei Patienten und Patientinnen mit Morbus Parkinson zu finden.

Falls ein solcher Zusammenhang besteht, soll geklärt werden, ob sich bestimmte Trennwerte definieren lassen, die auf ein erhöhtes Risiko für eine zukünftige Demenzentwicklung hinweisen.

Ebenso soll ermittelt werden, ob es auf diese Weise möglich ist, einfach und wiederholbar abschätzen zu können, welche Patienten und Patientinnen ein höheres Risiko für bereits bestehende oder zukünftige kognitive Defizite bis hin zur PDD haben.

Außerdem wird darauf eingegangen, inwieweit sich die sonographisch gemessene Weite des III. Ventrikels als prognostischer Marker für die Entwicklung kognitiver Defizite beziehungsweise einer PDD eignet.

3 Patienten und Patientinnen, Material und Methoden

3.1 Probandenkollektiv

Das in dieser Dissertation untersuchte Kollektiv bestand aus Patienten und Patientinnen, die zwischen dem 27.01.2015 und dem 23.03.2016 im Rahmen der SonoCog-Studie an der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes beziehungsweise teilweise in der neurologischen Praxis von Herrn Dr. Fuß in Merzig getestet wurden. Die Studie hat das Ziel, das Vorkommen kognitiver Störungen bei MP-Patienten und Patientinnen zu beschreiben und zu quantifizieren sowie den Zusammenhang mit der sonographisch gemessenen Weite des III. Ventrikels als Maß für eine Hirnatrophie zu untersuchen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Bundesärztekammer des Saarlandes genehmigt (Kenn-Nr. 44/15).

3.1.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien waren die Diagnose eines Morbus Parkinson nach den Kriterien der British Brain Bank [97], die durch einen im Bereich der extrapyramidal-motorischen Erkrankungen erfahrenen Neurologen (Facharzt) gestellt wurde. Die Patienten und Patientinnen sollten mindestens 18 Jahre alt sein und über Sinn und Inhalt der Studienteilnahme aufgeklärt werden können. Eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten und Patientinnen oder seines gesetzlichen Vertreters musste vorliegen. Im letzteren Fall wurde dennoch ein Einverständnis zur Studienteilnahme durch den Patienten und Patientinnen selbst als Einschlusskriterium vorausgesetzt.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten und Patientinnen konnten nicht eingeschlossen werden, wenn sie nicht aufgeklärt werden konnten bzw. nicht in der Lage waren, die vorgesehenen Testverfahren aufgrund ihres physischen beziehungsweise psychischen Zustandes durchzuführen (z.B. reduzierte Vigilanz). Schwangerschaft und Minderjährigkeit waren weitere Ausschlusskriterien. Lagen im neurologischen Befund klinische Zeichen vor, die ein Hinweis auf ein atypisches Parkinsonsyndrom, insbesondere auf eine Lewy-Body-Demenz, sein könnten, wurden die Patienten und Patientinnen ebenfalls nicht eingeschlossen. Eine bereits diagnostizierte Parkinson-Demenz beziehungsweise Hinweise auf eine bekannte Demenz anderer Ätiologie ebenso wie die Einnahme von Antidementiva waren ein weiteres Ausschlusskriterium.

3.1.3 Studiendesign

Die Studie wurde als prospektive longitudinale Studie geplant, die eine Basisuntersuchung im Jahr 2015 vorsah, sowie jährliche Folgeuntersuchungen innerhalb von 10 bis 14 Monaten bis zu einem 3-Jahres-Follow-up.

3.2 Testserie

Bei der Basisuntersuchung (BL) zum Studieneinschluss der Patienten und Patientinnen wurde zunächst jeder Teilnehmende über die Studie, ihre Ziele, den Inhalt und den Ablauf der Testung ausführlich informiert und sein schriftliches Einverständnis eingeholt (Einverständniserklärung siehe Anhang). Das Procedere sowie der Inhalt der Untersuchungen waren bei der Basisuntersuchung und den Folgeuntersuchungen identisch.

Inhalt der Testserie

3.2.2.1 Fragebogen

- Aufklärung & Einverständniserklärung
- Anamnesebogen mit aktueller Medikation
- CERAD-Plus Testbatterie
- MoCA
- Zahlen-Symbol-Test
- Gemeinsamkeiten finden
- Buchstaben-Zahlen-Folge
- Beck-Depressions-Inventar

3.2.2.2 Klinische Untersuchung

- a) UPDRS II, III & IV
- b) Hoehn-Yahr-Stadium

3.2.2.3 Diagnosekriterien einer PDD

3.2.2.4 Transkranielle Hirnparenchym Sonographie

3.2.1 Fragebogen

3.2.1.1 Aufklärung und Einverständniserklärung

Die teilnehmenden Patienten und Patientinnen wurden zu Beginn der Baseline-Untersuchung und erneut bei der Follow-Up-Untersuchung (FU1) über den Zweck der Studie sowie den Inhalt der Testserie und den Ablauf der Ultraschall-Untersuchung aufgeklärt. Anschließend erklärten sie schriftlich ihre freiwillige Teilnahme.

3.2.1.2 Anamnesebogen mit aktueller Medikation

In der Anamnese wurden die Patienten und Patientinnen nach ihrer aktuellen beziehungsweise, falls sie schon im Ruhestand waren, nach ihren vergangenen beruflichen Tätigkeiten gefragt. Ebenso eruierten wir die Gesamtdauer der Ausbildungsjahre sowie der Schuljahre.

Im Hinblick auf die Erkrankung interessierte uns seit wie vielen Jahren die Diagnose Morbus Parkinson bestand und zu welchem Zeitpunkt erste parkinsonspezifische Symptome auftraten.

Des Weiteren befragten wir die Patienten und Patientinnen, ob sie in letzter Zeit kognitive Defizite bei sich selbst festgestellt haben. Falls möglich stellten wir auch Angehörigen die Frage, ob sie Gedächtnisstörungen bei dem Patienten beziehungsweise der Patientin festgestellt haben.

Bestandteil des Anamnesebogens war weiterhin die Vorbelastung der Befragten in Hinblick auf weitere Morbus Parkinson Erkrankungen, Fälle von diagnostizierter Demenz oder eine Kombination beider Pathologien bei Verwandten ersten Grades.

Außerdem wurde die aktuelle Medikation der Patienten und Patientinnen eruiert und nach dem Vorliegen einer Behandlung mittels Tiefenhirnstimulation gefragt.

3.2.1.3 CERAD-Plus Testbatterie

Die CERAD Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) wurde 1986 in den USA entwickelt, um ein standardisiertes Verfahren für die Diagnosestellung und Verlaufskontrolle einer Alzheimer Demenz sowie auch anderer Demenzformen zu ermöglichen [59]. Sie enthält 11 Aufgabenbereiche, die jeweils eigenständig und nach Alter, Geschlecht und (Schul-) Ausbildung normiert bewertet werden. Somit ermöglicht die CERAD Testbatterie eine genauere und differenziertere Aussage über die kognitiven Einschränkungen einzelner Domänen eines Patienten oder einer Patientin [59].

In der ersten Aufgabe wird der Patient oder die Patientin aufgefordert innerhalb einer Minute möglichst viele Tiere aufzuzählen. Hierbei werden nur Nennungen verschiedener Tiere gewertet. Getestet werden bei dieser Aufgabe verbale Produktionsfähigkeit, semantisches Gedächtnis, sprachliche exekutive Funktion und kognitive Flexibilität

Der folgende „Boston Naming Test“ zeigt mögliche Defizite in der visuellen Wahrnehmung und Sprache, insbesondere der Wortfindung auf. Die Person soll anhand von 15 Strichzeichnungen alltägliche Objekte richtig benennen. Gewertet werden hier die spontan richtig benannten Begriffe.

Für die Aufgabe „Wortliste-Lernen“ liest der Patient oder die Patientin 10 unterschiedliche, gedruckte Wörter mit der Aufforderung sich diese zu merken laut vor. Direkt danach soll er/sie alle erinnerten Begriffe aufzählen. Dieser Vorgang wird mit denselben Wörtern, aber in veränderter Reihenfolge zwei

weitere Male wiederholt. Gewertet wird jedes Wort, dass korrekt erinnert wurde. Die Reihenfolge der Wörter ist hierbei nicht von Bedeutung. Insgesamt kann der Patient oder die Patientin also maximal 30 Punkte erreichen. Die Aufgabe dient der Überprüfung des verbalen Kurzzeitgedächtnisses.

Ein weiterer Bestandteil der Testbatterie ist der Mini-Mental-Status-Test. Dies ist ein Screening-Test, um im klinischen Alltag quantitativ kognitive Defizite oder Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit festzustellen. Der 1975 von Folstein und Kollegen entwickelte Test überprüft dafür anhand unterschiedlicher Aufgaben zentrale kognitive Funktionen [63]. Dazu gehören die Überprüfung der Orientierung zur Zeit und zum Ort durch Fragen nach dem genauen Datum mit Jahr, Monat, Wochentag und Jahreszeit, sowie nach dem Land, Bundesland, der Stadt, der Klinik und dem Stockwerk, in welchen man sich aktuell befindet. Ebenso werden Merk- und Erinnerungsfähigkeit anhand von Nachsprechen und Wiederabfragen dreier Wörter getestet. Durch Benennung zweier Objekte, befolgen eines schriftlichen und verbalen Befehls, Aufschreiben und Nachsprechen eines Satzes werden Sprache und Sprachverständnis sowie Schreiben und Lesen überprüft. Zur Überprüfung visuospatialer Fähigkeiten und konstruktiver Praxis soll der Patient oder die Patientin ein zweidimensionales Objekt abzeichnen. Die Rechenaufgabe, fortwährend von 100 sieben abzuziehen, wird im CERAD-Plus durch das Rückwärtsbuchstabieren des Wortes „Preis“ ersetzt. Hierdurch können Aufmerksamkeit und Konzentration getestet werden [166].

Die erzielten Punkte jeder Aufgabe werden am Ende aufsummiert und bewegen sich auf einer Skala zwischen 0 und 30. Wobei 0 als Ausdruck des größtmöglichen kognitiven Defizits gilt und 30 als Zeichen einer uneingeschränkten Kognition. Ab einer Punktzahl von 27 wird der Test als auffällig gewertet [63,141].

Der Patient oder die Patientin wird bei der Aufgabe „Konstruktive Praxis“ gebeten vier Figuren unterschiedlicher Komplexität (Kreis, Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke, ein dreidimensionaler Würfel) möglichst genau abzuzeichnen. Für die Bewertung sind genaue Kriterien festgelegt und es können Teilpunkte erreicht werden. Der Rhombus muss beispielsweise vier Seiten haben (1 Punkt), die in etwa gleichlang sind (1 Punkt) und ohne Lücken über 3mm geschlossen sind (1 Punkt). Die maximale Punktzahl ist 11. Getestet werden auf diese Weise die visuokonstruktiven Fähigkeiten.

Darauffolgend wird der Patient oder die Patientin aufgefordert möglichst viele der in Aufgabe „Wortliste Lernen“ erlernten Wörter erneut aus dem Gedächtnis abzurufen („Wortliste abrufen“). Durch dieses verzögerte Abrufen kann die Leistung des verbal-episodischen Gedächtnisses bewertet werden.

Um eine genauere Differenzierung bei Gedächtnisstörungen vorzunehmen, ob ein Abruf- oder Speicherdefizit vorliegt, soll der Patient oder die Patientin in der siebten Aufgabe „Wortliste wiedererkennen, Diskriminabilität“ aus 20 vorgelegten Wörtern, die 10 Wörter wiedererkennen, welche er/sie schon in Aufgabe vier gelernt hat und die 10 Distraktoren als neu identifizieren.

Die Berechnung der Diskriminabilität erfolgt nach folgender Formel:

$$\text{Diskriminabilität} = \left\{ 1 - \frac{(10 - \text{Hits}) + (10 - \text{CorrectRejections})}{20} \right\} \times 100$$

Ein Wert von 100 bedeutet in diesem Fall, dass 100% aller Antworten korrekt waren. Wenn ein Proband sowohl beim freien Abrufen der Wörter als auch beim gestützten Abrufen Defizite aufweist, dann deutet dies auf eine Störung des Speicherns von Informationen hin. Bei eingeschränkter Leistung lediglich im Bereich des freien Abrufens und ungestörtem Wiedererkennen der Wörter, liegt wahrscheinlich ein Abrufdefizit vor.

Die achte Aufgabe dient der Überprüfung des nonverbalen Gedächtnisses. Der Patient oder die Patientin wird dazu aufgefordert die in Aufgabe 5 gezeichneten Figuren aus dem Gedächtnis nochmals zu zeichnen. Insgesamt kann eine Punktzahl von elf erreicht werden.

Die für diese Studie verwendete CERAD-Plus Testbatterie enthält zusätzlich zu den bisher beschriebenen Tests den „Trail Making Test“. Dieser Test besteht aus einem A- und B-Teil – TMT A beziehungsweise TMT B. Im ersten Teil wird die Testperson dazu aufgefordert möglichst schnell die auf dem Blatt verteilten Zahlen in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden. Im B-Teil müssen abwechselnd Zahlen nach aufsteigender Reihenfolge und Buchstaben nach alphabetischer Reihenfolge sortiert, miteinander verbunden werden. Gemessen wird bei beiden Tests die Zeit in Sekunden, die der Patient oder die Patientin braucht, bis er oder sie die Aufgabe vollständig und richtig gelöst hat. Beim Überschreiten des maximalen Zeitrahmens, bei Teil A nach 180 Sekunden, bei Teil B nach 300 Sekunden, wird der Test abgebrochen. Der TMT A dient hierbei der Beurteilung der Aufmerksamkeit und psychomotorischen Geschwindigkeit. Im TMT B werden hingegen exekutive Funktionen überprüft. Diese können insbesondere durch errechnen des Quotienten TMT B/A unabhängig von eventuellen Verlangsamungen beurteilt werden [220].

3.2.1.4 MoCA

Das Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ist ein in den 90er Jahren von dem kanadischen Neurologen Dr. Ziad Nasreddine entwickelter Screeningtest zum Aufspüren leichter kognitiver Defizite. Für das MCI zeigt der MoCA im Vergleich zum MMST eine deutlich höhere Sensibilität und Spezifität [37]. Der etwa zehnminütige Test besteht aus mehreren Aufgaben, in welchen zehn kognitive Domänen überprüft werden. Dabei kann eine maximale Punktzahl von 30 Punkten erreicht werden. Um mögliche Benachteiligungen aufgrund einer geringeren Bildung auszugleichen, wird Personen mit einer

Bildungsdauer von 12 Jahren oder weniger ein zusätzlicher Punkt gewährt. Ein Testergebnis von 25 oder weniger Punkten deutet auf eine eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit hin [145].

Bestandteil des Tests ist die Überprüfung der visuospatialen Leistungsfähigkeit durch Zeichnen einer Uhr mit vorgegebener Uhrzeit (3 Punkte) sowie das Abzeichnen eines dreidimensionalen Würfels (1 Punkt). Exekutive Funktionen werden anhand eines verkürzten TMT B (1 Punkt) sowie phonematischer Flüssigkeit (in einer Minute möglichst viele Wörter aufzählen, die mit F beginnen; 1 Punkt ab einer Anzahl von 11 Wörtern) und Abstraktion (Gemeinsamkeiten zweier Wörter finden; 2 Punkte) überprüft. Durch das korrekte Benennen dreier Strichzeichnungen von Tieren (Löwe, Nashorn, Kamel; je 1 Punkt), das Wiederholen zweier syntaktisch komplexer Sätze (je 1 Punkt) und der schon beschriebenen Überprüfung der phonematischen Flüssigkeit werden die sprachlichen Fähigkeiten des Patienten oder der Patientin getestet. Das Kurzzeitgedächtnis wird mit dem Auswendiglernen von fünf Wörtern und Wiederabfragen nach fünf Minuten untersucht (5 Punkte). Zur Testung der Aufmerksamkeit, Konzentrationsfähigkeit und des Arbeitsgedächtnisses wird der Patient oder die Patientin aufgefordert fortlaufend von 100 sieben abzuziehen (3 Punkte), einen Buchstaben in einer Buchstabenliste zu markieren (1 Punkt) und eine gehörte Zahlenreihenfolge vorwärts und rückwärts wiederzugeben (2 Punkte). Zuletzt werden der Testperson noch Fragen zu zeitlicher und räumlicher Orientierung gestellt (6 Punkte) [145].

3.2.1.5 Gemeinsamkeiten finden

Der Test „Gemeinsamkeiten finden“ ist ein Untertest des Wechsler Intelligenztests für Erwachsene. Dabei werden dem Patienten oder der Patientin zwei Wörter, wie beispielsweise Katze und Maus, genannt, deren Gemeinsamkeit er/sie benennen soll. Getestet werden hierbei die sprachliche Konzeptbildung sowie die sprachliche Abstraktionsfähigkeit. Die Antwort wird je nach Komplexität mit zwei Punkten, Nennung einer wesentlichen, übergeordneten Kategorie (Tiere, Lebewesen), oder einem Punkt, bei Angabe einer spezifischen oder unwesentlichen Eigenschaft (Fell, beide haben einen Schwanz), bewertet. Bei Nennung eines Unterschiedes (die Katze miaut, die Maus fiept) oder einer Falschaussage (beide sind gleich groß) wird kein Punkt vergeben [40].

3.2.1.6 Zahlen-Symbol-Test

Für die Evaluierung der visuomotorischen Geschwindigkeit, Koordination, Konzentration und des visuellen assoziativen Kurzzeitgedächtnisses griffen wir auf den "Zahlen-Symbol-Test" zurück. Für diesen Test werden den Zahlen eins bis neun jeweils ein Symbol zugeordnet. Die Aufgabe für den Patienten oder die Patientin besteht darin, innerhalb einer vorgegebenen Zeitspanne von 90 Sekunden möglichst vielen Zahlen das passende Symbol zuzuordnen [85,120].

3.2.1.7 Beck-Depressions-Inventar

Das Beck-Depressions-Inventar ist ein klinisch-psychologisches Verfahren, mit Hilfe dessen wir eine depressive Symptomatik bei Patienten und Patientinnen ausgeschlossen [19]. Es handelt sich hierbei um einen Fragebogen mit 21 Aussagen in jeweils vierstufiger Version, denen der Proband nach eigenem Befinden zustimmen soll. Die Fragen richten sich nach dem Befinden der letzten Woche. Je nach Ausprägung gibt es 0 bis 3 Punkte pro Aussage, welche zum Endergebnis aufaddiert werden. In der Auswertung gelten 0 bis 9 Punkte als unauffällig, während 10 bis 19 Punkte eine leichte depressive Symptomatik, 20 bis 29 eine mittelgradige und 30 Punkte eine schwere depressive Symptomatik anzeigen [19].

3.2.2 Klinische Untersuchung

3.2.2.1 UPDRS II, III, IV

Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) ist eine Fremdbeurteilungsskala, mit deren Hilfe sowohl der momentane Zustand eines Patienten oder einer Patientin bestimmt als auch der Verlauf der Erkrankung kontrolliert werden kann [80]. Der in den 1980ern von der MDS entwickelte Fragebogen gliedert sich in vier Bereiche, von denen wir den zweiten, dritten und vierten Teil als Grundlage für unsere klinische Untersuchung nahmen. Je nach Ausprägung der Beeinträchtigung werden 0 Punkte für keine Beeinträchtigung beziehungsweise normale Ausprägung bis 4 Punkte für maximale Einschränkung vergeben. Diese Punkte werden am Ende für jeden Bereich aufaddiert.

Der zweite Teil (UPDRS II) deckt die Aktivitäten des alltäglichen Lebens ab. Aus diesem Teil haben wir nur den Bereich „Fallen“ bewertet. Mit einer Skala von 0 (kein Fallen) bis 4 (stürzt mehr als einmal am Tag) wurde dies quantifiziert.

Der dritte Abschnitt (UPDRS III) untersucht die Motorik des Patienten beziehungsweise der Patientin. Es wird auf die Sprache, hinsichtlich Verlustes der Modulation, Diktion und Lautstärke, die Verminderung der Mimik, die Ausprägung des Ruhetremors im Gesicht und allen Extremitäten, den Aktions- oder Haltetremor in beiden Händen wie auch die Rigidität in den vier Extremitäten und im Nacken geachtet. Das Ausmaß der Bradykinese wird anhand verschiedener Bewegungen von Agonisten-Antagonisten an allen Extremitäten jeweils seitengetrennt getestet. Beim Fingerklopfen soll der Patient oder die Patientin Daumen und Zeigefinger in möglichst schneller Wiederholung und mit großer Amplitude zueinander führen. Als nächstes werden Patient oder Patientin aufgefordert in rascher Reihenfolge eine Faust zu bilden und wieder zu öffnen. Das Vorhandensein einer Bradydiadochokinese wird mittels rasch aufeinanderfolgender Pronations- Supinationsbewegungen getestet. Um eine Hypo- oder Bradykinese der Beine zu bewerten, tippt der Patient beziehungsweise die Patientin in rascher Wiederholung mit der Ferse auf den Boden und hebt dann das gesamte Bein an. Des Weiteren werden das Aufstehen von einem Stuhl, der Gang, die Körperhaltung wie auch die Haltungsstabilität des Parkinsonerkrankten beurteilt.

Der folgende vierte Abschnitt (UPDRS IV) behandelt das Vorkommen, die Komplexität und die resultierende Beeinträchtigung von motorischen Komplikationen der Parkinsonerkrankung. Aus diesem Bereich wurde nach Dyskinesien, ihrer Dauer, Schmerzhaftigkeit und dadurch entstandene Behinderungen sowie nach Fluktuationen zwischen „On“- und „Off“-Phasen, beispielsweise nach Medikamenteneinnahme und ihrer Dauer sowie nach einer OFF-Dystonie gefragt.

3.2.2.2 Hoehn-Yahr-Stadium

Die Hoehn-Yahr-Skala ist neben der UPDRS die weltweit am meisten genutzte Skala, um das Stadium der PD-Erkrankung anhand der Schwere der körperlichen Symptomatik individuell bei Patienten und Patientinnen zu beschreiben [142]. Beurteilt werden dabei nur das Auftreten und das Ausmaß der motorischen Beeinträchtigungen anhand von fünf Stadien [79], Symptome nicht motorischen Ursprunges wie autonome Dysfunktionen und psychische Leiden werden von der Hoehn-Yahr-Skala nicht erfasst.

Die fünf Stadien sind wie folgt eingeteilt

1. Keine Anzeichen
2. Einseitige Symptome ohne funktionelle Einschränkungen
3. Beidseitige Symptome ohne Gleichgewichtsstörungen
4. Beidseitige Symptome mit leichter bis moderater Einschränkung beziehungsweise posturaler Instabilität
5. Starke Behinderung, Laufen und Stehen ohne Hilfe möglich
6. Ohne Hilfe auf Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig

3.2.2.4 Transkranielle Ultraschalluntersuchung

Zur transkraniellen Ultraschalluntersuchung werden übliche High-end Ultraschallgeräte mit einer niedrigfrequenten Ultraschallsonde mit einer Sendefrequenzen im Bereich von 1-4MHz verwendet. Konkret verwenden wir das *Esaote MyLab Gold*. Die Dynamic Range beträgt zur Hirnparenchymdarstellung 45-55dB, die Insonationstiefe 13-16cm. Unter diesen Voraussetzungen gelingt eine sonographische räumliche Auflösung der Strukturen in der Fokuszone der Sonde axial 0,7-1,0mm und lateral 1-3mm je nach verwendetem Gerät [204,205]. Bei Beschallung über das sogenannte transtemporale Knochenfenster im Bereich der Schläfe in der orbitomeatalen Verbindungslinie lassen sich 3 definierte Beschallungsebenen darstellen. In der Hirnstammebene (Abbildung 1; Ebene 1) zeigen sich nahezu axial der schmetterlingsförmige mesencephale Hirnstamm mit den umgebenden echoreichen perimesencephalen Zisternen, Teile des Kleinhirnes, des basalen Temporal- und Frontallappen und die Falx cerebri.

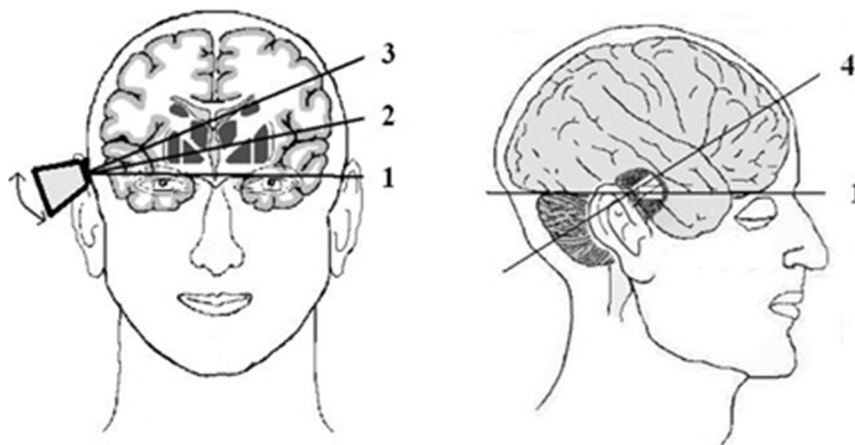


Abbildung 1: Ebenen des transkraniellen Ultraschalls; entnommen aus „Application of Transcranial Sonography in Extrapyrimal Disorders: Updated Recommendations“

D. Berg, S. Behnke, U. Walter, 2006

Bei Kippung der Sonde um wenige Grad nach kranial wird ausgehend von der Hirnstammebene die Ventrikelebene erreicht (Abbildung 1; Ebene 2). Die Schnittebene ist nun aufgrund der Verkippung der Sonde nicht mehr streng axial. Aus diesem Grund und aufgrund der Nahfeldabschattung in der B-Bild-Sonographie mit niedrigfrequenten Sonden ist ab dieser Ebene eine Beurteilung der anatomischen Strukturen hauptsächlich kontralateral zur Sondenposition sinnvoll. Sichtbar wird der dritte Ventrikel als Leitstruktur im Zentrum des Bildes, der sich als zwei prominente hyperechogene parallele Linien

darstellt. Hier trifft der Ultraschall orthogonal auf die Grenzflächen zwischen Ependym und Liquor. Mittels Zoom-Funktion kann dieser Bereich größer dargestellt werden. Auf diese Weise kann eine exaktere Ausmessung der inneren Begrenzungen des dritten Ventrikels an der Grenzfläche zwischen Ependym und Liquor erfolgen (Abbildung 2). Daneben lassen sich die Vorderhörner der Seitenventrikel ebenfalls anhand ihrer orthogonal getroffenen Gewebegrenzen darstellen, die den maximal hypo- bis anechogenen Liquorraum begrenzen. Die sonographisch dargestellten Ventrikelräume umfassen den Stammganglienbereich, in dem sich weitgehend homogen echoarm und nicht isoliert voneinander abgrenzbar die Kerngebiete des Thalamus, Nucleus lentiformis und Nucleus caudatus zeigen. Daneben sehen wir dorsal des 3. Ventrikels die beim Erwachsenen zumeist verkalkte und damit sehr echoreiche Glandula pinealis, den ebenfalls sehr echoreichen Plexus choroideus innerhalb des kontralateralen Hinterhorns des Seitenventrikels sowie Teile des Parietal- und Frontallappens.

Bei weiterer Verkipfung der Sonde nach kranial wird die sogenannte Cella media-Ebene (Abbildung 1, Ebene 3) erreicht mit Darstellung des horizontalen Teiles des kontralateralen Seitenventrikels, dessen sonographischer Aspekt als Cella media bezeichnet wird.

Untersuchungstechnik und –befunde wurden in Consensus Guidelines publiziert [23,204].

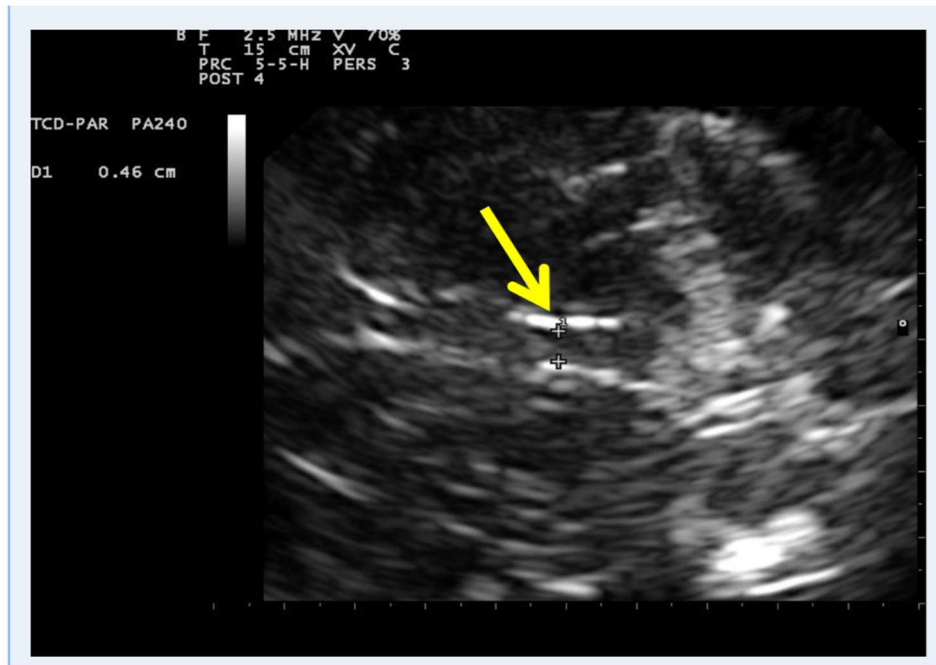


Abbildung 2: Ausmessung der Weite des dritten Ventrikels (zur Verfügung gestellt mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. Dr. med. S. Behnke, Klinik für Neurologie Universitätsklinikum des Saarlandes)

3.2.3 Diagnosekriterien einer PDD

Zur Stellung beziehungsweise zum Ausschluss der Diagnose PDD verwendeten wir die Level-I und II-Kriterien der MDS [56]. Hierbei sind die Level I Kriterien als breites Screening-Tool gedacht. Sie beinhalten neben einer IPS-Diagnose vor Beginn der Demenzsymptomatik einen auffälligen MMSE mit einer Punktzahl unter 26 sowie die Beeinträchtigung von mehr als einer kognitiven Domäne. Zudem sollten Ursachen ausgeschlossen werden, die eine demenzähnliche Symptomatik hervorrufen können. Hierzu zählen beispielsweise eine Depression, ein Delir, die Einnahme von Benzodiazepinen und ähnliches [56]. Anhand der Level II Kriterien kann eine detailliertere Diagnostik stattfinden. Ebenso kann bei fraglicher Demenz nach Level I Kriterien eine Diagnose eindeutiger gestellt werden. Wie in der oberen Testbatterie beschrieben, werden unterschiedliche Domänen mehrfach durch verschiedene Aufgaben getestet. Es kann auf diese Weise eine ausführlichere Einschätzung der kognitiven Beeinträchtigung sowie des Krankheitsprogresses erfolgen [18,56]. Die individuellen Testergebnisse werden in Z-Werte unabhängig von Alter, Geschlecht und Ausbildung umgewandelt. Anhand dieser Standartwerte lässt sich ein Vergleich zwischen der getesteten Person und einer Normstichprobe ziehen [58,130].

Level I Kriterien zur Diagnose der PDD

- Parkinson Erkrankung, PD-Diagnose vor Demenzbeginn
- MMSE < 26 Punkten
- Beeinträchtigung von mehr als einer kognitiven Domäne
- Ausschluss weiterer Ursachen für eine demenzähnliche Symptomatik

3.3 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde die Statistik- und Analyse-Software IBM SPSS Statistics verwendet. Wir legten eine Datenbank an und untersuchten mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnov-Tests, welche Daten normal verteilt waren. Bei diesen parametrischen Daten, wie beispielsweise der sonographisch bestimmten Weite des III. Ventrikels, ermittelten wir den Mittelwert und die Standardabweichung. Ebenso wurde jeweils die Spannbreite der einzelnen Merkmale mittels Minimum und Maximum bestimmt.

Bei Daten, welche hingegen nicht einer Normalverteilung unterlagen, beschrieben wir neben dem Median das obere und untere Quantil.

Korrelationen zwischen der Weite des III. Ventrikels und weiteren kategorischen Merkmalen ermittelten wir mittels Spearman's Korrelationskoeffizient, Kruskal-Wallis-Test oder Mann-Whitney-U-Test. Das Signifikanzniveau zur Ablehnung der Nullhypothese legten wir bei 5% fest.

Für die Analyse der Daten der Follow-Up-Untersuchung und darüber hinaus für den Vergleich mit der Baseline-Untersuchung, unterteilten wir die Kohorte in zwei Gruppen. Eine bestand aus Patienten und Patientinnen, welche innerhalb des Untersuchungszeitraumes keine Demenz entwickelt hatten (PDND-Gruppe). Die zweite Gruppe bestand aus Patienten und Patientinnen, bei denen wir nach einem Jahr eine Demenz diagnostizierten (PDD-Gruppe).

Um beide Gruppen im Hinblick auf die Häufigkeit, mit der verschiedene, nicht parametrische Merkmalsausprägungen auftraten, zu vergleichen, wie beispielsweise das Alter oder das Bildungsniveau, benutzten wir ebenfalls den Mann-Whitney-U-Test sowie den Chi-Quadrat-Test. Bei geringem Auftreten eines Merkmals, zum Beispiel „Gedächtnisstörungen subjektiv wahrgenommen durch Angehörige der Patienten und Patientinnen“, kam der exakte Test nach Fisher zu Anwendung. Auch hier wurde eine Signifikanz ab $p < 0,05$ angenommen.

Im Rahmen der konfirmatorischen Datenauswertung kamen Receiver Operator Characteristics – Kurven (ROC – Kurven) zum Einsatz. Mit Hilfe dieser Methode konnten wir einen Trennwert für die Weite des III. Ventrikels definieren, oberhalb welchem in unserer Kohorte die Entwicklung einer Parkinsondemenz innerhalb eines Jahres am wahrscheinlichsten war.

Zur weiteren Einschätzung der statistischen Güte des Trennwertes legten wir eine Vierfeldertafel mit den Kriterien „PDD bei FU1 ja/nein“ und „Weite des III. Ventrikels $> 7,3$ bei BL“ an. Anhand dieser konnten wir die Sensitivität und Spezifität sowie den positiven und negativen prädiktiven Wert bestimmen.

Eine statistische Signifikanz des festgelegten Trennwerts für die Weite des III. Ventrikels konnten wir mittels des Chi-Quadrat-Tests nachweisen.

Für die abschließende statistische Analyse der Atrophierate des Gehirns während des einjährigen Untersuchungszeitraums ermittelten wir erneut den Mittelwert, die Standardabweichung sowie Minimum und Maximum für die jeweilige Gruppe.

Die statistische Signifikanz überprüften wir mit dem Mann-Whitney-U-Test.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Auswertung der Baselineuntersuchung

4.1.1 Patientenkollektiv

Insgesamt bestand das Patientenkollektiv für die Baselineuntersuchung aus 94 Patienten und Patientinnen. Es handelte sich um 59 Männer und 35 Frauen. Bei Studieneinschluss hatten sie ein mittleres Alter von 69,2 Jahren $\pm$ 9,4 Jahre Standardabweichung mit einem minimalen Alter von 45 Jahren und einem maximalen Alter von 85 Jahren. Der Studieneinschluss und die Erstuntersuchung fanden zwischen dem 27.01.2015 und dem 23.03.2016 statt. Zu diesem Zeitpunkt war die Diagnose Morbus Parkinson im Mittel seit 8,3 Jahren $\pm$ 6,54 Jahre Standardabweichung bekannt (Minimum 0 Jahre, Maximum 42 Jahre). Erste Symptome der Erkrankung traten durchschnittlich 9,85 Jahre $\pm$ 6,7 Jahre Standardabweichung vor der Erstuntersuchung auf (Minimum 0 Jahre, Maximum 42 Jahre).

Für die Folgeuntersuchung ein Jahr später konnten 37 Patienten und Patientinnen, 22 männliche und 15 weibliche, gewonnen werden. Das mittlere Alter der Teilnehmenden betrug zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung 69 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm$ 9,7 Jahren. Diese fand im Durchschnitt nach 11,6 Monaten $\pm$ 1,8 Monate Standardabweichung statt. Hierbei betrug das kürzeste Intervall zwischen Baseline- und Folgeuntersuchung 8 Monate, das längste 15 Monate. Bei 29 der 37 Follow-Up Patienten und Patientinnen konnten wir eine vollständige zweite Untersuchungsreihe mit allen oben beschriebenen Tests durchführen, sodass die Diagnose oder der Ausschluss einer PDD auf Grundlage der Level-I- und II-Kriterien der Movement Disorders Society gestellt wurde. Bei weiteren acht Teilnehmenden wurde die Diagnose Parkinsondemenz beziehungsweise Morbus Parkinson ohne Demenz durch den behandelnden neurologischen Facharzt nach eigenständiger Untersuchung gestellt. Bei wiederum 23 der 37 Follow-Up Patienten und Patientinnen war ein erneutes Ausmessen der Weite des dritten Ventrikels mittels TCS möglich.

4.1.2 Anamnestische Daten

Im Hinblick auf die Ausbildungsjahre, also die Anzahl der Schuljahre plus die Jahre der Berufsausbildung, ergab sich nach Befragung der Studienteilnehmenden bei der Baseline-Untersuchung ein Mittelwert von 12,8 Jahren $\pm$ 3,4 Jahren Standardabweichung mit einem Minimum von 5 Ausbildungsjahren und einem Maximum von 24 Jahren.

Die Frage nach subjektiv wahrgenommenen Gedächtnisstörungen beantworteten 29 Patienten und Patientinnen mit „Ja“. 64 Personen verneinten Gedächtnisstörungen und ein Teilnehmender machte keine gültige Aussage.

Ebenso bejahten die Angehörigen von 29 Patienten und Patientinnen, dass subjektive Gedächtnisstörungen aufgetreten seien. Bei 64 Patienten und Patientinnen sind den Angehörigen keine Gedächtnisstörungen aufgefallen. In einem Fall wurde keine Angabe gemacht.

Eine bekannte Parkinsonerkrankung bei Verwandten ersten Grades bestand bei 19,1% der Studienteilnehmenden. 78,7% berichteten nicht von weiteren Parkinsonerkrankungen in der Familie und 2% machten keine Angabe.

22,3% der Patienten und Patientinnen gaben darüber hinaus an, dass Verwandte ersten Grades an Demenz erkrankt seien, wohingegen 76,6 eine negative Familienanamnese vorwies. 1,1% der Studienteilnehmenden beantwortete die Frage nicht.

Von einer Parkinsonerkrankung mit gleichzeitig bestehender Demenz bei Familienmitgliedern berichteten 2 Teilnehmende, 89 verneinten die Frage und drei Patienten konnten hierzu keine Angaben machen.

Eine Tiefenhirnstimulation war bei 17% (n = 16) der 94 Teilnehmenden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses vorhanden. 78 Patienten und Patientinnen wurden nicht mittels Tiefenhirnstimulation therapiert.

4.1.3 Medikation

Eine Einordnung nach Medikation konnte bei 98,9% (n = 93) der Teilnehmenden erfolgen. Einzig L-Dopa nahmen bei der Baseline-Untersuchung 25,5% (n = 24) der Patienten und Patientinnen ein. 21,3% (n = 20) nahmen eine Kombination aus L-Dopa und Dopaminagonisten und 6,4% (n = 6) einen reinen Dopaminagonisten. 2,1% (n = 2) hatten als Medikation nur einen MAO-B-Hemmer verschrieben. Ausschließlich Anticholinergika als Therapie nahmen lediglich 1,1% (n = 1) ein. Ebenso benötigte 1,1% (n = 1) der Patienten und Patientinnen keine Parkinsonmedikamente. Bei 41,5% (n = 39) wurde eine Kombination von unterschiedlichen Medikamentengruppen angewendet. Auf Grund fehlender Angaben zur Medikation war bei 1,1% (n = 1) der Teilnehmenden eine Einordnung in die oben beschriebenen Gruppen nicht möglich.

89 der 94 Studienteilnehmenden nahmen bei der Baseline-Untersuchung keine Anticholinergika ein. Bei vier Patienten beziehungsweise Patientinnen waren Anticholinergika Bestandteil der verschriebenen Medikamente und ein Patient machte keine Angabe, ob er anticholinerge Medikamente einnimmt.

Die Frage nach einer Medikation mit Antidementiva wurde von sieben Teilnehmenden mit „Ja“ beantwortet, woraufhin diese von der Studie ausgeschlossen wurden. 86 Patienten und Patientinnen gaben an keine Antidementiva einzunehmen. Bei einem Patienten fehlte die Aussage zur Einnahme dieser Medikamentenklasse. Dieser wurde eingeschlossen.

4.1.4 Hoehn und Yahr Stadien

Von den insgesamt 94 Teilnehmenden konnten für die Baseline-Untersuchung 98,9% (n = 93) auf Grund ihres klinischen Erscheinungsbildes in die Stadien 0 bis 5 nach Hoehn und Yahr eingeordnet werden. Dabei wurden bei drei Teilnehmenden keine Anzeichen für motorische Einschränkungen festgestellt und somit dem Stadium 0 zugeordnet. 11,7% (n = 11) der Patienten und Patientinnen zeigten eine dem Stadium 1 entsprechende einseitige Symptomatik ohne funktionelle Einschränkungen. Ein Großteil der Studienteilnehmenden befand sich im Stadium 2. So wiesen 41,5% (n = 39) beidseitige Symptome ohne Gleichgewichtsstörungen auf. Aufgrund einer beidseitigen Symptomatik mit leichten bis moderaten Einschränkungen beziehungsweise dem Auftreten einer posturalen Instabilität gehörten 19,1% (n = 18) der Teilnehmenden dem dritten Stadium an. 17 Patienten und Patientinnen waren motorisch so stark eingeschränkt, dass ein Laufen oder Stehen ohne Hilfe nicht mehr möglich war. Diese körperliche Einschränkung entspricht dem vierten Stadium nach Hoehn und Yahr. Zu dem fünften Stadium, in welchem definitionsgemäß Patienten und Patientinnen auf einen Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig sind, zählten wir 5,3% (n = 5) Teilnehmende. Eine Patientin wurde keinem Stadium zugeordnet.

4.1.5 Klinischer Prädominanztyp

Des Weiteren erfolgte bei 97,9% (n = 92) der Studienteilnehmenden eine Eingruppierung je nach klinischer Symptomatik in einen der Prädominanztypen. Bei 2 Teilnehmenden wurde kein Prädominanztyp festgestellt. Die größte Gruppe machte mit 52,1% (n = 49) Personen der akinetisch-rigide Prädominanztyp aus. Sie zeigten vordergründig eine Hypokinese und einen muskulären Rigor. 28 (29,8%) Patienten und Patientinnen zeigten die Klinik eines Äquivalenztyps, also ein gleichstarkes Auftreten von sowohl einem Rigor als auch einem Tremor und einer Hypokinese. Bei 16% (n = 15) der Patienten und Patientinnen überwog klinisch der Tremor. Sie wurden dem Tremor-Prädominanztyp zugeordnet.

4.1.6 UPDRS Teil III

Von den 94 Studienteilnehmenden konnten wir in der Baseline-Untersuchung für 92 Parkinsonerkrankte die Punktzahl des dritten Teils der UPDRS bestimmen. Im gesamten Kollektiv wurde bei der Untersuchung der Motorik der Patienten und Patientinnen ein Mittelwert von 38,08 Punkten bei 76 möglichen Punkten vergeben. Die Standardabweichung betrug $\pm 19,8$ Punkte. Der geringste Wert betrug 5 Punkte und das Maximum der vergebenen Punkte lag bei 109.

4.1.7 Weite des III. Ventrikels im Ultraschall bei Studieneinschluss

Die Bestimmung der Weite des dritten Ventrikels gelang bei 96,8% (n = 91) der Studienteilnehmenden. Lediglich 3 Patienten und Patientinnen (3,2%) wiesen kein ausreichendes transtemporales Schallfenster zur Hirnparenchym-Sonographie auf. Dadurch war eine Darstellung und damit eine Bestimmung der Weite des dritten Ventrikels nicht möglich. Im Mittel war der dritte Ventrikel bei den 91 untersuchten Patienten und Patientinnen $6,7\text{mm} \pm 2,8\text{mm}$ Standardabweichung weit. Insgesamt wurden Durchmesser im Bereich von minimal 1,4mm bis maximal 13,9mm gemessen.

Zur Beantwortung der oben beschriebenen Studienziele werteten wir die in der TCS-Untersuchung festgestellte Weite des dritten Ventrikels hinsichtlich ihrer Korrelation zu den weiteren in der Untersuchung beziehungsweise in der Anamnese erhobenen Daten aus. Dabei zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen der Ventrikelweite und dem Alter der Teilnehmenden mit einem Spearman's Korrelationskoeffizient von $r = 0,502$ bei einem Signifikanzwert von $p < 0,001$. Daraus ergibt sich folglich, dass mit steigendem Alter auch der Durchmesser des dritten Ventrikels zunimmt.

Keine statistisch signifikante Korrelation bestand hingegen zwischen der Ventrikelweite und dem Stadium der Parkinsonerkrankung. Weder das Hoehn und Yahr Stadium noch die Punktzahl im dritten Teil des UPDRS oder die Dauer der Erkrankung beziehungsweise der Symptome standen im Zusammenhang mit dem in der Hirnparenchym-Sonographie bestimmten Durchmesser. Auch der Prädominantstyp hatte darauf keinen Einfluss (Kruskal-Wallis-Test). Es zeigte sich ebenso, dass die Ventrikelweite nicht mit dem Geschlecht, der positiven oder negativen Familienanamnese, der Medikation, dem zeitlichen Abstand zwischen den beiden Untersuchungen, der Angabe von Gedächtnisstörungen durch den Erkrankten selbst oder durch seine Angehörigen oder der Therapie mittels Tiefenhirnstimulation in Korrelation steht.

4.2. Deskriptive Auswertung der Follow-up-Untersuchung

4.2.1 Entwicklung einer Parkinson Demenz

Nach Auswertung der Ergebnisse der Follow-up-Untersuchung wurde bei 9 der 37 erneut getesteten Patienten und Patientinnen eine PDD nach Level I und II Kriterien der Movement Disorder Society festgestellt. Sie wurden der Gruppe zukünftiger PDD-Patienten und Patientinnen (zPDD) zugeordnet. Die weiteren 28 Teilnehmenden zeigten keine Anzeichen einer Parkinson-Demenz und wurden dementsprechend in die PD ohne Demenz Gruppe (PDND) eingestuft.

4.2.2 Weite des dritten Ventrikels im Ultraschall – FU1

Die serielle Ultraschalluntersuchung konnte im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung bei 23 Patienten und Patientinnen durchgeführt werden. Eine PDD hatten 6 der 23 erneut sonographisch untersuchten Patienten und Patientinnen entwickelt. 17 hingegen gehörten der PDND-Gruppe an.

4.2.3 Ergebnisse der Baseline-Untersuchung beider Gruppen im Vergleich

Signifikante Unterschiede zwischen den PDND-Patienten und -Patientinnen und jenen mit zukünftiger Demenz (zPDD) konnten wir nicht bei allen untersuchten Faktoren feststellen. So zeigte der Mann-Whitney-U-Test keinen relevanten Unterschied in der mittels UPDRS III-Skala gemessenen Schwere der motorischen Einschränkung. Auch unterschieden sich beide Patientengruppen nicht im Hinblick auf die zugeordneten Hoehn und Yahr Stadien (χ^2 -Test) oder den Prädominanztyp.

Auch weitere in der Anamnese erhobene Daten, wie das Geschlecht, das Vorhandensein einer Tiefenhirnstimulation, Morbus Parkinson und/oder Demenzerkrankte in der Familie waren in beiden Gruppen statistisch gleich häufig verteilt und zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zur Entwicklung einer PDD. Genauso verhielt es sich mit der Medikation der Patienten und Patientinnen, einschließlich der Einnahme von Anticholinergika und subjektiv wahrgenommenen Gedächtnisstörungen durch Erkrankte.

Gedächtnisstörungen wurden jedoch signifikant häufiger durch Angehörige der neun Parkinsonpatienten und Patientinnen bereits in der BL-Untersuchung beschrieben, die später eine PDD entwickelten. Der Exakte Test nach Fisher ergab hierfür bei der Auswertung einen Signifikanzwert von $p = 0,002$.

Einen signifikanten Unterschied zwischen PDND- und zPDD-Gruppe ermittelten wir in Bezug auf das Alter (Mann-Whitney-U-Test $p=0,006$). Die Patienten und Patientinnen, die in der Follow-Up Untersuchung eine PDD entwickelt hatten, waren bei Studieneinschluss im Durchschnitt 9,85 Jahre älter. Ihr Alter betrug im Mittel 74,78 Jahren (Standardabweichung $\pm 5,67$) im Vergleich zu einem Durchschnittsalter von 64,93 Jahren (Standardabweichung 9,67) in der PDND-Gruppe. Ebenso wiesen die Patienten und Patientinnen der PDND-Gruppe mäßig signifikant mehr Bildungsjahre auf (Mann-Whitney-U-Test $p = 0,048$). Auf einen Mittelwert von 11,22 Schul- und Ausbildungsjahre (Standardabweichung $\pm 2,59$) der zPDD-Gruppe kamen 13,71 Bildungsjahre (Standardabweichung $\pm 3,56$) der Patienten und Patientinnen ohne Anzeichen einer PD in der FU1.

PDD bei FU1	Werte	Alter bei Untersuchung Jahren	BL- in	Schuljahre Ausbildungsjahre	+
Nein	Mittelwert	64,93		13,71	
	N	28		28	
	Standardabweichung	9,67		3,56	
	Median	67,5		13,5	
	Minimum	45		5	
	Maximum	80		20	
Ja	Mittelwert	74,78		11,22	
	N	9		9	
	Standardabweichung	5,67		2,59	
	Median	76		11	
	Minimum	68		7	
	Maximum	85		15	

Tabelle 1: Gruppenunterschiede im Hinblick auf Alter und Ausbildung

Darüber hinaus wurde deutlich, dass auch die im transkraniellen Ultraschall gemessene Weite des dritten Ventrikels in der Baseline-Untersuchung sich in beiden Gruppen signifikant unterschied (Mann-Whitney-U-Test $p=0,017$). Während die Weite des III. Ventrikels der Gruppe der PDND-Patienten und Patientinnen zu Beginn der Studie im Mittel eine Größe von 5,11mm mit einer Standardabweichung von $\pm 2,1$ aufwiesen, stellten sich die Ventrikel der Patienten und Patientinnen, die innerhalb des folgenden Jahres eine PDD entwickelten, durchschnittlich 2,55mm größer da. Der Mittelwert der PDND-Gruppe betrug 7,66mm mit einer Standardabweichung von ± 3 . Die maximal gemessene Weite in dieser Gruppe betrug 13,9mm, die in der PDND-Gruppe hingegen 9,4mm. Auch das Minimum war mit 3,8mm bei der zPDD-Gruppe weiter als bei den PDND-Patienten und Patientinnen (Minimum 1,4mm).

PDD bei FU1	Werte	Weite III. Ventrikel in mm bei BL
Nein	Mittelwert	5,1148
	N	27
	Standartabweichung	2,09701
	Median	4,80
	Minimum	1,40
	Maximum	9,40
Ja	Mittelwert	7,6556
	N	9
	Standartabweichung	3,00088
	Median	7,60
	Minimum	3,80
	Maximum	13,90

Tabelle 2: Gruppenunterschiede im Hinblick auf Weite des III Ventrikels

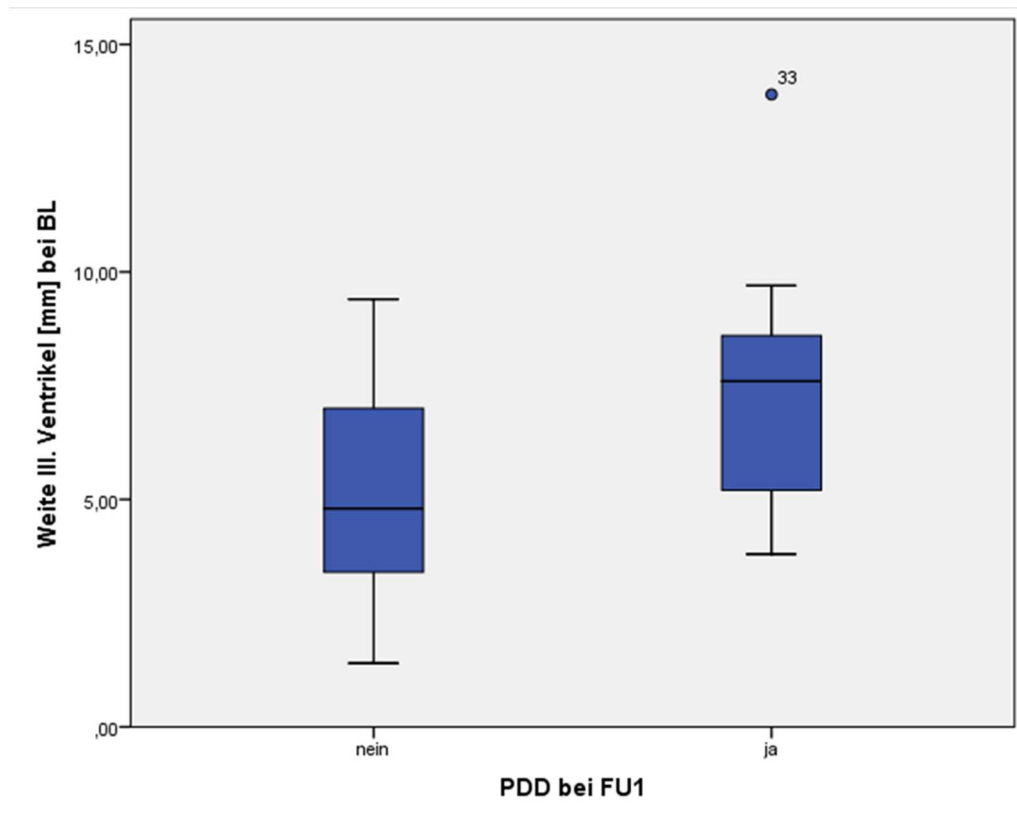


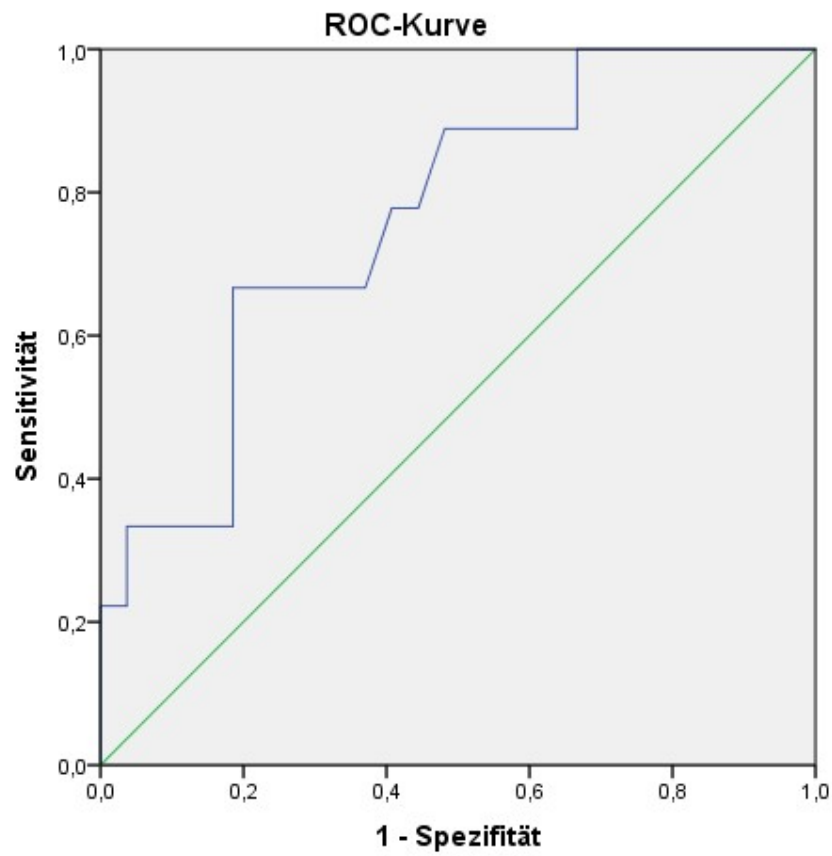
Abbildung 3: Vergleich der Weite des III. Ventrikels in der BL-Untersuchung zwischen PDND- und PDD-Teilnehmenden in der FU1

4.3 Konfirmatorische Auswertung

4.3.1 Trennwert für die zukünftige Entwicklung einer PDD

Zur Beantwortung der oben genannten Fragestellungen, insbesondere der Frage, ob sich die sonographisch bestimmte Weite des dritten Ventrikels als möglicher prognostischer Marker für die Entwicklung einer PDD eignet, bestimmten wir einen Trennwert. Dieser Trennwert gibt die Weite des dritten Ventrikels an, ab welchem Durchmesser anhand unserer erhobenen Daten die genaueste Aussage getroffen werden kann, ob der Patient oder die Patientin innerhalb des folgenden Jahres eine PDD entwickeln wird. Zur statistischen Ermittlung des Trennwertes verwendeten wir eine ROC-Kurve. Die Receiver-Operation-Characteristics-Kurve ist ein Verfahren zur Visualisierung der diagnostischen Aussagekraft eines bestimmten Parameters, in diesem Falle die gemessene Weite des dritten Ventrikels. Die Koordinaten der Kurve geben für jede einzelne bei der Baseline-Untersuchung gemessene Ventrikelweite die zugehörige Sensitivität (Ordinatenachse) und das Komplement der Spezifität (Abszissenachse), also 1-Spezifität, an. Somit konnten wir ermitteln, welcher Grenzwert für die Weite die höchste Sensitivität bei gleichzeitig höchster Spezifität besitzt und die Entwicklung einer Parkinsondemenz innerhalb eines Jahres am genauesten vorhersagt.

Mithilfe der ROC-Kurve wird deutlich, dass in unserem Patientenkollektiv eine Ventrikelweite von 7,3mm der genaueste Trennwert ist, um eine Prognose über die zukünftige Entwicklung einer Demenz innerhalb eines 1-Jahreszeitraumes zu treffen.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 4: ROC-Kurve mit Sensitivität und 1-Spezifität für unterschiedliche Durchmesser des III. Ventrikels

Weite III. Ventrikel in mm bei BL-Untersuchung	Sensitivität	1 - Spezifität
,4000	1,000	1,000
1,7500	1,000	,963
2,2500	1,000	,926
2,7000	1,000	,889
3,1000	1,000	,852
3,2500	1,000	,778
3,4000	1,000	,741
3,6000	1,000	,704
3,7500	1,000	,667
4,0000	,889	,667
4,3000	,889	,630
4,4500	,889	,593
4,6500	,889	,556
4,9000	,889	,481
5,0500	,778	,444
5,1500	,778	,407
5,6000	,667	,370
6,1000	,667	,333
6,5000	,667	,296
7,0000	,667	,259
7,3500	,667	,185
7,5500	,556	,185
7,6500	,333	,185
7,7500	,333	,148
7,8500	,333	,111
8,0000	,333	,074
8,3500	,333	,037
9,0000	,222	,037
9,5500	,222	,000
11,8000	,111	,000
14,9000	,000	,000

Tabelle 3: Sensitivität und 1-Spezifität für unterschiedliche Durchmesser des III. Ventrikels

Durch eine Kreuztabelle mit den Merkmalen „III. Ventrikel über 7,3mm bei BL“ und „PDD bei FU1“ lässt sich für unsere Kohorte belegen, dass die Patienten und Patientinnen, die bei der Follow-Up-Untersuchung der zPDD-Gruppe zugeordnet werden, schon bei der Einschlussuntersuchung in der TCS signifikant häufiger eine pathologische Ventrikelweite aufweisen. Nach dem exakten Test nach Fischer ergibt sich hierfür ein Signifikanzwert von $p = 0,012$.

Darüber hinaus zeigt die Kreuztabelle, dass von den neun Patienten und Patientinnen mit einer PDD bei der ersten Follow-Up-Untersuchung sechs eine Ventrikelweite über 7,3mm in der Baseline-Untersuchung ein Jahr zuvor hatten. Daraus ergibt sich eine Sensitivität für den prognostischen Marker „Weite des dritten Ventrikels über 7,3mm“ von 67%. Die Spezifität beträgt in unserer Kohorte 81% bei 22 von 27 Patienten und Patientinnen mit einer Ventrikelweite unterhalb des bestimmten Trennwertes in der Baseline-Untersuchung und PDND in der Follow-Up-Untersuchung. Von den elf Parkinsonerkrankten, deren dritter Ventrikel eine Weite von mehr als 7,3mm aufwies, erfüllten 6 die Level-I und II-Kriterien der MDS für eine PDD. Somit ergab sich ein positiver prädiktiver Wert von 0,55. Ebenso lässt sich aus der Kreuztabelle bestimmen, dass 22 von 25 Patienten und Patientinnen mit einer Ventrikelweite unter dem Trennwert keine PDD entwickelten und damit ein negativer prädiktiver Wert von 88%.

	III. Ventrikel über 7.3mm bei BL vs. zPDD_FU1	
	Ja	Nein
Ja	6	3
PDD bei FU1 nach Level-I und II Kriterien	5	22
MDS	11	25
Gesamt		

Tabelle 4: Ventrikelweite oberhalb des Trennwerts in Abhängigkeit zur Entwicklung einer PDD

Acht bis elf Monate nach Studieneinschluss konnten wir bei 23 Patienten und Patientinnen im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung eine erneute Bestimmung der Weite des dritten Ventrikels durchführen. 17 dieser 23 Patienten und Patientinnen hatten in diesem Zeitraum keine Anzeichen einer Demenz entwickelt und gehörten der PDND-Gruppe an. Die weiteren 6 hatten eine PDD entwickelt. Zur Beantwortung der Frage, ob zPDD-Patienten und Patientinnen im Vergleich zu jenen der PDND-Gruppe eine erhöhte Atrophierate aufweisen, beurteilten wir die gemessenen Ventrikelweiten aus der Erstuntersuchung bei Studieneinschluss und der 1-Jahres-Folgeuntersuchung. Dabei wurde deutlich, dass die errechnete Zunahme des dritten Ventrikels bei der Gruppe der zPDD-Patienten und Patientinnen verglichen mit der PDND-Gruppe durchschnittlich fast doppelt so stark war. Während der Mittelwert der Differenz der Ventrikelweite zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten in der PDND-Gruppe 0,677mm mit einer Standardabweichung von 1,26mm betrug, wiesen die sechs zPDD-Patienten und Patientinnen durchschnittlich eine Größenzunahme von 1,17mm auf (Standardabweichung 1,16mm). Auf Grund der geringen Patientenzahl konnten wir jedoch keine statistische Signifikanz für diese Kohorte erreichen (Mann-Whitney-U-Test).

Insgesamt zeigten die 23 untersuchten Patienten und Patientinnen eine mittlere Zunahme des dritten Ventrikels zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten von 0,8mm mit einer Standardabweichung von 1,23mm. Dabei lag die minimale Größenzunahme bei 0,8mm und die maximale bei 3,1mm.

PDD bei FU1 Nach Level-1- Kriterien MDS	Werte	Weite III. Ventrikel in mm bei BL
Nein	Mittelwert	0,6765
	N	17
	Standardabweichung	1,25625
	Median	0,500
	Minimum	0,80
	Maximum	3,10
Ja	Mittelwert	1,1667
	N	6
	Standardabweichung	1,16390
	Median	1,0500
	Minimum	0,20
	Maximum	2,80
Insgesamt	Mittelwert	0,8043
	N	23
	Standardabweichung	1,22641
	Median	0,80
	Minimum	3,10
	Maximum	

Tabelle 5: Differenz der Weite des III. Ventrikels zwischen BL und FU1

5 Diskussion

Mit einem in der Literatur beschriebenen Auftreten bei bis zu 83% der PD-Patienten und Patientinnen mit über 20-jährigem Krankheitsverlauf ist die PDD eines der häufigsten nicht-motorischen Symptome und von enormer Bedeutung für Parkinson-Erkrankte [88,95]. Ein Marker zur Abschätzung des individuellen Risikos im weiteren Krankheitsverlauf eine PDD zu entwickeln, ist sowohl für die Erkrankten und ihre Angehörigen als auch für die behandelnden Ärzte und Ärztinnen von großer Relevanz.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Beantwortung der Frage, ob die sonographisch bestimmte Weite des III. Ventrikels ein valider Marker für die Entwicklung einer Demenz bei Parkinson-Patientinnen und Patienten sein kann.

Unsere Ergebnisse bestätigten, dass in unserem Patientenkollektiv mit einer Konversionsrate zur PDD von 24,32% eine Demenz unter PD-Erkrankten im Vergleich zur Normalbevölkerung mit einer mittleren Prävalenzrate in Deutschland aus dem Jahr 2018 von 1,91% [72] und einer Inzidenz von 0,4% unter den 60 – 64 Jährigen bis zu 10,4% unter den über 90 Jährigen deutlich häufiger auftritt [164]. Zudem konnten wir zeigen, dass ab einer Ventrikelweite von mehr als 7,3mm in der Erstuntersuchung die Entwicklung einer PDD in dem folgenden Jahr als sehr wahrscheinlich angenommen und als valider Risikomarker angesehen werden kann.

Des Weiteren legt unsere Studie nahe, dass die mittels TCS in der Folgeuntersuchung festgestellte Atrophierate des Gehirns ein weiterer möglicher Prädiktor für die Entstehung einer zukünftigen Demenz sein kann.

5.1 Zusammenhang zwischen der Weite des III. Ventrikel und Demenz

Die zugrunde liegende Hypothese dieser Arbeit war, dass ein Zusammenhang zwischen der Weite des III. Ventrikels und der Entwicklung beziehungsweise des Fortschreitens einer Demenz besteht. Maßgebend hierfür ist die bei Demenz verstärkt vorliegende Atrophie des Gehirns und eine damit einhergehende Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit.

Schon 1907 beschrieb Alois Alzheimer das Gehirn seiner Patientin, die an der später nach ihm benannten Alzheimer Demenz erkrankt war, sei gleichmäßig atrophisch gewesen ohne makroskopisch auffällige Herde aufzuweisen [10]. Seitdem wurde dieses Ergebnis immer wieder in unterschiedlichen Studien bestätigt, sowohl in vivo mittels cMRT [11,66–68,70,103,107,146,159,183,215], cCT [24,47,99,111,136,207] oder sonographisch [9,168,213,214] als auch postmortal [116,187].

So wiesen beispielsweise Fox et al. bereits 1996 mittels seriellen MRT-Untersuchungen einen erhöhten cerebralen Volumenverlust im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe bei AD-Patienten und Patientinnen nach [66]. Die mittlere Atrophierate betrug bei den 11 Alzheimer-Erkrankten 12,3ml pro

Jahr und somit einen Verlust von circa 1% des durchschnittlichen Gesamthirnvolumens. Die Volumenreduktion bei der altersgleichen Kontrollgruppe lag hingegen mit 0,3ml pro Jahr bei lediglich 0,05%. Die Atrophierate war im Vergleich in der Gruppe der AD-Erkrankten folglich etwa zwanzigfach erhöht. Wurde in dieser Studie das Hirnvolumen halbautomatisch mit manueller Korrektur im Sinne einer Region-of-interest-Methode (ROI) segmentiert [66], beschrieb 1997 Fox et al. in einer Publikation die Methode des „brain boundary shift integrals“ (BSI) als Möglichkeit zur standardisierten und reproduzierbaren Messung der Hirnvolumenreduktion [67]. Seitdem ist die Qualität der MRT-Aufnahmen deutlich gestiegen und es wurden weitere Methoden zur Quantifizierung von Volumina entwickelt. Gegenwärtig kommt neben der BSI-Methode, der tensorbasierten Morphometrie [96] und der deformationsbasierten Morphometrie [14] vor allem die voxelbasierte Morphometrie (VBM) zum Tragen [133]. Hierbei werden nicht einzelne ROI segmentiert und von einem Untersucher bewertet, sondern das gesamte Hirnvolumen dreidimensional in Form von Voxeln (volumetric pixel) dargestellt. Auf diese Art und Weise kann man die abgebildeten Hirnstrukturen mit Hilfe eines standardisierten Koordinatensystems auf ein einheitliches Maß bringen und mit weiteren VBM-Aufnahmen entweder derselben oder einer anderen Person vergleichen [14]. Mit Hilfe der VBM-Methode ist es möglich, mit hoher Spezifität und Sensitivität strukturelle Muster von pathologischen Veränderungen wie beispielsweise Bereiche mit einer verstärkten Atrophie darzustellen. Im Falle einer AD-Erkrankung kann so zwischen Erkrankten und gesunden Kontrollpersonen sicher unterschieden werden [46,108,125,139]. In einer Studie von Schmitter et al. wurden alternativ einzelne Volumina wie beispielsweise der 3. und 4. Ventrikel mittels der VBM-Methode bestimmt. Die Analyse von 969 Bilder-Sets mit Hilfe der Volume based morphometrie (VolBM) ergab, dass aufgrund der erhöhten Neurodegeneration auch anhand intrakranieller Volumina sicher zwischen AD-Erkrankten und gesunden Personen unterschieden werden kann [180].

Auch wenn die Ätiologie und Pathophysiologie der AD noch nicht vollends geklärt sind, gilt mittlerweile als bewiesen, dass es letztendlich zu einer Neurodegeneration und somit einer verstärkten Atrophie des Gehirns kommt. Dass diese Atrophie makroskopisch mittels bildgebender Verfahren bereits in vivo sichtbar gemacht werden kann, verdeutlichen die genannten sowie weitere Studien.

Im gleichen Maße wie die AD geht ebenfalls die PDD mit einem zunehmenden Abbau des Gehirns, wenn auch in anderen Bereichen als bei AD-Erkrankten, einher [64,135,181,189]. In einer Studie von Burton und seinem Team konnte durch serielle MRT-Untersuchungen bei 14 PDD - Patienten und Patientinnen eine Atrophierate von 1,2% ($SD \pm 0.98\%$) pro Jahr normiert auf das gesamte intrakranielle Volumen bei Studieneinschluss festgestellt werden. Kontrollgruppen bestehend aus gesunden und PDND-Teilnehmenden wiesen mit 0,34% ($SD \pm 0.76\%$) bei Nichterkrankten und 0,31% ($SD \pm 0.69\%$) in der Gruppe der PDND-Patienten und Patientinnen signifikant geringere Atrophieraten auf [31]. Welche Regionen besonders von der Atrophie betroffen sind, ist noch nicht vollends geklärt [113]. Eine Metaanalyse von 34 Studien kam zu dem Schluss, dass ein Abbau insbesondere im rechten Hippocampus und in den Insulae beidseits stattfindet [140]. Die Forschungsgruppe um Pan beschrieb

hingegen nach einem Vergleich von sechs Studien eine vermehrte Atrophie der grauen Substanz neben dem medialen Temporallappen auch in den Basalganglien [152]. 2017 fanden Gao und Kollegen nach Analyse von MRT-Aufnahmen von 21 Patienten und Patientinnen mit MCI darüber hinaus eine erhöhte Atrophierate im präfrontalen Cortex [71].

Wie im Fall der AD geht eine PDD nachweislich mit einer verstärkten Neurodegeneration einher. Die Abnahme der Hirnmasse lässt sich, wie in den zitierten Studien beschrieben, ebenfalls mit bildgebenden Verfahren darstellen. Durch die Atrophie im Rahmen einer Demenz entsteht aufgrund der anatomischen Gegebenheiten eine Erweiterung des zerebrospinalen Raums und somit eine Vergrößerung der Ventrikel. Dieser Zusammenhang, der die Grundlage unserer Arbeit bildet, wurde bereits in diversen Studien dargelegt.

So zeigte eine Studie von Erten-Lyons et al. aus dem Jahr 2013 mit 71 Teilnehmenden, die Teil der Oregon Brain Study war, dass der Entwicklungsverlauf des Ventrikelvolumens ein sensitiverer Marker für die Entwicklung einer AD beziehungsweise deren Progression ist als der Verlauf der Atrophie des gesamten Gehirnvolumens [57]. Als mögliche Ursache gaben die Autoren an, dass eine Messung der Änderung des Ventrikelvolumens einfacher durchzuführen und somit vor allem als Verlaufsparemeter weniger störanfällig sei als die gesamte Hirnmasse oder Teile davon. Denn bei initial geringem Volumen im Vergleich zum Gesamtvolumen des Hirngewebes tritt bei Atrophie eine prozentuell größere Zunahme der Liquorräume auf. So fallen schon kleinere Unterschiede in der Ventrikelgröße deutlich auf. Dieser Umstand wurde bereits 2006 von Drachman und Kollegen beschrieben [55]. Eine weitere Ursache für die Überlegenheit dieses Parameters könnte laut Erten-Lyons sein, dass die Zunahme des Ventrikelvolumens sowohl die Atrophie der grauen als auch der weißen Hirnsubstanz in Kombination anzeigt [57].

Zu demselben Schluss kamen auch Silbert und sein Team. Sie legten anhand von seriellen cerebralen MRT-Aufnahmen von 39 Teilnehmenden nahe, dass die Zunahmerate des Ventrikelvolumens ein guter Marker sowohl für das Fortschreiten der Erkrankung als auch für ein mögliches Ansprechen auf Therapien sei [186]. Die Weite insbesondere des III. Ventrikels als valider Marker für eine zunehmende Hirnatrophie und eine damit assoziierte reduzierte kognitive Leistung konnte gleichermaßen eine Longitudinalstudie über fünf Jahre mit initial 500 eingeschlossenen Teilnehmenden bestätigen [211]. Die Autoren der Studie stellten bei Patienten und Patientinnen mit kognitiven Beeinträchtigungen einen signifikant weiteren Durchmesser des III. Ventrikels von durchschnittlich 6mm (SD 2mm) im Vergleich zu 4,6mm (SD 1,8mm) in der Kontrollgruppe fest.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Almasi-Dooghace und Kollegen in ihrer 2021 veröffentlichten Studie. Bei den 81 Teilnehmenden wurde die Weite des dritten Ventrikels von 59 Patienten und Patientinnen mit Demenz sowie 22 Personen mit uneingeschränkter kognitiver Leistungsfähigkeit mittels TCS bestimmt [9]. Während die durchschnittliche Weite in der Gruppe der Demenz-Erkrankten bei 8,5mm (SD $\pm$ 3mm) lag, war sie im Vergleich 1,9mm größer als in der Kontrollgruppe mit 6,6mm

(SD $\pm$ 2mm) [9]. In diesem Fall wurden nicht nur Erkrankte mit AD eingeschlossen, sondern ein größeres Spektrum an dementiellen Syndromen abgedeckt. Neben AD-Erkrankten nahmen auch Personen mit DLB, frontotemporaler Demenz und vaskulärer Demenz teil. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Untergruppen konnte nicht ausgemacht werden [9].

Es zeigt sich hier, dass eine merkliche Erweiterung des dritten Ventrikels nicht ausschließlich bei einer AD vorliegt, sondern auf weitere Demenztypen übertragen werden kann.

Dementsprechend wiesen in unserer Studie Patienten und Patientinnen mit einer PDD in der FU1 einen signifikant größeren Durchmesser des dritten Ventrikels auf als die Teilnehmenden ohne kognitive Einschränkungen. Im Durchschnitt war der dritte Ventrikel der Patienten und Patientinnen mit PDD um 2,07mm größer als in der Vergleichsgruppe der PDND-Erkrankten. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Daten anderer wissenschaftlicher Publikationen. Die Forschungsgruppe um Bouwmans konnte 2016 in einer Studie mit 72 PD-Erkrankten sonographisch einen signifikanten Unterschied in der Weite des III. Ventrikels zwischen PDD- und PDND-Teilnehmenden aufzeigen. Die Patienten und Patientinnen mit Zeichen einer kognitiven Einschränkung, getestet durch Scales for Outcomes in Parkinson's disease-COGnition (SCOPA-COG), hatten mit einer durchschnittlichen Weite von 6,92mm (SD 2,49mm) deutlich größere Ventrikel als ihre Vergleichsgruppe der PDND – Patienten und Patientinnen mit 5.05mm (SD 1.84mm) [28].

Ähnliche Größenunterschiede wurden bereits zehn Jahre zuvor durch Walter et al. in einer klinischen Studie gemessen [203]. Auch hier wiesen PDD-Patienten und Patientinnen in der sonographischen Untersuchung eine signifikante Vergrößerung des dritten Ventrikels um 1,7mm auf. Eine 2017 durchgeführte Studie von Dong und Kollegen ergab ebenfalls, dass PDD-Patienten und Patientinnen einen größeren dritten Ventrikel aufwiesen als Teilnehmende ohne kognitive Einschränkungen [53]. Mittels TCS wurde bei den 46 PDD-Erkrankten eine mittlere Weite des dritten Ventrikels von 7,1mm (SD $\pm$ 1,9mm), ähnlich der gemessenen Weite unserer Studie von 7,8mm (SD $\pm$ 2,21mm), festgestellt. Damit war der dritte Ventrikel im Mittel um 1,1mm im Vergleich zu PD-Erkrankten und 1,2mm im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe vergrößert. Zwar ist der Größenunterschied nicht so eindeutig wie in unserem Kollektiv jedoch statistisch signifikant.

Der Zusammenhang zwischen Ventrikelweite und Vorliegen einer Demenz wurde überdies in wissenschaftlichen Arbeiten beschrieben, in denen eine Vermessung der Ventrikel mittels MRT stattfand. So konnten 2010 Postolova et al. bei 20 Teilnehmenden ohne kognitive Einschränkungen, 12 PDND-Erkrankten, 8 PD-Patienten und Patientinnen mit MCI und 15 PDD-Patienten und Patientinnen feststellen, dass in altersadaptierten 3D-Modellen die Seitenventrikel der PDD-Erkrankten signifikant größer waren. Der größte Unterschied präsentierte sich hier zwischen der Gruppe mit altersgerechter Kognition und der PDD-Gruppe insbesondere durch eine Erweiterung des posterioren Anteils. Insgesamt konnte über das gesamte Volumen der Ventrikel eine Vergrößerung zwischen 7% und 25% gemessen werden [12].

Eine Longitudinalstudie aus dem Jahr 2011 stellte die Zunahme der Ventrikelweite bei PD-Patienten und -Patientinnen nicht nur für die Seitenventrikel, sondern auch den dritten Ventrikel dar [33]. 33 PD-Teilnehmenden sowie 39 Personen ohne Parkinsonerkrankung als Kontrollgruppe wurden über 36 Monate begleitet. Eine MRT-Untersuchung der Teilnehmenden fand alle 18 Monate statt. Ähnlich unserem Kollektiv betrug das durchschnittliche Alter bei Einschluss 70,1 Jahre ($SD \pm 3,3$) für PD-Erkrankte und 70,9 Jahre ($SD \pm 4,3$) in der Kontrollgruppe. Die Konversionsrate hin zu einer PDD lag bei 30,3%. In der Kontrollgruppe entwickelten nur 3 der 39 Teilnehmenden und somit 7,6% eine Demenz. Das gesamte Ventrikelvolumen anteilig am gesamten intrakraniellen Volumen zeigte sich bei den PDD-Erkrankten bereits in der Einschlussuntersuchung im Vergleich zur Kontrollgruppe und der Gruppe der PDND signifikant erweitert. Dies deckt sich mit den Ergebnissen in unserem Kollektiv. Auch hier war die Weite des dritten Ventrikels im Durchschnitt bei der Baseline-Untersuchung um 2,55mm größer als bei den PDND-Teilnehmenden.

Die zugrunde liegende Annahme dieser Arbeit, nämlich dass eine PDD mit einer Erweiterung des zerebrospinalen Raumes und somit auch des dritten Ventrikels einhergeht, konnte nicht nur anhand unserer Daten belegt werden, sondern ist ebenso, wie die genannten Studien veranschaulichen, Konsens in der Fachwelt. Die Weite des dritten Ventrikels bei PDD-Patienten und Patientinnen als Biomarker als Bestandteil einer Demenzdiagnostik sowie zur Verlaufskontrolle zu etablieren, erscheint somit als sinnvoll.

5.2 Zusammenhang zwischen der sonographisch gemessenen Weite des III. Ventrikels und der Entwicklung einer Demenz

Da sich in unserer Kohorte zeigte, dass Patienten und Patientinnen, welche im weiteren Verlauf eine Demenz entwickelten, bereits bei der Einschluss-Untersuchung eine größere Ventrikelweite im Vergleich zu PDND-Erkrankten aufwiesen, stellten wir die These auf, dass ein erweiterter Durchmesser des dritten Ventrikels ein Zeichen für eine Atrophie aufgrund von fortschreitender Neurodegeneration und somit eines erhöhten Risikos einer Demenzentwicklung sein kann. Im Mittel war der dritte Ventrikel der Teilnehmenden in unseren Untersuchungen mit einer PDD in der Baseline-Untersuchung mit 7,6mm ($SD \pm 3mm$) 2,5mm weiter als bei den PDND-Patienten und Patientinnen. Für diese These sprechen neben unserer Studie weitere Studien mit teilweise größerer Teilnehmerzahl sowie unterschiedlichen Messmethoden wie TCS und MRT [45,48,211]. Eine Studie von Dalaker et al. legt nahe, dass ein Zusammenhang zwischen der Weite des dritten Ventrikels und der Entwicklung einer Demenz besteht [48]. In dieser Untersuchung wurde die Vermessung des dritten Ventrikels nicht mittels TCS, sondern mittels MRT durchgeführt. Neben 41 gesunden Kontrollpersonen wurden 43 PD-Patienten und Patientinnen, von denen 11 Teilnehmende mit einem MCI-PD diagnostiziert wurden, untersucht. Der dritte Ventrikel der Patienten und Patientinnen mit MCI-PD stellte sich mit einem Volumen von 2,04ml ($SD \pm 0,49ml$) signifikant größer dar, als in der Gruppe der PDND (Volumen: 1,68ml $\pm$ 0,66ml) und der

gesunden Kontrollgruppe (Volumen: $1,61\text{ml} \pm 0,69\text{ml}$) [48]. Dalaker kommt somit zu der gleichen Schlussfolgerung wie wir, dass ein erweiterter dritter Ventrikel ein Marker für eine Atrophie und somit zukünftige PDD sein kann.

Dass ein erweiterter dritter Ventrikel unabhängig von einem IPS eine prognostische Aussagekraft im Hinblick auf die Entwicklung einer Demenzerkrankung hat, präsentierte eine Langzeitstudie über 5 Jahre mit 500 Teilnehmenden. Patienten und Patientinnen, welche nach 5 Jahren ein CERAD-Ergebnis unter der 10. Perzentile erreichten und somit eine dementielle Erkrankung angenommen werden kann, hatten bereits bei der Einschlussuntersuchung in der TCS signifikant weitere dritte Ventrikel als altersgleiche Personen mit gleichbleibender kognitiver Leistung [211]. Während in der gesunden Kontrollgruppe bei Einschluss der Diameter des dritten Ventrikels bei $3,6\text{mm}$ ($\text{SD} \pm 1,7\text{mm}$) war, maß er bei den Patienten und Patientinnen, welche innerhalb des Untersuchungszeitraumes eine AD entwickelten bereits $4,8\text{mm}$ ($\text{SD} \pm 1,7\text{mm}$) [211].

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen 2020 auch Crespo-Cuevas et al. [45]. In einer Longitudinalstudie untersuchten sie mittels TCS die Weite des 3. Ventrikels und kognitive Leistungsfähigkeit von 289 Teilnehmenden bei Einschluss und in einer Follow-Up-Untersuchung nach 7,16 Jahren. 23 der 289 Teilnehmenden zeigten nach dieser Zeit eine Einschränkung der kognitiven Leistung, 18 entwickelten ein MCI, bei 5 Patienten bzw. Patientinnen wurde eine Demenz diagnostiziert. Die 23 MCI- und Demenz-Patienten und Patientinnen hatten ebenso wie die Personen mit diagnostizierter PDD in unserer Untersuchung, bereits bei Einschluss einen signifikant größeren dritten Ventrikel von $5,4\text{mm}$ ($\text{SD} \pm 1,4\text{mm}$) im Vergleich zu $4,1\text{mm}$ ($\text{SD} \pm 1,5\text{mm}$) in der gesunden Kontrollgruppe. Der Größenunterschied der Ventrikelweite beider Gruppen ist mit $1,3\text{mm}$ jedoch geringer als in unserer Kohorte.

Zu berücksichtigen sind zur weiteren Beurteilung des Zusammenhangs zwischen der gemessenen Weite des dritten Ventrikels und der Entwicklung einer Demenz weitere Einflussfaktoren. In unserer Studie konnten wir neben dem kognitiven Status als weiteren signifikanten Einflussfaktor wie erwartet das Alter der Teilnehmenden ausmachen (Korrelationskoeffizient $p < 0,001$). So zeigte sich, dass Patienten und Patientinnen mit einem höheren Alter weitere Ventrikeldurchmesser hatten als jüngere Teilnehmende.

Der Einfluss des Alters auf die Ventrikelweite ist hinlänglich bekannt und begründet sich in der physiologischen Hirnatrophie während des Alterungsprozesses [45,49,60,81,175,190,202,211]. Ab welchem Alter der Verlust an Hirnmasse beginnt und welche einzelnen Regionen genau betroffen sind, wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Dekaban et al. berichten, dass ab einem Alter von circa 45-55 Jahren eine Abnahme des Hirnvolumens beginnt, welche im Verlauf weiter zunimmt [49]. Sowell und Kollegen hingegen beschreiben eine nichtlineare Abnahme des Hirnvolumens schon ab dem vierzigsten Lebensjahr mit maximaler Atrophierate der grauen Substanz bis zum sechzigsten Lebensjahr [190]. Chabriat und Jouvent nehmen an, dass der Abbau der Hirnmasse bereits zwischen dem dreißigsten und vierzigsten Lebensjahr beginnt, zunächst nur mit einer jährlichen Atrophierate von $0,2\%$, welche

jedoch ab ungefähr dem siebzigsten Lebensjahr auf circa 5% pro Dekade ansteigt [36,158]. Scahill et al. konnten hingegen in einer Longitudinalstudie eine Atrophierate von 0,32% pro Jahr feststellen sowie eine kontinuierliche Vergrößerung der Ventrikel. Es ergab sich hier allerdings kein Hinweis auf eine Zunahme der Atrophierate mit zunehmendem Alter der Teilnehmenden [178]. In der bereits erwähnten Studie von Wollenweber und Mitarbeitenden konnte der Zusammenhang zwischen Alter und Ventrikelweite bestätigt werden. Teilnehmende über 55 Jahren hatten signifikant weitere dritte Ventrikel, wohingegen das Alter nur einen geringen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit hatte [211].

Ebenso präsentierte sich das Merkmal Alter nicht nur als signifikanter Einflussfaktor auf die Ventrikelweite, sondern auch im Allgemeinen auf die kognitive Leistungsfähigkeit. In der Gruppe der PDD-Patienten und Patientinnen lag das durchschnittliche Alter mit 74,78 Jahren ($SD \pm 5,67$ Jahre) um circa 10 Jahre höher als bei den Teilnehmenden, die nach einem Jahr keine kognitiven Einschränkungen aufwiesen. Hier betrug das durchschnittliche Alter bei Studieneinschluss 64,93 Jahre ($SD \pm 9,67$ Jahre). Dieses Ergebnis korreliert mit den Ergebnissen vieler vorausgegangener Studien [16,27,38,54,129,147,154,176,177,210]. 2007 untersuchten Dore et al. im Rahmen der Main-Syracuse Longitudinal Studie (MSLS) die kognitive Leistungsfähigkeit von 945 gesunden Teilnehmenden zwischen 20 und 79 Jahren. Sie stellten fest, dass mit zunehmendem Alter die Kognition bei Personen mit gleichem Bildungsstand signifikant abnahm [54]. Zu dem gleichen Schluss kamen auch Clark und Mitwirkende nach einer Studie mit 1007 gesunden Personen zwischen 6 und 82 Jahren. Nach Testung der sieben Domänen Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Sprache, visuomotorische Fähigkeiten und exekutive Funktionen zeigte sich, dass ab dem mittleren Alter die kognitive Leistungsfähigkeit, insbesondere im Hinblick auf Gedächtnis und Lernen sowie in einigen Bereichen der exekutiven Funktionen, nachließ [38].

Signifikanten Einfluss auf die Kognition unserer Teilnehmenden hatte des Weiteren die Anzahl der Bildungsjahre. Je mehr Bildungsjahre eine teilnehmende Person hatte, desto mehr war sie vor kognitiver Leistungseinschränkung geschützt. So hatten die Personen in der PDND-Gruppe eine durchschnittliche Anzahl von Schul- und Ausbildungsjahren von 13,71 ($SD \pm 3,55$ Jahre), wohingegen es in der Gruppe der PDND-Erkrankten nur 11,22 Jahre ($SD \pm 2,58$ Jahre) waren. Gleichmaßen wie durch viele Studien bestätigt wurde, welchen Einfluss das Alter auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat, ist belegt, dass die Anzahl der Bildungsjahre die Kognition im höheren Lebensalter positiv beeinflusst beziehungsweise die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Demenzerkrankung verringert [39,122,137,149,150,191,217]. Der Grund für den positiven Einfluss von Bildung auf die kognitive Leistungsfähigkeit ist wissenschaftlich noch umstritten. Stern und Mitarbeitende entwickelten zur Erklärung des Zusammenhangs die Theorie der kognitiven Reserve, welche durch langjährige Bildung entsteht [192,194]. Durch diese Reserve ist es dem Gehirn möglich, auf Kompensationsmechanismen zurückzugreifen. Als Begründung führt er an, dass das Ausmaß der pathologischen Veränderung von Gehirnen bei AD-Erkrankten nicht zwangsläufig mit dem Umfang ihrer klinischen Manifestation übereinstimmt. Der Einfluss einer AD-Erkrankung auf die Kognition von Erkrankten mit einem höheren

Umfang an Bildungsjahren ist im alltäglichen Leben geringer als bei weniger gebildeten Erkrankten [193]. Der Zusammenhang zwischen Bildung und kognitiver Reserve beziehungsweise Leistungsfähigkeit wurde auch für PD-Erkrankte beschrieben [13,77,90,91,109,127,128].

Es ist also festzuhalten, dass sich die beiden Gruppen PDD und PDND, wie zu erwarten in den Merkmalen Alter und Anzahl der Bildungsjahre signifikant unterscheiden. Es ergibt sich eine positive Korrelation im Hinblick auf zunehmendes Lebensalter und geringeres Bildungsniveau. Doch neben diesen bereits vielfach in der Literatur beschriebenen Zusammenhängen konnten wir auch eine deutliche Korrelation zwischen der sonographisch gemessenen Weite des dritten Ventrikels und der zukünftigen Entwicklung einer Demenz aufzeigen. PDD-Erkrankte wiesen bereits bei der Baseline-Untersuchung signifikant größere dritte Ventrikel auf, obwohl zu diesem Zeitpunkt noch keine Demenz diagnostiziert werden konnte. Aus dieser Erkenntnis heraus bestimmten wir im nächsten Schritt einen Trennwert, mit welchem eine Vorhersage zur künftigen kognitiven Leistungsfähigkeit möglich ist.

5.3 Trennwert der Ventrikelweite, welcher auf ein erhöhtes Risiko der zukünftigen Demenzentwicklung hinweist

Wir versuchten, anhand unserer Daten einen Trennwert für die Weite des III. Ventrikels zu identifizieren, der eine prognostische Aussagekraft hat. Das Ziel war eine Risikoabschätzung für PD-Patienten und Patientinnen zu ermöglichen, innerhalb des kommenden Jahres eine Demenz beziehungsweise eine Einschränkung der kognitiven Funktion zu entwickeln.

In unserer Kohorte zeigte sich, dass Patienten und Patientinnen, welche im weiteren Verlauf eine Demenz entwickelten, bereits bei der Einschluss-Untersuchung eine größere Ventrikelweite im Vergleich zu PDND-Erkrankten aufwiesen. Im Mittel waren diese mit 7,6mm 2,5mm weiter als bei Parkinsonerkrankten ohne Demenz. Altersentsprechende Normwerte liegen laut einer Publikation von Walter et al. bei unter 10mm für Parkinson-Patienten und Patientinnen über 60 Jahre [204]. Danach befinden sich alle hier untersuchten Teilnehmenden im Normbereich und die Weite des dritten Ventrikels kann nicht als Hinweis für eine PDD gewertet werden. Jedoch lag die mittlere Weite des III. Ventrikels in einem Großteil der bereits erwähnten Studien sowohl mit PDD-Patienten und Patientinnen als auch mit AD-Erkrankten ebenfalls in dem von Walter et al. definierten Normbereich [9,17,28,53,168,203,211]. Die durchschnittliche Weite des dritten Ventrikels in der Studie von Bouwmans und Mitwirkenden betrug beispielsweise 6,92mm (SD $\pm$ 2.49mm) bei Teilnehmenden mit Parkinson-Demenz und einer kognitiven Einschränkung. Ebenso lagen die Teilnehmenden mit AD der Studie von Rastenyte et al. mit einem Ventrikeldurchmesser zwischen 8,1 (SD $\pm$ 2) bis 8,7mm (SD $\pm$ 2,8mm) unter der Normgrenze von Walter und Mitarbeitenden. Weitere Studien, in denen ein Normwert für die Weite des III. Ventrikels für über 60-jährige PD-Erkrankte mit uneingeschränkter Kognition bestimmt wurde, lagen nicht vor.

Mithilfe der ROC-Kurve wird deutlich, dass in unserem Patientenkollektiv eine Ventrikelweite in der Baseline-Untersuchung von 7,3mm der genaueste prädiktive Trennwert ist, um eine Prognose über die zukünftige Entwicklung einer Demenz innerhalb eines 1-Jahreszeitraumes zu treffen. Dabei konnten eine Sensitivität von 67% und Spezifität von 81% in der Prädiktion einer PDD erreicht werden. Der Trennwert weist somit nur eine mäßige Sensitivität auf. Es können auf diese Weise nur etwas mehr als die Hälfte aller PD-Patienten und Patientinnen mit dem Risiko der Entwicklung einer PDD erkannt werden. Die Spezifität des Cut-Off-Wertes hingegen erwies sich als ausreichend hoch. Es ließen sich also mithilfe der Bestimmung des Durchmessers des dritten Ventrikels 81% der PD-Patienten und Patientinnen erkennen, bei denen keine kognitiven Einschränkungen beziehungsweise kein Risiko einer Demenzentwicklung innerhalb des nächsten Jahres besteht.

Entgegen unseren Annahmen lässt sich der sonographisch bestimmte Durchmesser des dritten Ventrikels somit zumindest nicht isoliert als Biomarker zur Bestimmung des individuellen Risikos zur künftigen Entwicklung einer PDD verwenden. Nichtsdestotrotz kann dieser Biomarker als Bestandteil der Standarddiagnostik für PD-Patienten und Patientinnen von großem Nutzen sein.

Im Rahmen der seriellen Ultraschalluntersuchung konnte bei den 23 Teilnehmenden überdies die Atrophierate innerhalb des 1-Jahres-Zeitraums bestimmt werden. Hierbei stellten wir wie erwartet fest, dass die 6 PDD-Patienten und Patientinnen im Vergleich zu den 17 Patienten und Patientinnen ohne kognitive Einschränkungen eine annähernd doppelt so starke Zunahme der Ventrikelweite aufwiesen. Leider erreichte das Ergebnis aufgrund der geringen Teilnehmerzahl keine statistische Signifikanz. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die Studiengruppe um Wollenweber. Teilnehmende, welche innerhalb der untersuchten 5 Jahre, eine Demenz entwickelten, hatten ebenfalls erhöhte Atrophieraten [211]. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen konnte auch in dieser Studie keine statistische Signifikanz erreicht werden. Hier sind noch weitere Studien mit einer größeren Anzahl an Teilnehmenden von Nöten, um eine Aussage über die Signifikanz der Atrophierate als Marker für eine mögliche Demenzentwicklung zu treffen.

5.4 Weite des dritten Ventrikels als Biomarker im klinischen Alltag

Wir konnten in dieser Studie zeigen, dass anhand des sonographisch bestimmten Durchmessers des dritten Ventrikels bei Parkinsonerkrankten eine valide Aussage zum sowohl gegenwärtigen kognitiven Status als auch zum Risiko der Entwicklung einer Demenz innerhalb des folgenden Jahres möglich ist. Wie wichtig diese Einschätzung für sowohl den Patienten oder die Patientin als auch das soziale Umfeld und die Ärztin beziehungsweise den Arzt ist, wurde bereits ausführlich in der Einleitung beschrieben. Die Information über das individuelle Risiko, eine Demenz zu entwickeln, hat große Auswirkungen auf die medikamentöse Behandlung, auf nicht-medikamentöse Therapien und Entscheidungen im Hinblick auf die weitere alltägliche Patientenversorgung. Ein Biomarker mit dem, vor allem als

Verlaufsparameter, einfach und wiederholbar das Risiko für bestehende oder zukünftige kognitive Defizite abgeschätzt werden kann, ist für diese Entscheidungen von weitreichender Bedeutung.

Dass der von uns untersuchte Biomarker, die Weite des dritten Ventrikels, sonographisch bestimmt werden kann, weist insbesondere im klinischen Alltag viele Vorteile auf.

So entsteht bei einer TCS-Untersuchung keinerlei gesundheitsschädliche Strahlung wie es bei kranialen CTs der Fall ist. Eine CT des Kopfes hat je nach Geräteeinstellung eine durchschnittliche Strahlenbelastung von 1,6 - 2,3 mSv [106]. Das statistische Risiko, nach einer Strahlenexposition an Krebs zu erkranken und zu versterben, steigt nach Schätzung der International Commission on Radiological Protection pro Sievert um 5% [200]. Statistisch gesehen sterben folglich bei 100000 computertomographisch untersuchten Personen 8 an einer aus der Untersuchung entstandenen Krebserkrankung. Auf die Aufgrund zunehmender Verfügbarkeit und vielfältiger diagnostischer Möglichkeiten steigt die Anzahl der durchgeführten CT-Untersuchungen seit Jahren. Im Hinblick auf diesen Trend sollte jede zusätzliche Strahlenbelastung gut abgewogen werden [84,188]. Insbesondere wenn die Weite des III. Ventrikels als Verlaufsparameter verwendet werden sollte, würde dies eine signifikante zusätzliche Strahlenbelastung für die Patienten und Patientinnen bedeuten. Diese würde bei einer TCS-Untersuchung entfallen.

Weitere bildgebende Maßnahmen, die in Verbindung mit einer CT erfolgen, wie beispielsweise die Positronenemissionstomografie sind aufgrund der Kombination mit Radionukliden (Fluorodesoxyglucose) mit einer noch höheren Strahlenbelastung verbunden. Vor diesem Hintergrund erscheinen computertomographisch zu bestimmende Biomarker für eine PDD vor allem bei wiederkehrender Durchführung als Verlaufskontrolle nicht als sinnvoll.

Im Gegensatz zur CT entsteht bei einer Untersuchung mittels MRT keine ionisierende Strahlung und somit auch keinerlei gesundheitliche Risiken für die untersuchten Patienten und Patientinnen. Jedoch birgt eine MRT-Untersuchung andere Nachteile. Im Vergleich zu einer TCS dauert eine MRT-Bildgebung erheblich länger. Im Rahmen unserer Studie betrug der Zeitaufwand für eine gesamte Untersuchung mit Lagerung des Patienten beziehungsweise der Patientin, der Befundung und Dokumentierung circa 5-10 Minuten, wohingegen die Zeit allein für die reine Bildgebung mittels MRT bereits mindestens 30 Minuten beträgt. Im Hinblick auf zeitliche Aspekte ist zudem zu berücksichtigen, dass Patienten und Patientinnen während der gesamten MRT-Untersuchung still liegen müssen, da ansonsten Bewegungsartefakte entstehen. Diese können die diagnostische Wertigkeit des Bildes stark beeinträchtigen bis unbrauchbar machen. Für PD-Erkrankte kann dies aufgrund des meist hohen Alters und des Ruhetremors eine große Hürde bedeuten. Auch bei PDD-Patienten und Patientinnen ist bei eingeschränktem Instruktionsverständnis und somit geringerer Compliance die Form der Bildgebung mitunter nicht möglich. Bei der TCS hingegen sind zwischenzeitliche Bewegungen der untersuchten Person unerheblich. Darüber hinaus können Vertrauenspersonen, die den Patienten oder die Patientin

begleiten, der Untersuchung beiwohnen, auf ihn oder sie beruhigend einwirken und so die Compliance steigern.

Dies führt zu einem weiteren offensichtlichen Vorteil der TCS. Für viele Personen ist es eine große Überwindung, sowohl eine CT- als auch eine MRT-Untersuchung über sich ergehen zu lassen. Die räumliche Enge beider Geräte löst bei vielen Menschen ein Angstgefühl aus. Insbesondere wenn die zu untersuchende Person, wie bei einer cCT oder cMRT der Fall, mit dem gesamten Kopf in dem Computer- oder Magnetresonanztomographen liegt. Verstärkt wird dieses Gefühl bei der MRT zusätzlich durch die Lautstärke und die Dauer der Untersuchung. Eine TCS-Untersuchung hingegen stellt für Patienten und Patientinnen in der Regel kein Hindernis dieser Art dar.

Zudem bestehen Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung bei Menschen mit inkompatiblen Herzschrittmacherimplantaten oder einem Mittel- beziehungsweise Innenohrimplantat. Eine derartige Bildgebung birgt in diesem Fall die Gefahr der Materialerwärmung oder Materialerhitzung. Zwar besteht die Möglichkeit, die Implantate auszuschalten oder zu explantieren, dies ist jedoch mit großem Aufwand für die Behandelnden und Risiken für den Patienten oder die Patientin verbunden [32,69].

Spezifische Kontraindikationen gelten hingegen für eine Bildgebung mittels TCS nicht, jedoch wird ein ausreichend großes temporales Schallfenster für eine valide Ausmessung des III Ventrikels benötigt. Dieser Umstand war in unserer Studie in 96,8% (n 91) gegeben. Lediglich 3,2% der Patienten und Patientinnen hatten kein ausreichendes Schallfenster. Dieser Wert ist vereinbar mit vorbeschriebenen Werten in der Literatur [21,28,110,179,211,214]. Je nach Studie konnte bei 85% [28] bis zu 96% [211] der Teilnehmenden ein suffizientes Schallfenster ausgemacht werden. Die TCS eignet sich also für die allermeisten Patienten und Patientinnen als Methode zur Ausmessung des III. Ventrikels.

Dass, sobald ein ausreichendes Schallfenster gegeben ist, der dritte Ventrikel valide ausgemessen werden kann, konnte in vielen Studien, auch im Vergleich mit weiteren bildgebenden Verfahren belegt werden. In einer Arbeit von van de Loo und Mitarbeitenden 2010 beispielsweise erreichte die Intrarater-Reliabilität vier verschiedener Untersuchender über insgesamt 256 TCS-Untersuchungen moderate bis gute Intraklassen-Korrelationskoeffizienten zwischen 0,75 und 0,95. Bei alleiniger Betrachtung der Ausmessung des dritten Ventrikels konnte eine noch höhere Reliabilität von durchschnittlich 0,96 erreicht werden [201]. Neben der guten Intrarater-Reliabilität ließ sich auch eine hohe Übereinstimmung der Befunde zwischen den vier Untersuchenden feststellen. Die Interrater-Reliabilität erreichte Werte zwischen 0,93 und 0,97 je nachdem, ob Strukturen ipsilateral oder kontralateral beurteilt wurden [201]. Vergleichbar hohe Interrater- und Intrarater-Reliabilität bestätigten sich ebenfalls in den Studien von Wollenweber et al. und Seidel et al. [184,211].

Eine gute Korrelation der sonographisch ermittelten Weite mit Messungen mittels CT und MRT wurde in mehreren Studien nachgewiesen [22,89,104,162,173,184,214]. Yilmaz und Mitwirkend zeigten 2020 anhand von Untersuchungen von 30 AD-Patienten und Patientinnen sowie 30 Kontrollpersonen, dass eine moderate bis hohe Übereinstimmung der vermessenen Strukturen in der MRT und der TCS besteht

[214]. In der Studie von Yilmaz et al. wurden die Daten der Ausmessung der Choroidal fissur und des Temporalhorns der Teilnehmenden zwischen MRT und TCS verglichen. Bei Betrachtung lediglich des dritten Ventrikels zeigte sich, ähnlich wie in den Studien von Hernández et al., Berg et al. oder Kallmann et al., eine hohe Übereinstimmung zwischen den einzelnen Messmethoden [22,89,104]. In der Studie von Kallman und Mitarbeitenden wurde beispielsweise für die Ventrikelweite ein Korrelationskoeffizient zwischen der Messung mittels MRT und TCS von 0,92 beschrieben [104].

Demzufolge lässt sich mit Hilfe der TCS die Ventrikelweite ohne großen Aufwand zuverlässig und wiederholbar bestimmen.

Ein weiterer Vorteil der sonographisch bestimmten Ventrikelweite ist zudem, dass die Sonographie eine kostengünstige Diagnostik ist. Im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren wie MRT, CT aber auch SPECT oder PET-CT/MRT entstehen während der Untersuchung lediglich geringe Strom- und Materialkosten. Für MRT und CT müssen neben hohen Betriebskosten und zusätzlichen Personalkosten für beispielsweise medizinisch-technische Assistentinnen und Assistenten, vor allem hohe Anschaffungskosten berücksichtigt werden.

Gerade für kleinere Kliniken und im niedergelassenen Bereich ist es aufgrund dieser hohen Anschaffungs- und Betriebskosten nicht immer möglich einen Computer- oder Magnetresonanztomographen zu betreiben. Ein Sonographiegerät hingegen gehört zur Grundausrüstung zumindest jeder Klinik und ist somit ubiquitär vorhanden. Zusätzliche Termine in radiologischen Praxen oder Kliniken entfallen für die Patienten und Patientinnen. Dieser Umstand macht die sonographisch bestimmte Weite des dritten Ventrikels als Biomarker neben den bereits genannten Vorteilen noch attraktiver für Patienten und Patientinnen und die Behandelnden.

Ein Nachteil der TCS und damit auch der sonographisch bestimmten Ventrikelweite als Biomarker ist, dass die Qualität der Bildgebung stark von der Expertise des Untersuchers oder der Untersucherin abhängig ist. Die Ausmessung des dritten Ventrikels wird bis zum heutigen Zeitpunkt überwiegend im Rahmen von Studien durchgeführt und ist nicht immer Bestandteil des klinischen Alltags. Dementsprechend gibt es nur eine geringe Anzahl an Ärztinnen und Ärzten, die ausreichend erfahren sind, um eine valide Ventrikelmessung durchzuführen. Es werden zwar erste Programme für die automatisierte Bildauswertung und Objektivierung von Messungen erprobt, wie beispielsweise ein Algorithmus zur aktiven Konturierung bestimmter Strukturen [174] oder Programme zur dreidimensionalen Darstellung der Strukturen [156,160]. Diese sind jedoch noch nicht ausreichend valide, um sie in der alltäglichen Untersuchung einzusetzen. Da die Qualität der sonographisch erzeugten Bilder für die Aussagekraft so entscheidend ist, ist für eine zukünftige Etablierung der Ventrikelweite als Verlaufsparemeter eine entsprechende Ausbildung von Ärzten und Ärztinnen sowie ein standardisiertes Vorgehen, wie es etwa Walter et al. 2007 beschrieben haben, von Nöten [204].

Eben in dieser Abhängigkeit der Qualität der sonographischen Messung durch die Untersucherin oder den Untersucher weist unsere Studie Limitationen auf. Mit Frau Professorin Dr. Behnke wurde die TCS, durch eine sehr erfahrene Untersucherin auf dem Gebiet durchgeführt. Allerdings erfolgte keine zweite Messung durch weitere Untersuchende. Eine zusätzliche Objektivierung der Messergebnisse blieb folglich aus.

Eine weitere und sicherlich die größte Limitation der vorliegenden Studie ist die geringe Anzahl der eingeschlossenen Patienten und Patientinnen. Während die Teilnehmerzahl in der Baseline-Untersuchung mit 95 relativ groß war, konnten wir für die Follow-Up-Untersuchung nur 37 Patienten und Patientinnen gewinnen. Zudem ist zu beachten, dass hierunter 8 Teilnehmende waren, bei denen nicht eine vollständige CERAD-Untersuchung durchgeführt wurde. Über die Eingruppierung in die PDD- oder PDND-Gruppe entschied, wie bereits beschrieben, der behandelnde Neurologe beziehungsweise die behandelnde Neurologin. Obgleich unsere Ergebnisse im Hinblick auf statistische Werte wie Ventrikelweite und zugehörige Einflussfaktoren mit größeren Studien, beispielsweise Crespo-Cuevas et al. übereinstimmen [45], ist für eine validere Bestimmung eines Trennwerts als prognostischer Biomarker eine weitaus größere Kohorte von Nöten.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Bestimmung der Aussagekraft der sonographisch gemessenen Weite des dritten Ventrikels als prognostischer Marker für die Entwicklung einer Demenz bei Parkinsonerkrankten innerhalb eines Jahres. Wir konnten anhand unseres Kollektivs zeigen, dass in der Mehrheit der Fälle der dritte Ventrikel mittels TCS zuverlässig darzustellen ist. Darüber hinaus wurde deutlich, dass Parkinsonerkrankte mit Demenz nicht nur in der Follow-Up-Untersuchung deutlich weitere Ventrikel aufwiesen als die Teilnehmenden der PDND-Gruppe, sondern sich bereits bei Studieneinschluss signifikant größerer Ventrikeldurchmesser feststellen ließen. Weitere Einflussfaktoren für die Entwicklung einer PDD in dieser Studie waren, wie bereits in der Literatur mehrfach beschrieben, das Alter und die Anzahl der Bildungsjahre der untersuchten Person.

Die Weite des III. Ventrikels erwies sich somit in unserer Studie als Indikator für die Entwicklung einer PDD innerhalb eines Zeitraums von einem Jahr. Sie scheint als Biomarker mit prognostischer Aussagekraft geeignet. Anhand des von uns bestimmten Trennwerts ließ sich eine signifikante Unterscheidung zwischen Patienten und Patientinnen mit Risiko für eine kognitive Einschränkung und solchen, deren Kognition unbeeinträchtigt bleibt, vornehmen. Der Wert erreicht eine moderate Sensitivität und gute Spezifität. Wie bereits beschrieben ist unsere Studie deutlich limitiert durch die geringe Anzahl der teilnehmenden Patienten und Patientinnen. Man sollte sie also als Pilotstudie betrachten, welche aufgrund der vielen Vorteile der TCS und der großen Notwendigkeit eines einfach und wiederholbar zu bestimmenden Risikomarkers für die Entwicklung einer Demenz zu weiteren Studien mit größerer Kohorte einlädt.

6 Literaturverzeichnis

1. Aarsland D, Larsen JP, Karlsen K, Lim NG, Tandberg E (1999) Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry* 14:866–874
2. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K (2000) Predictors of Nursing Home Placement in Parkinson's Disease: A Population-Based, Prospective Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 48:938–942
3. Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I (2001) A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 16:528–536
4. Aarsland D, Cummings JL, Larsen JP (2001) Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 16:184–191
5. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P (2001) Risk of dementia in Parkinson's disease A community-based, prospective study. *Neurology* 56:730–736
6. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Perry R, Wentzel-Larsen T, Lolk A, Kragh-Sørensen P (2004) The Rate of Cognitive Decline in Parkinson Disease. *Arch Neurol* 61:1906–1911
7. Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, Cummings JL (2007) Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:36–42
8. Aarsland D, Kurz MW (2010) The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol* 20:633–639
9. Almasi-Dooghaee M, Rohani M, Imani A, Nadjafi S, Zamani B (2021) The role of transcranial sonography in differentiation of dementia subtypes: an introduction of a new diagnostic method. *Neurol Sci* 42:275–283
10. Alzheimer A (1907) Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde.
11. Apostolova LG, Steiner CA, Akopyan GG, Dutton RA, Hayashi KM, Toga AW, Cummings JL, Thompson PM (2007) Three-Dimensional Gray Matter Atrophy Mapping in Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 64:1489
12. Apostolova LG, Beyer M, Green AE, Hwang KS, Morra JH, Chou Y-Y, Avedissian C, Aarsland D, Janvin CC, Larsen JP, Cummings JL, Thompson PM (2010) Hippocampal, Caudate, and Ventricular Changes in Parkinson's Disease with and Without Dementia. *Mov Disord* 25:687–688
13. Armstrong MJ, Naglie G, Duff-Canning S, Meaney C, Gill D, Eslinger PJ, Zadikoff C, Mapstone M, Chou KL, Persad C, Litvan I, Mast BT, Fox S, Tang-Wai DF, Marras C (2012) Roles of Education and IQ in Cognitive Reserve in Parkinson's Disease-Mild Cognitive Impairment. *DEE* 2:343–352
14. Ashburner J, Friston KJ (2000) Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage* 11:805–821

15. Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Suzuki K, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Mori E (2017) Longitudinal study of cognitive and cerebral metabolic changes in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 372:288–293
16. Baltes PB, Lindenberger U (1997) Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult life span: a new window to the study of cognitive aging? *Psychol Aging* 12:12–21
17. Baranauskas M, Jurkonis R, Lukoševičius A, Matijošaitis V, Gleiznienė R, Rastenytė D (2020) Diagnostic Ability of Radiofrequency Ultrasound in Parkinson's Disease Compared to Conventional Transcranial Sonography and Magnetic Resonance Imaging. *Diagnostics (Basel)* 10:
18. Barton B, Grabli D, Bernard B, Czernecki V, Goldman JG, Stebbins G, Dubois B, Goetz CG (2012) Clinical validation of movement disorder society-recommended diagnostic criteria for Parkinson's disease with dementia: Validation of Mds-Recommended Criteria for PD-D. *Mov Disord* 27:248–253
19. Beck AT (1961) An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561
20. Behnke S, Becker G (2002) Sonographic imaging of the brain parenchyma. *Eur J Ultrasound* 16:73–80
21. Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G (2005) Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:423–425
22. Berg D, Mäurer M, Warmuth-Metz M, Rieckmann P, Becker G (2000) The correlation between ventricular diameter measured by transcranial sonography and clinical disability and cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 57:1289–1292
23. Berg D, Behnke S, Walter U (2006) Application of Transcranial Sonography in Extraparamidal Disorders: Updated Recommendations. *Ultraschall in Med* 27:12–19
24. Bin Zahid A, Mikheev A, Srivatsa N, Babb J, Samadani U, Rusinek H (2016) Accelerated Brain Atrophy on Serial Computed Tomography: Potential Marker of the Progression of Alzheimer Disease. *J Comput Assist Tomogr* 40:827–832
25. Blackett H, Walker R, Wood B (2009) Urinary dysfunction in Parkinson's disease: A review. *Parkinsonism & Related Disorders* 15:81–87
26. Blum-Degen D, Müller T, Kuhn W, Gerlach M, Przuntek H, Riederer P (1995) Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett* 202:17–20
27. Borella E, Carretti B, De Beni R (2008) Working memory and inhibition across the adult life-span. *Acta Psychologica* 128:33–44
28. Bouwmans AEP, Leentjens AFG, Mess WH, Weber WEJ (2016) Abnormal Echogenicity of the Substantia Nigra, Raphe Nuclei, and Third-Ventricle Width as Markers of Cognitive Impairment in Parkinsonian Disorders: A Cross-Sectional Study. *Parkinsons Dis* 2016:
29. 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* 318:121–134

30. Bronnick K, Emre M, Lane R, Tekin S, Aarsland D (2007) Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:1064–1068
31. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, O'Brien JT (2005) Brain atrophy rates in Parkinson's disease with and without dementia using serial magnetic resonance imaging. *Mov Disord* 20:1571–1576
32. Cadieu R, Peron M, Le Ven F, Kerdraon S, Boutet C, Mansourati J, Ben Salem D (2017) Central nervous system MRI and cardiac implantable electronic devices. *Journal of Neuroradiology* 44:1–9
33. Camicioli R, Sabino J, Gee M, Bouchard T, Fisher N, Hanstock C, Emery D, Martin WRW (2011) Ventricular dilatation and brain atrophy in patients with Parkinson's disease with incipient dementia: Ventricular Dilatation In PD Dementia. *Mov Disord* 26:1443–1450
34. Cannon JR, Tapias VM, Na HM, Honick AS, Drolet RE, Greenamyre JT (2009) A highly reproducible rotenone model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 34:279–290
35. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J-F, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K, Ancelin M-L (2009) Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med* 169:1317–1324
36. Chabriat H, Jouvent E (2020) Imaging of the aging brain and development of MRI signal abnormalities. *Revue Neurologique* 176:661–669
37. Ciesielska N, Sokołowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kędziora-Kornatowska K (2016) Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol* 50:1039–1052
38. Clark C, Paul R, Williams L, Arns M, Fallahpour K, Handmer C, Gordon E (2006) Standardized assessment of cognitive functioning during development and aging using an automated touchscreen battery. *Archives of Clinical Neuropsychology* 21:449–467
39. Clouston SAP, Smith DM, Mukherjee S, Zhang Y, Hou W, Link BG, Richards M (2020) Education and Cognitive Decline: An Integrative Analysis of Global Longitudinal Studies of Cognitive Aging. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 75:e151–e160
40. Compta Y, Valente T, Saura J, Segura B, Iranzo Á, Serradell M, Junqué C, Tolosa E, Valldeoriola F, Muñoz E, Santamaria J, Cámara A, Fernández M, Fortea J, Buongiorno M, Molinuevo JL, Bargalló N, Martí MJ (2015) Correlates of cerebrospinal fluid levels of oligomeric- and total- α -synuclein in premotor, motor and dementia stages of Parkinson's disease. *J Neurol* 262:294–306
41. Connolly BS, Lang AE (2014) Pharmacological Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA* 311:1670
42. Corallo F, De Cola MC, Lo Buono V, Di Lorenzo G, Bramanti P, Marino S (2017) Observational study of quality of life of Parkinson's patients and their caregivers. *Psychogeriatrics* 17:97–102
43. Costa-Mallen P, Gatenby C, Friend S, Maravilla KR, Hu S-C, Cain KC, Agarwal P, Anzai Y (2017) Brain iron concentrations in regions of interest and relation with serum iron levels in Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences* 378:38–44
44. Coupland CAC, Hill T, Denning T, Morriss R, Moore M, Hippisley-Cox J (2019) Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med* 179:1084–1093

45. Crespo-Cuevas AM, López-Cancio E, Cáceres C, González A, Ispuerto L, Hernández-Pérez M, Mataró M, Planas A, Canento T, Martín L, Arenillas JF, Alvarez R, Vilas D (2020) Third Ventricle Width Assessed by Transcranial Sonography as Predictor of Long-Term Cognitive Impairment. *JAD* 73:741–749
46. Cuingnet R, Gerardin E, Tessieras J, Auzias G, Lehéricy S, Habert M-O, Chupin M, Benali H, Colliot O, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2011) Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: a comparison of ten methods using the ADNI database. *Neuroimage* 56:766–781
47. Czarnecka A, Zimny A, Sasiadek M (2010) Correlation of CT perfusion and CT volumetry in patients with Alzheimer's disease. *Pol J Radiol* 75:15–21
48. Dalaker TO, Zivadinov R, Ramasamy DP, Beyer MK, Alves G, Bronnick KS, Tysnes O-B, Aarsland D, Larsen JP (2011) Ventricular enlargement and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease: Ventricular Size and Cognition in PD. *Mov Disord* 26:297–301
49. Dekaban AS, Sadowsky D (1978) Changes in brain weights during the span of human life: Relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann Neurol* 4:345–356
50. Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Bohl JRE, Braak H (2002) Where does parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 61:413–426
51. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2016) S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. 77
52. Dirnberger G, Jahanshahi M (2013) Executive dysfunction in Parkinson's disease: A review. *J Neuropsychol* 7:193–224
53. Dong Z-F, Wang C-S, Zhang Y-C, Zhang Y, Sheng Y-J, Hu H, Luo W-F, Liu C-F (2017) Transcranial Sonographic Alterations of Substantia Nigra and Third Ventricle in Parkinson's Disease with or without Dementia. *Chin Med J (Engl)* 130:2291–2295
54. Dore GA, Elias MF, Robbins MA, Elias PK, Brennan SL (2007) Cognitive Performance and Age: Norms from the Maine-Syracuse Study. *Experimental Aging Research* 33:205–271
55. Drachman DA (2006) Aging of the brain, entropy, and Alzheimer disease. *Neurology* 67:1340–1352
56. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, Dickson D, Duyckaerts C, Cummings J, Gauthier S, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, Mizuno Y, McKeith IG, Olanow CW, Poewe W, Sampaio C, Tolosa E, Emre M (2007) Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the movement disorder society task force. *Movement Disorders* 22:2314–2324
57. Erten-Lyons D, Dodge HH, Woltjer R, Silbert LC, Howieson DB, Kramer P, Kaye JA (2013) Neuropathologic basis of age-associated brain atrophy. *JAMA Neurol* 70:616–622
58. Fengler S, Roeske S, Heber I, Reetz K, Schulz JB, Riedel O, Wittchen HU, Storch A, Linse K, Baudrexel S, Hilker R, Mollenhauer B, Witt K, Schmidt N, Balzer-Geldsetzer M, Dams J, Dodel R, Gräber S, Pilotto A, Petrelli A, Fünkele S, Kassubek J, Kalbe E (2016) Verbal memory declines more in female patients with Parkinson's disease: the importance of gender-corrected normative data. *Psychol Med* 46:2275–2286
59. Fillenbaum GG, van Belle G, Morris JC, Mohs RC, Mirra SS, Davis PC, Tariot PN, Silverman JM, Clark CM, Welsh-Bohmer KA, Heyman A (2008) CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) The first 20 years. *Alzheimers Dement* 4:96–109

60. Fjell AM, Westlye LT, Amlie I, Espeseth T, Reinvang I, Raz N, Agartz I, Salat DH, Greve DN, Fischl B, Dale AM, Walhovd KB (2009) High Consistency of Regional Cortical Thinning in Aging across Multiple Samples. *Cerebral Cortex* 19:2001–2012
61. Fletcher P, Leake A, Marion M-H (2011) Patients with Parkinson's disease dementia stay in the hospital twice as long as those without dementia. *Mov Disord* 26:919–919
62. Floyd RA (1999) Antioxidants, oxidative stress, and degenerative neurological disorders. *Proc Soc Exp Biol Med* 222:236–245
63. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) „Mini-mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189–198
64. Foo H, Mak E, Yong TT, Wen MC, Chander RJ, Au WL, Sitoh YY, Tan LCS, Kandiah N (2017) Progression of subcortical atrophy in mild Parkinson's disease and its impact on cognition. *Eur J Neurol* 24:341–348
65. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, Coulton S, Katona C, Boustani MA, Brayne C (2011) Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc* 59:1477–1483
66. Fox NC, Freeborough PA, Rossor MN (1996) Visualisation and quantification of rates of atrophy in Alzheimer's disease. *The Lancet* 348:94–97
67. Fox NC, Freeborough PA (1997) Brain atrophy progression measured from registered serial MRI: Validation and application to alzheimer's disease. *J Magn Reson Imaging* 7:1069–1075
68. Fox NC, Schott JM (2004) Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease. *The Lancet* 363:392–394
69. Fritsch MH, Mosier KM (2007) MRI compatibility issues in otology. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery* 15:335–340
70. Fumagalli GG, Basilico P, Arighi A, Bocchetta M, Dick KM, Cash DM, Harding S, Mercurio M, Fenoglio C, Pietroboni AM, Ghezzi L, van Swieten J, Borroni B, de Mendonça A, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe JB, Graff C, Tagliavini F, Frisoni GB, Laforce R, Finger E, Sorbi S, Scarpini E, Rohrer JD, Galimberti D, Genetic FTD Initiative (GENFI) (2018) Distinct patterns of brain atrophy in Genetic Frontotemporal Dementia Initiative (GENFI) cohort revealed by visual rating scales. *Alzheimers Res Ther* 10:46
71. Gao Y, Nie K, Huang B, Mei M, Guo M, Xie S, Huang Z, Wang L, Zhao J, Zhang Y, Wang L (2017) Changes of brain structure in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment analyzed via VBM technology. *Neurosci Lett* 658:121–132
72. Georges J, Bintener C, Miller O (2020) Dementia in Europe Yearbook 2019: Estimating the prevalence of dementia in Europe. *Alzheimer Europe* URL: <https://www.alzheimer-europe.org/resources/publications/dementia-europe-yearbook-2019-estimating-prevalence-dementia-europe>
73. Gerlach M, Double KL, Youdim MBH, Riederer P (2006) Potential sources of increased iron in the substantia nigra of parkinsonian patients. *J Neural Transm Suppl* 133–142
74. Gerlach M, Reichmann H, Riederer P, Dietmaier O, Götz W, Laux G, Storch A (2007) *Die Parkinson-Krankheit: Grundlagen, Klinik, Therapie*. 4. edition. Springer, Wien

75. Gibb WRG (1986) Idiopathic Parkinson's Disease and the Lewy Body Disorders. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 12:223–234
76. Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP (2007) Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:476–479
77. Glatt SL, Hubble JP, Lyons K, Paolo A, Tröster AI, Hassanein RES, Koller WC (1996) Risk Factors for Dementia in Parkinson's Disease: Effect of Education. *NED* 15:20–25
78. Godefroy O, Azouvi P, Robert P, Roussel M, LeGall D, Meulemans T, Behalf of the Groupe de Réflexion sur l'Évaluation des Fonctions Exécutives Study Group (2010) Dysexecutive syndrome: Diagnostic criteria and validation study. *Ann Neurol* 68:855–864
79. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L (2004) Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 19:1020–1028
80. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, 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* 23:2129–2170
81. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ, Frackowiak RSJ (2001) A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains. *NeuroImage* 14:21–36
82. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, Yu O, Crane PK, Larson EB (2015) Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia: A Prospective Cohort Study. *JAMA Intern Med* 175:401
83. Grün D, Pieri V, Vaillant M, Diederich NJ (2016) Contributory Factors to Caregiver Burden in Parkinson Disease. *Journal of the American Medical Directors Association* 17:626–632
84. Hall EJ, Brenner DJ (2008) Cancer risks from diagnostic radiology. *BJR* 81:362–378
85. Hans-Jürgen Möller, Gerd Laux, Arno Deister, Gerd Schulte-Körne, Hellmuth Braun-Scharm E (2015) *Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 6. edition. Thieme Verlag
86. Hauser DN, Hastings TG (2013) Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease and monogenic parkinsonism. *Neurobiol Dis* 51:35–42
87. Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R (2005) Sydney multicenter study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 20:190–199
88. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL (2008) The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders* 23:837–844
89. Hernández NL, Escrivá AG, Jordà JMM (2007) [Study of the diameter of the third ventricle with transcranial sonography]. *Neurologia* 22:507–510
90. Hindle JV, Petrelli A, Clare L, Kalbe E (2013) Nonpharmacological enhancement of cognitive function in Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 28:1034–1049

91. Hindle JV, Martyr A, Clare L (2014) Cognitive reserve in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 20:1–7
92. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T (2016) The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *NED* 46:292–300
93. Hiseman JP, Fackrell R (2017) Caregiver Burden and the Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol* 133:479–497
94. Holdorff B (2002) Friedrich Heinrich Lewy (1885-1950) and his work. *J Hist Neurosci* 11:19–28
95. Horn S, Hurtig H (2019) The Many Faces of Parkinson's Disease. *Cerebrum* 2019:
96. Hua X, Leow AD, Parikshak N, Lee S, Chiang M-C, Toga AW, Jack CR, Weiner MW, Thompson PM (2008) Tensor-based morphometry as a neuroimaging biomarker for Alzheimer's disease: An MRI study of 676 AD, MCI, and normal subjects. *NeuroImage* 43:458–469
97. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ (1992) What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 42:1142–1146
98. Hughes TA, Ross HF, Mindham RHS, Spokes EGS (2004) Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand* 110:118–123
99. Imabayashi E, Matsuda H, Tabira T, Arima K, Araki N, Ishii K, Yamashita F, Iwatsubo T (2013) Comparison between brain CT and MRI for voxel-based morphometry of Alzheimer's disease. *Brain Behav* 3:487–493
100. Jankovic J (2008) Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 79:368–376
101. Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP (2005) Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 18:149–154
102. Johnson KE (2015) Approach to the Patient with Parkinson Disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 42:205–215
103. Junqué C, Ramírez-Ruiz B, Tolosa E, Summerfield C, Martí M-J, Pastor P, Gómez-Ansón B, Mercader JMa (2005) Amygdalar and hippocampal MRI volumetric reductions in Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 20:540–544
104. Kallmann B-A, Sauer J, Schliesser M, Warmuth-Metz M, Flachenecker P, Becker Dagge G, Rieckmann P, Mäurer M (2004) Determination of ventricular diameters in multiple sclerosis patients with transcranial sonography (TCS)--a two year follow-up study. *J Neurol* 251:30–34
105. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A (2002) Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD003735
106. Kilic K, Erbas G, Guryildirim M, Arac M, Ilgit E, Coskun B (2011) Lowering the Dose in Head CT Using Adaptive Statistical Iterative Reconstruction. *AJNR Am J Neuroradiol* 32:1578–1582
107. Kim Y, Jiang X, Giancardo L, Pena D, Bukhbinder AS, Amran AY, Schulz PE (2020) Multimodal Phenotyping of Alzheimer's Disease with Longitudinal Magnetic Resonance Imaging and Cognitive Function Data. *Sci Rep* 10:5527
108. Klöppel S, Stonnington CM, Chu C, Draganski B, Scallan RI, Rohrer JD, Fox NC, Jack CR, Ashburner J, Frackowiak RSJ (2008) Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease. *Brain* 131:681–689

109. Koerts J, Tucha L, Lange KW, Tucha O (2013) The influence of cognitive reserve on cognition in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 120:593–596
110. Krejza J, Swiat M, Pawlak MA, Oszkinis G, Weigle J, Hurst RW, Kasner S (2007) Suitability of Temporal Bone Acoustic Window: Conventional TCD Versus Transcranial Color-Coded Duplex Sonography. *Journal of Neuroimaging* 17:311–314
111. Kunst J, Marecek R, Klobusiakova P, Balazova Z, Anderkova L, Nemcova-Elfmarkova N, Rektorova I (2019) Patterns of Grey Matter Atrophy at Different Stages of Parkinson's and Alzheimer's Diseases and Relation to Cognition. *Brain Topogr* 32:142–160
112. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I (1983) Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 219:979–980
113. Lanskey JH, McColgan P, Schrag AE, Acosta-Cabronero J, Rees G, Morris HR, Weil RS (2018) Can neuroimaging predict dementia in Parkinson's disease? *Brain* 141:2545–2560
114. Larsson V, Torisson G, Londos E (2018) Relative survival in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *PLoS One* 13:e0202044
115. Lau LM de, Breteler MM (2006) Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 5:525–535
116. Launer LJ, Hughes TM, White LR (2011) Microinfarcts, brain atrophy, and cognitive function: the HAAS autopsy study. *Ann Neurol* 70:774–780
117. Lawson LJ, Perry VH, Dri P, Gordon S (1990) Heterogeneity in the distribution and morphology of microglia in the normal adult mouse brain. *Neuroscience* 39:151–170
118. Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, Khoo TK, Breen DP, Barker RA, Collerton D, Taylor J-P, Burn DJ (2014) Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life. *Parkinsonism & Related Disorders* 20:1071–1075
119. Leroi I, McDonald K, Pantula H, Harbishettar V (2012) Cognitive Impairment in Parkinson Disease: Impact on Quality of Life, Disability, and Caregiver Burden. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*
120. Lezak P of NP and NMD, Lezak MD, Howieson AP of N and PDB, Howieson DB, Loring P of NDW, Loring DW, Fischer JS (2004) *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press
121. Lill CM, Roehr JT, McQueen MB, Kavvoura FK, Bagade S, Schjeide B-MM, Schjeide LM, Meissner E, Zauft U, Allen NC, Liu T, Schilling M, Anderson KJ, Beecham G, Berg D, Biernacka JM, Brice A, DeStefano AL, Do CB, Eriksson N, Factor SA, Farrer MJ, Foroud T, Gasser T, Hamza T, Hardy JA, Heutink P, Hill-Burns EM, Klein C, Latourelle JC, Maraganore DM, Martin ER, Martinez M, Myers RH, Nalls MA, Pankratz N, Payami H, Satake W, Scott WK, Sharma M, Singleton AB, Stefansson K, Toda T, Tung JY, Vance J, Wood NW, Zabetian CP, Young P, Tanzi RE, Khoury MJ, Zipp F, Lehrach H, Ioannidis JPA, Bertram L (2012) *Comprehensive Research Synopsis and Systematic Meta-Analyses in Parkinson's Disease Genetics: The PDGene Database*. *PLoS Genet* 8:
122. Lipnicki DM, Crawford JD, Dutta R, Thalamuthu A, Kochan NA, Andrews G, Lima-Costa MF, Castro-Costa E, Brayne C, Matthews FE, Stephan BCM, Lipton RB, Katz MJ, Ritchie K, Scali J, Ancelin M-L, Scarmeas N, Yannakoulia M, Dardiotis E, Lam LCW, Wong CHY, Fung AWT, Guaita A, Vaccaro R, Davin A, Kim KW, Han JW, Kim TH, Anstey KJ, Cherbuin N, Butterworth P, Sczufca M, Kumagai S, Chen S, Narazaki K, Ng TP, Gao Q, Reppermund S, Brodaty H, Lobo A, Lopez-Anton R, Santabárbara J, Sachdev PS, Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC) (2017) Age-related cognitive decline and associations with sex,

education and apolipoprotein E genotype across ethnocultural groups and geographic regions: a collaborative cohort study. *PLoS Med* 14:e1002261

123. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, Mollenhauer B, Adler CH, Marder K, Williams-Gray CH, Aarsland D, Kulisevsky J, Rodriguez-Oroz MC, Burn DJ, Barker RA, Emre M (2012) Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 27:349–356
124. Liu G, Boot B, Locascio JJ, Jansen IE, Winder-Rhodes S, Eberly S, Elbaz A, Brice A, Ravina B, van Hilten JJ, Cormier-Dequaire F, Corvol J-C, Barker RA, Heutink P, Marinus J, Williams-Gray CH, Scherzer CR, for the International Genetics of Parkinson Disease Progression (IGPP) Consortium (2016) Specifically neuropathic Gaucher's mutations accelerate cognitive decline in Parkinson's. *Ann Neurol* 80:674–685
125. Liu M, Zhang D, Shen D (2012) Ensemble sparse classification of Alzheimer's disease. *NeuroImage* 60:1106–1116
126. Locascio JJ, Eberly S, Liao Z, Liu G, Hoising AN, Duong K, Trisini-Lipsanopoulos A, Dhima K, Hung AY, Flaherty AW, Schwarzschild MA, Hayes MT, Wills A-M, Shivraj Sohur U, Mejia NI, Selkoe DJ, Oakes D, Shoulson I, Dong X, Marek K, Zheng B, Ivinson A, Hyman BT, Growdon JH, Sudarsky LR, Schlossmacher MG, Ravina B, Scherzer CR (2015) Association between α -synuclein blood transcripts and early, neuroimaging-supported Parkinson's disease. *Brain* 138:2659–2671
127. Loftus AM, Gasson N, Lopez N, Sellner M, Reid C, Cocks N, Lawrence BJ (2021) Cognitive Reserve, Executive Function, and Memory in Parkinson's Disease. *Brain Sci* 11:992
128. Lucero C, Campbell MC, Flores H, Maiti B, Perlmutter JS, Foster ER (2015) Cognitive reserve and β -amyloid pathology in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 21:899–904
129. Madden DJ, Langley LK (2003) Age-Related Changes in Selective Attention and Perceptual Load During Visual Search. *Psychol Aging* 18:54–67
130. Malek-Ahmadi M, Powell JJ, Belden CM, O'Connor K, Evans L, Coon DW, Nieri W (2015) Age- and education-adjusted normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in older adults age 70-99. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 22:755–761
131. Martinez-Martin P, Arroyo S, Rojo-Abuin JM, Rodriguez-Blazquez C, Frades B, de Pedro Cuesta J, Longitudinal Parkinson's Disease Patient Study (Estudio longitudinal de pacientes con enfermedad de Parkinson-ELEP) Group (2008) Burden, perceived health status, and mood among caregivers of Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 23:1673–1680
132. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Forjaz MJ, Frades-Payo B, Agüera-Ortiz L, Weintraub D, Riesco A, Kurtis MM, Chaudhuri KR (2015) Neuropsychiatric symptoms and caregiver's burden in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 21:629–634
133. Matsuda H (2016) MRI morphometry in Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews* 30:17–24
134. Meireles J, Massano J (2012) Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's Disease: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Front Neurol* 3:
135. Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, Pitcher TL, Livingston L, Keenan RJ, Dalrymple-Alford JC, Anderson TJ (2012) Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83:188–194

136. Mendez MF, Mastri AR, Zander BA, Frey WH (1992) A clinicopathological study of CT scans in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 40:476–478
137. Meng X, D'Arcy C (2012) Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses. *PLOS ONE* 7:e38268
138. Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Bonapace AS (1993) Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biol Psychiatry* 34:465–470
139. Mietchen D (2009) Computational morphometry for detecting changes in brain structure due to development, aging, learning, disease and evolution. *Front Neuroinform* 3:
140. Mihaescu AS, Masellis M, Graff-Guerrero A, Kim J, Criaud M, Cho SS, Ghadery C, Valli M, Strafella AP (2019) Brain degeneration in Parkinson's disease patients with cognitive decline: a coordinate-based meta-analysis. *Brain Imaging and Behavior* 13:1021–1034
141. Mitchell AJ (2009) A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Psychiatric Research* 43:411–431
142. Mitchell SL, Harper DW, Lau A, Bhalla R (2000) Patterns of Outcome Measurement in Parkinson's Disease Clinical Trials. *NED* 19:100–108
143. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B (2005) Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 65:1239–1245
144. Muslimović D, Post B, Speelman JD, Schmand B (2007) Motor procedural learning in Parkinson's disease. *Brain* 130:2887–2897
145. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 53:695–699
146. O'Donovan J, Watson R, Colloby SJ, Firbank MJ, Burton EJ, Barber R, Blamire AndrewM, O'Brien JT (2013) Does posterior cortical atrophy on MRI discriminate between Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and normal aging? *Int Psychogeriatr* 25:111–119
147. Old SR, Naveh-Benjamin M (2008) Differential effects of age on item and associative measures of memory: a meta-analysis. *Psychol Aging* 23:104–118
148. Ondo WG, Vuong KD, Khan H, Atassi F, Kwak C, Jankovic J (2001) Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology* 57:1392–1396
149. Opdebeeck C, Martyr A, Clare L (2016) Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis. *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 23:40–60
150. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE, Hofman A (1995) Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ* 310:970–973
151. Pagonabarraga J, Kulisevsky J (2012) Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease* 46:590–596
152. Pan PL, Shi HC, Zhong JG, Xiao PR, Shen Y, Wu LJ, Song YY, He GX, Li HL (2013) Gray matter atrophy in Parkinson's disease with dementia: evidence from meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Neurol Sci* 34:613–619

153. París AP, Saleta HG, de la Cruz Crespo Maraver M, Silvestre E, Freixa MG, Torrellas CP, Pont SA, Nadal MF, Garcia SA, Bartolomé MVP, Fernández VL, Bayés AR (2011) Blind randomized controlled study of the efficacy of cognitive training in Parkinson's disease. *Mov Disord* 26:1251–1258
154. Park DC, Lautenschlager G, Hedden T, Davidson NS, Smith AD, Smith PK (2002) Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging* 17:299–320
155. Parkinson J (2002) An Essay on the Shaking Palsy. *JNP* 14:223–236
156. Pauly O, Ahmadi S-A, Plate A, Boetzel K, Navab N (2012) Detection of substantia nigra echogenicities in 3D transcranial ultrasound for early diagnosis of Parkinson disease. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 15:443–450
157. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes O-B, Alves G (2013) Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol* 70:580–586
158. Peters R (2006) Ageing and the brain. *Postgraduate Medical Journal* 82:84–88
159. Pini L, Pievani M, Bocchetta M, Altomare D, Bosco P, Cavedo E, Galluzzi S, Marizzoni M, Frisoni GB (2016) Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. *Ageing Res Rev* 30:25–48
160. Plate A, Ahmadi S-A, Pauly O, Klein T, Navab N, Bötzel K (2012) Three-dimensional sonographic examination of the midbrain for computer-aided diagnosis of movement disorders. *Ultrasound Med Biol* 38:2041–2050
161. Poewe W, Gerstenbrand F (1986) [Clinical subtypes of Parkinson disease]. *Wien Med Wochenschr* 136:384–387
162. Postert T, Lack B, Kuhn W, Jergas M, Andrich J, Braun B, Przuntek H, Sprengelmeyer R, Agelink M, Buttner T (1999) Basal ganglia alterations and brain atrophy in Huntington's disease depicted by transcranial real time sonography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 67:457–462
163. Prakash KM, Nadkarni NV, Lye W-K, Yong M-H, Tan E-K (2016) The impact of non-motor symptoms on the quality of life of Parkinson's disease patients: a longitudinal study. *European Journal of Neurology* 23:854–860
164. Prince M, Wimo A, Ali G-C, Guerchet M, Prina M, Wu Y-T (2015) World Alzheimer Report 2015: The global impact of dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends.
165. Pursiainen V, Haapaniemi TH, Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllylä VV (2007) Sweating in Parkinsonian patients with wearing-off. *Mov Disord* 22:828–832
166. Rabitsch S (2014) Die CERAD-Testbatterie: Ergebnisse und ihre Auswirkungen im Patienten Alltag. *psychopraxis neuropraxis* 17:30–33
167. Rajan R, Saini A, Verma B, Choudhary N, Gupta A, Vishnu VY, Bhatia R, Singh MB, Srivastava AK, Srivastava MVP (2020) Anticholinergics May Carry Significant Cognitive and Gait Burden in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract* 7:803–809
168. RastenYTE D, Matijosaitis V, Laucius O, Gleizniene R, Jesmanas S, Jureniene K (2020) Diagnostic Ability of Structural Transcranial Sonography in Patients with Alzheimer's Disease. *Diagnostics (Basel)* 10:E471
169. Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, Rodriguez-Oroz MC, Lehericy S, Bergman H, Agid Y, DeLong MR, Obeso JA (2010) Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 11:760–772

170. Reginold R, Reginold W, Duff-Canning S, Meaney C, Armstrong MJ, Fox S, Rothberg B, Zadikoff C, Kennedy N, Gill D, Eslinger P, Marshall F, Mapstone M, Chou KL, Persad C, Litvan I, Mast B, Tang-Wai D, Lang AE, Marras C (2013) Impact of Mild Cognitive Impairment on Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease. *DEM* 36:67–75
171. Reynolds AD, Glanzer JG, Kadiu I, Ricardo-Dukelow M, Chaudhuri A, Ciborowski P, Cerny R, Gelman B, Thomas MP, Mosley RL, Gendelman HE (2008) Nitrated alpha-synuclein-activated microglial profiling for Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry* 104:1504–1525
172. Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, Myint PK, Grossi CM, Mattishent K, Bennett K, Campbell NL, Boustani M, Robinson L, Brayne C, Matthews FE, Savva GM (2018) Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ* k1315
173. Sahuquillo P, Tembl JJ, Parkhutik V, Vázquez JF, Sastre I, Lago A (2013) The Study of Deep Brain Structures by Transcranial Duplex Sonography and Imaging Resonance Correlation. *Ultrasound in Medicine & Biology* 39:226–232
174. Sakalauskas A, Lukoševičius A, Laučkaitė K, Jegerlevičius D, Rutkauskas S (2013) Automated segmentation of transcranial sonographic images in the diagnostics of Parkinson's disease. *Ultrasonics* 53:111–121
175. Salat DH (2004) Thinning of the Cerebral Cortex in Aging. *Cerebral Cortex* 14:721–730
176. Salthouse TA (1996) The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review* 103:403–428
177. Salthouse TA (2009) When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging* 30:507–514
178. Scallin RI, Frost C, Jenkins R, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC (2003) A Longitudinal Study of Brain Volume Changes in Normal Aging Using Serial Registered Magnetic Resonance Imaging. *Arch Neurol* 60:989
179. Schminke U, Lorenz L, Kirsch M, von Sarnowski B, Khaw AV, Kessler C, Dressel A (2010) Diameter Assessment of the Third Ventricle with Transcranial Sonography in Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging* 20:53–57
180. Schmitter D, Roche A, Maréchal B, Ribes D, Abdulkadir A, Bach-Cuadra M, Daducci A, Granziera C, Klöppel S, Maeder P, Meuli R, Krueger G (2014) An evaluation of volume-based morphometry for prediction of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin* 7:7–17
181. Schneider CB, Donix M, Linse K, Werner A, Fauser M, Klingelhoefer L, Löhle M, von Kummer R, Reichmann H, LANDSCAPE consortium, Storch A (2017) Accelerated Age-Dependent Hippocampal Volume Loss in Parkinson Disease With Mild Cognitive Impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 32:313–319
182. Schöndorf DC, Aureli M, McAllister FE, Hindley CJ, Mayer F, Schmid B, Sardi SP, Valsecchi M, Hoffmann S, Schwarz LK, Hedrich U, Berg D, Shihabuddin LS, Hu J, Pruszk J, Gygi SP, Sonnino S, Gasser T, Deleidi M (2014) iPSC-derived neurons from GBA1-associated Parkinson's disease patients show autophagic defects and impaired calcium homeostasis. *Nature Communications* 5:ncomms5028
183. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD (2009) Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron* 62:42–52

184. Seidel G, Kaps M, Gerriets T, Hutzelmann A (1995) Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography. *J Neuroimaging* 5:105–108
185. Sheu J, Tsai M, Erickson SR, Wu C (2019) Association between Anticholinergic Medication Use and Risk of Dementia among Patients with Parkinson's Disease. *Pharmacotherapy* 39:798–808
186. Silbert LC, Quinn JF, Moore MM, Corbridge E, Ball MJ, Murdoch G, Sexton G, Kaye JA (2003) Changes in premorbid brain volume predict Alzheimer's disease pathology. *Neurology* 61:487–492
187. Skullerud K (1985) Variations in the size of the human brain. Influence of age, sex, body length, body mass index, alcoholism, Alzheimer changes, and cerebral atherosclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 102:1–94
188. Smith-Bindman R, Miglioretti DL, Johnson E, Lee C, Feigelson HS, Flynn M, Greenlee RT, Kruger RL, Hornbrook MC, Roblin D, Solberg LI, Vanneman N, Weinmann S, Williams AE (2012) Use of Diagnostic Imaging Studies and Associated Radiation Exposure For Patients Enrolled in Large Integrated Healthcare Systems, 1996–2010. *JAMA* 307:10.1001/jama.2012.5960
189. Song SK, Lee JE, Park H-J, Sohn YH, Lee JD, Lee PH (2011) The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. *Mov Disord* 26:289–296
190. Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW (2003) Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci* 6:309–315
191. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R (1994) Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 271:1004–1010
192. Stern Y (2002) What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 8:448–460
193. Stern Y (2012) Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology* 11:1006–1012
194. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, Belleville S, Cantilon M, Chetelat G, Ewers M, Franzmeier N, Kempermann G, Kremen WS, Okonkwo O, Scarmeas N, Soldan A, Udeh-Momoh C, Valenzuela M, Vemuri P, Vuoksima E, the Reserve, Resilience and Protective Factors PIA Empirical Definitions and Conceptual Frameworks Workgroup (2020) Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement* 16:1305–1311
195. Stone DK, Reynolds AD, Mosley RL, Gendelman HE (2009) Innate and Adaptive Immunity for the Pathobiology of Parkinson's Disease. *Antioxid Redox Signal* 11:2151–2166
196. Szeto JYY, Lewis SJG (2016) Current Treatment Options for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia. *Curr Neuroparmacol* 14:326–338
197. Taylor KSM, Cook JA, Counsell CE (2007) Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:905–906
198. Thümler R (2002) *Morbus Parkinson: Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. 1. edition. Springer, Berlin
199. Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Sparks J, Rodnitzky RL, Dawson JD (2006) Impaired visual search in drivers with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 60:407–413

200. Valentin J, International Commission on Radiological Protection, Herausgeber (2007) The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Elsevier, Oxford
201. van de Loo S, Walter U, Behnke S, Hagenah J, Lorenz M, Sitzler M, Hilker R, Berg D (2010) Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 81:1087–1092
202. Walhovd KB, Fjell AM, Reinvang I, Lundervold A, Dale AM, Eilertsen DE, Quinn BT, Salat D, Makris N, Fischl B (2005) Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiology of Aging* 26:1261–1270
203. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Greim B, Benecke R (2006) Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol* 253:448–454
204. Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, Berg D (2007) Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: State of the art. *Ultrasound in Medicine & Biology* 33:15–25
205. Walter U, Školoudík D (2013) Transcranial Sonography (TCS) of Brain Parenchyma in Movement Disorders: Quality Standards, Diagnostic Applications and Novel Technologies. *Ultraschall Med* 35:322–331
206. Watson GS, Leverenz JB (2010) Profile of Cognitive Impairment in Parkinson Disease. *Brain Pathol* 20:640–645
207. Wattjes MP, Henneman WJP, van der Flier WM, de Vries O, Träber F, Geurts JJG, Scheltens P, Vrenken H, Barkhof F (2009) Diagnostic Imaging of Patients in a Memory Clinic: Comparison of MR Imaging and 64-Detector Row CT. *Radiology* 253:174–183
208. Weintraub D, Dietz N, Duda JE, Wolk DA, Doshi J, Xie SX, Davatzikos C, Clark CM, Siderowf A (2012) Alzheimer's disease pattern of brain atrophy predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *Brain* 135:170–180
209. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, Brayne C, Kolachana BS, Weinberger DR, Sawcer SJ, Barker RA (2009) The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 132:2958–2969
210. Wingfield A, Stine EA, Lahar CJ, Aberdeen JS (1988) Does the capacity of working memory change with age? *Exp Aging Res* 14:103–107
211. Wollenweber FA, Schomburg R, Probst M, Schneider V, Hiry T, Ochsenfeld A, Mueller M, Dillmann U, Fassbender K, Behnke S (2011) Width of the third ventricle assessed by transcranial sonography can monitor brain atrophy in a time- and cost-effective manner - Results from a longitudinal study on 500 subjects. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 191:212–216
212. Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, Khoo TK, Coleman SY, Firbank MJ, Nombela C, Winder-Rhodes S, Evans JR, Rowe JB, Mollenhauer B, Kruse N, Hudson G, Chinnery PF, O'Brien JT, Robbins TW, Wesnes K, Brooks DJ, Barker RA, Burn DJ, ICICLE-PD Study Group (2014) Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study. *Neurology* 82:308–316
213. Yilmaz R, Pilotto A, Roeben B, Preische O, Suenkel U, Heinzel S, Metzger F, Laske C, Maetzler W, Berg D (2017) Structural Ultrasound of the Medial Temporal Lobe in Alzheimer's Disease. *Ultraschall in Med* 38:294–300

214. Yilmaz R, Granert O, Schäffer E, Jensen-Kondering U, Schulze S, Bartsch T, Berg D (2020) Transcranial Sonography Findings in Alzheimer's Disease: A New Imaging Biomarker. *Ultraschall Med* a-1146-3036
215. Yu Q, Mai Y, Ruan Y, Luo Y, Zhao L, Fang W, Cao Z, Li Y, Liao W, Xiao S, Mok VCT, Shi L, Liu J, National Alzheimer's Coordinating Center, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Frontotemporal Lobar Degeneration Neuroimaging Initiative (2021) An MRI-based strategy for differentiation of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 13:23
216. Zach H, Walter U, Liepelt-Scarfone I, Maetzler W (2017) Diagnostik des klinischen und prodromalen idiopathischen Parkinson-Syndroms: Neue Kriterien. *Nervenarzt* 88:356–364
217. Zamarian L, Lenhart L, Nagele M, Steiger R, Gizewski ER, Benke T, Scherfler C, Delazer M (2020) Effects of Cognitive Functioning and Education on Later-Life Health Numeracy. *Gerontology* 66:582–592
218. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Hauser RA (2006) Nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics* 6:1811–1822
219. WHO | WHOQOL: Measuring Quality of Life. World Health Organization URL: <https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/>
220. CERAD plus Benutzerhandbuch. URL: https://www.memoryclinic.ch/fileadmin/user_upload/Memory_Clinic/CERAD-Plus/CERAD-Plus_Online_Benutzeranleitung_2018.pdf

weitere Literatur

- S3-Leitlinie der DGN, Idiopathisches Parkinson-Syndrom. Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Neurologie 2016. www.dgn.org.
- Anwendungs- und Bewertungsmanual für die Testbatterie CERADplus, revised edition, 2005

7 Publikation

Vorstellung im Rahmen des *Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie/Neurowoche*, 2016 in Berlin:

Sonographisch erfassbare Ventrikelweite als Prädiktor kognitiver Defizite bei Patienten mit Morbus Parkinson

Christoph Pausch, Leonie Eberth, Leonie Leibße, Jörg Spiegel, Klaus Faßbender, Stefanie Behnke
Posterpreis der Postersitzung "Parkinson-Syndrome II"

Mov Disord 2016;31(suppl 2):462

Abstract publiziert im Rahmen des *Movement Disorder Society Congress* 2017 in Berlin

Transcranial sonography and cognitive dysfunction in Parkinson's disease

Stefanie Behnke * , Andrea Pilotto* , Inga Liepelt-Scarfone, Rezzak Yilmaz, Christoph Pausch, Svea Dieterich, Jan Bürmann, Jörg Spiegel, Ulrich Dillmann, Marcus Unger, Bianca Schmidl, Klaus Fassbender, Ina Posner, Daniela Berg

*both authors contributed equally

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Zuallererst möchte ich mich von ganzem Herzen bei Prof. Dr. med. Stefanie Behnke bedanken, die meine Dissertation betreut und begutachtet hat. Vielen Dank für das Überlassen des Themas und die herausragende, kontinuierliche Unterstützung sowohl während der klinischen Phase als auch beim Verfassen der Arbeit. Sie stand mir auf meinem Weg stets mit Rat und hilfreichen Anregungen zur Seite. Ihr großes Engagement und ihr persönlicher Einsatz waren von unschätzbarem Wert für das Gelingen dieser Dissertation.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Professor Doktor Faßbender für die Möglichkeit, in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes zu promovieren. Ebenso möchte ich mich bei den Mitarbeitenden der neurologischen Ambulanz für ihre Unterstützung bedanken, deren Hilfe bei der Organisation der Patiententermine unverzichtbar war.

Die Entstehung dieser Dissertation wäre nicht möglich gewesen ohne die großartige Beteiligung der Patienten und Patientinnen des Universitätsklinikums. Vielen Dank für die Zeit, die Sie sich genommen haben, um an der SonoCog- Studie mitzuwirken und somit neue Erkenntnisse im Bereich der Parkinsonforschung zu ermöglichen.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich stets bedingungslos unterstützt hat. Ihre Ermutigungen und Zusprüche während der Arbeit an dieser Dissertation, aber auch während des gesamten Studiums, haben mich gestärkt und motiviert, weiterzumachen.

Ebenso möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mit viel Geduld Korrektur gelesen haben und so dazu beigetragen haben, dass diese Arbeit in dieser Form vorliegt. Vielen Dank für das ehrliche Interesse und die fortwährende Bestärkung. Euer Beitrag war unschätzbar wertvoll.

9 Anhang

9.1 deskriptive Statistik

9.1.1 Patientenkollektiv BL

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	weiblich	35	37,2	37,2
	männlich	59	62,8	62,8
	Gesamt	94	100,0	100,0

Tabelle 6: Anzahl der Teilnehmenden

		Alter bei Baseline/Stud ieneinschluß	Krankheitsdaue r (Zeit seit Diagnose) [Jahre] bei BL	Symptomdauer (Zeit seit ersten Beschwerden) [Jahre] bei BL
N	Gültig	94	92	89
	Fehlend	0	2	5
Mittelwert		69,22	8,30	9,85
Standardabweichung		9,380	6,548	6,711
Minimum		45	0	0
Maximum		85	42	42

Tabelle 7: Alter, Krankheitsdauer und Symptomdauer

Gültig	94
Fehlend	0
Mittelwert	12,77
Standardabweichung	3,444
Minimum	5
Maximum	24

Tabelle 8: #Bildung (Schuljahre und Berufsausbildung)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	39	41,5	41,9	41,9
	ja	54	57,4	58,1	100,0
	Gesamt	93	98,9	100,0	
Fehlend	999	1	1,1		
Gesamt		94	100,0		

Tabelle 9: subjektiv wahrgenommene Gedächtnisstörungen

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	64	68,1	68,8	68,8
	ja	29	30,9	31,2	100,0
	Gesamt	93	98,9	100,0	
Fehlend	999	1	1,1		
Gesamt		94	100,0		

Tabelle 10: Gedächtnisstörungen durch Angehörige beschrieben

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	74	78,7	80,4	80,4
	ja	18	19,1	19,6	100,0
	Gesamt	92	97,9	100,0	
Fehlend	999	2	2,1		
Gesamt		94	100,0		

Tabelle 11: PD bei erstgradigen Verwandten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	72	76,6	77,4	77,4
	ja	21	22,3	22,6	100,0
	Gesamt	93	98,9	100,0	
Fehlend	999	1	1,1		
Gesamt		94	100,0		

Tabelle 12: Demenz bei Verwandten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	89	94,7	97,8	97,8
	ja	2	2,1	2,2	100,0
	Gesamt	91	96,8	100,0	
Fehlend	999	3	3,2		
Gesamt		94	100,0		

Tabelle 13: Demenz und PD bei Verwandten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	78	83,0	83,0	83,0
	Ja	16	17,0	17,0	100,0
	Gesamt	94	100,0	100,0	

Tabelle 14: Vorhandensein einer Tiefenhirnstimulation

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nur L-Dopa	24	25,5	25,8	25,8
	nur Dopaminagonisten	6	6,4	6,5	32,3
	l-Dopa+Dopaminagonisten	20	21,3	21,5	53,8
	nur MAO-B-Hemmer	2	2,1	2,2	55,9
	keine Parkinsonmedikation	1	1,1	1,1	57,0
	nur Anticholinergika	1	1,1	1,1	58,1
	Kombinationen	39	41,5	41,9	100,0
	Gesamt	93	98,9	100,0	
Fehlend	System	1	1,1		
Gesamt		94	100,0		

Tabelle 15: verordnete Medikation

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	89	94,7	95,7	95,7
	ja	4	4,3	4,3	100,0
	Gesamt	93	98,9	100,0	
Fehlend	System	1	1,1		
Gesamt		94	100,0		

Tabelle 16: Einnahme von Anticholinergika

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	86	91,5	92,5	92,5
	ja , d.h. Studienausschluss	7	7,4	7,5	100,0
	Gesamt	93	98,9	100,0	
Fehlend	System	1	1,1		
Gesamt		94	100,0		

Tabelle 17: Einnahme von Antidementiva

9.1.2 Ergebnisse der klinischen Untersuchung BL

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	3	3,2	3,2	3,2
	1	11	11,7	11,8	15,1
	2	39	41,5	41,9	57,0
	3	18	19,1	19,4	76,3
	4	17	18,1	18,3	94,6
	5	5	5,3	5,4	100,0
	Gesamt	93	98,9	100,0	
Fehlend	System	1	1,1		
Gesamt		94	100,0		

Tabelle 18: Hoehn und Yahr Stadium

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Äquivalenztyp	28	29,8	29,8	29,8
	akinetisch-rigider Prädomanztyp	49	52,1	52,1	81,9
	Tremordominanztyp	15	16,0	16,0	97,9
	999	2	2,1	2,1	100,0
	Gesamt	94	100,0	100,0	

Tabelle 19: klinischer Prädomanztyp

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Punktzahl UPDRS III bei BL	92	5	109	36,08	19,770

Tabelle 20: UPDRS III

9.1.3 Ergebnisse Ultraschalluntersuchung BL

	Häufigkeit	Prozent
Transtemporales Nicht ausreichend	3	3,2
Schallfenster Ausreichend	91	96,8
Gesamt	94	100,0

Tabelle 21: ausreichendes transtemporales Schallfenster

N	Gültig	91
	Fehlend	3
Mittelwert		6,7000
Standardabweichung		2,80947
Minimum		1,40
Maximum		13,90

Tabelle 22: Weite III Ventrikel in mm

9.1.4 Patientenkollektiv FU1

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Vollständige kognitive Testung	29	78,4	78,4
Einordnung durch behandelnden Neurologen	8	21,6	21,6
Gesamt	37	100,0	100,0

Tabelle 23: Anzahl und Art der Diagnostik der Teilnehmenden FU1

	Anzahl	Prozent	Gültige Prozente
PDND	28	75,7	75,7
PDD	9	24,3	24,3
Gesamt	37	100,0	100,0

Tabelle 24: Anzahl Teilnehmender in PDD und PDND-Gruppe

	Anzahl	Prozent
Serielle PDND	17	73,9
Ultraschalluntersuchung PDD	6	26,1
Gesamt	23	100,0

Tabelle 25: Ultraschalluntersuchung FU1

PDD bei FU1 nach Level1-Kriterien MDS	Mittelwert	N	Standardabweichung
nein	5,7294	17	2,16846
ja	7,8000	6	2,20635
Insgesamt	6,2696	23	2,32172

Tabelle 26: Weite des III. Ventrikels [mm] FU1

PDD bei FU1 nach Level1-Kriterien MDS	Mittelwert	N	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
nein	,6765	17	1,25625	,5000	-,80	3,10
ja	1,1667	6	1,16390	1,0500	-,20	2,80
Insgesamt	,8043	23	1,22641	,6000	-,80	3,10

Tabelle 27: Differenz III. Ventrikel zwischen BL und FU1

9.2 Abbildungsverzeichnis

		Seite
Abbildung 5	Ebenen des transkraniellen Ultraschalls	27
Abbildung 6	Ausmessung der Weite des dritten Ventrikels	29
Abbildung 7	Vergleich der Weite des III. Ventrikels in der BL-Untersuchung zwischen PDND- und PDD-Teilnehmenden in der FU1	38
Abbildung 8	ROC-Kurve mit Sensivität und 1-Spezifität für unterschiedliche Durchmesser des III. Ventrikels	40

9.3 Tabellenverzeichnis

		Seite
Tabelle 1	Gruppenunterschiede im Hinblick auf Alter und Ausbildung	36
Tabelle 2	Guppenunterschiede im Hinblick auf Weite des III Ventrikels	37
Tabelle 3	Sensitivität und 1-Spezifität für unterschiedliche Durchmesser des III. Ventrikels	41
Tabelle 4	Ventrikelweite oberhalb des Trennwerts in Abhängigkeit zur Entwicklung einer PDD	42
Tabelle 5	Differenz der Weite des III. Ventrikels zwischen BL und FU1	44
Tabelle 6	Anzahl der Teilnehmenden	70
Tabelle 7	Alter, Krankheitsdauer und Symptombdauer	70
Tabelle 8	#Bildungsjahre (Schuljahre und Berufsausbildung)	70
Tabelle 9	subjektiv wahrgenommene Gedächtnisstörungen	70
Tabelle 10	Gedächtnisstörungen durch Angehörige beschrieben	71
Tabelle 11	PD bei erstgradigen Verwandten	71
Tabelle 12	Demenz bei Verwandten	71
Tabelle 13	Demenz und PD bei Verwandten	71
Tabelle 14	Vorhandensein einer Tiefenhirnstimulation	71
Tabelle 15	verordnete Medikation	72
Tabelle 16	Einnahme von Anticholinergika	72
Tabelle 17	Einnahme von Antidementiva	72

Tabelle 18	Hoehn und Yahr Stadium	73
Tabelle 19	klinischer Prädominanztyp	73
Tabelle 20	UPDRS III	73
Tabelle 21	ausreichendes transtemporales Schallfenster	73
Tabelle 22	Weite III Ventrikel in mm	74
Tabelle 23	Anzahl und Art der Diagnostik der Teilnehmenden FU1	74
Tabelle 24	Anzahl Teilnehmender in PDD und PDND-Gruppe	74
Tabelle 25	Ultraschalluntersuchung FU1	74
Tabelle 26	Weite des III. Ventrikels in der FU1	74
Tabelle 27	Differenz III. Ventrikel zwischen BL und FU1	75

9.4 Abkürzungsverzeichnis

BDI II	Beck-Depression-Inventar II
BL	Baseline-Untersuchung
Bzw.	Beziehungsweise
cCT	Zerebrale Computertomographie
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
dB	Dezibel
Et al.	und Andere
FDG- PET	Fluordesoxyglucose-PET
FU1	Follo-Up-Untersuchung
Hz	Hertz
LB	Lewy-Body/Lewy-Körperchen
L-Dopa	Levodopa
LN	Lewy-Neurit
MAO-B-Hemmer	MiMonoaminoxidase-B-Hemmer
MCI	Mild Cognitive Impairment
MDS	Movement Disorder Society
mm	Millimeter
MMST	Mini-Mental Status Test
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRT	Magnetresonanztomographie
MSLS	Main-Syracause Longitudinal Studie
mSv	Millisievert
PD	Parkinson's Disease (Morbus Parkinson)
PDD	Parkinson's Disease Dementia (Parkinson-Demenz)
PD-MCI	Mild Cognitive Impairment bei M. Parkinson
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

ROC	Receiver Operator Characteristics
ROI	Region Of Interest
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TCS	Transkranielle Hirnparenchym-Sonographie
TMT-A	Trail Making Test A
TMT-B	Trail Making Test B
UPDRS	Unified Parkinson' s Disease Rating Scale
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
WAIS-IV	Wechsler Adult Intelligence Scale (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene)

10. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

