

Aus dem Institut für Anatomie I  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Leiterin: Univ. Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

**Kortikale Atrophie-Muster bei Morbus Parkinson  
und ihr Bezug zu physiologischer Alterung**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Elena Theißen  
2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

## WIDMUNG

Für meine Eltern, die mich auf all meinen Wegen immer unterstützt haben, und denen ich unendlich dankbar bin.

“Coming back to where you started is not the same as never leaving.”  
— Terry Pratchett, *A Hat Full of Sky*

## Zusammenfassung

Frühere Studien zu kortikalen Atrophie-Mustern bei Morbus Parkinson zeigten viele heterogene Manifestationsorte. Kortikale Veränderungen können häufig mit bestimmten nicht-motorischen-Symptomen (NMS) in Verbindung gebracht werden. Die meisten NMS sind mit nicht-dopaminergen Strukturen assoziiert und zeigen somit nur ein schwaches bis kein Ansprechen auf herkömmliche dopaminerge Therapie. Morbus Parkinson ist eine neurodegenerative Erkrankung des höheren Alters und das Alter selbst ist ein wichtiger prognostischer Marker in Hinblick auf den Krankheitsprogress und die Manifestation von NMS. Auch wenn offensichtlich ein enger Bezug zum Alterungsvorgang besteht, ist wenig bekannt über den Unterschied zwischen normaler Alterung und Alterungsprozessen bei Parkinson Patienten. Diese Studie nähert sich diesem Thema, indem zunächst mittels Koordinaten-basierter Meta-Analyse von 43 Voxel-basierten Morphometrie (VBM)-Studien Regionen mit konsistenter Volumenreduktion der grauen Substanz bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen ermittelt wurden. Ergebnisse der Meta-Analyse wurden dann in einer unabhängigen lokalen Stichprobe von Patienten und Gesunden validiert und anschließend regionale Volumenunterschiede in Bezug auf das Alter von Patienten und gesunden Kontrollen in der lokalen sowie in einer großen populationsbasierten Stichprobe analysiert. Es wurden folgende Regionen bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu Gesunden gefunden: linker anteriorer cingulärer Kortex (ACC), linker caudaler Lobulus parietalis inferior (IPL) sowie rechter Sulcus intraparietalis (IPS). Die aus der Meta-Analyse resultierenden Regionen zeigten einen Zusammenhang zwischen Volumen der grauen Substanz und Alter innerhalb des lokalen Patienten-Kollektivs im Gegensatz zur Kontrollgruppe, in der kein Zusammenhang festgestellt werden konnte. Darüber hinaus konnte mittels einer Interaktionsanalyse ein Zusammenhang zwischen Alter und Krankheitsstatus gezeigt werden, in dem Sinne, dass eine Volumenreduktion mit fortschreitendem Alter in allen drei Regionen bei Patienten stärker ausgeprägt war als in gesunden Kontrollen. Ein Zusammenhang zwischen Alter und Volumen der grauen Substanz konnte außerdem für alle Regionen in der großen Kohorte von älteren Menschen nachgewiesen werden. Hohe Werte in kognitiven Tests wie dem *Montreal Cognitive Assesement* (MoCA) und *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS) waren bei Patienten positiv korreliert mit geringem Volumen im linken ACC. Analog zur volumenbasierten- wurde auch eine oberflächenbasierte Analyse unter Verwendung der kortikalen Dicke durchgeführt, welche die Ergebnisse zum Teil bestätigen konnte. Die kortikalen Veränderungen der betroffenen Regionen lassen sich in Hinblick auf bestehende Literatur einerseits mit bestimmten NMS beim Morbus Parkinson und andererseits auch mit Beeinträchtigungen im Rahmen der normalen Alterung in Verbindung bringen. Physiologische Alterungsprozesse scheinen bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu Kontrollen verstärkt abzulaufen. Die Resultate der vorliegenden Arbeit lassen vermuten, dass der Krankheitsverlauf, welcher zu kortikal assoziierten NMS bei Parkinsonpatienten führt, mit dem natürlichen Alterungsprozess interagiert und es zu einer beschleunigten Alterung im Rahmen der Erkrankung kommen könnte. Alterung spielt demnach eine entscheidende Rolle in der Progression des Morbus Parkinson.

## Abstract

Previous studies investigating cortical atrophy patterns in Parkinson's disease (PD) showed heterogeneous results with distributed manifestations throughout the cortex. Cortical manifestations are often linked with specific non-motor symptoms (NMS) in PD. Most NMS are related to non-dopaminergic structures and therefore are often not responsive to dopaminergic therapy. As PD is a neurodegenerative disease of the late adult life, age is an important prognostic marker when it comes to disease progression and manifestation of NMS. Even though PD seems to be obviously connected with the aging process, we know little about the differences between aging in PD patients in contrast to healthy elderly controls. This study wants to approach this question in three steps: (1) evaluation of consistent volume reduction in cortical regions among PD patients by conducting systematic coordinate based meta-analyses (CBMA), including 43 whole brain voxel-based morphometry (VBM) studies; (2) validation of CBMA results in a local, independent PD sample through group comparison; (3) analysing regional differences in aging between patients and healthy aging controls, gathered from a population-based cohort of older adults. Gray matter volume (GMV) of the left anterior cingulate cortex (ACC), left caudal inferior parietal lobule (IPL) as well as the right intraparietal sulcus (IPS) was found to be commonly reduced in PD patients in contrast to healthy controls (HC). Previously identified brain regions showed correlation between GMV and age in a local patient's sample in contrast to matched HC. A significant interaction between age and disease state was found in the local PD sample, i.e. in all three regions, the GMV reduction was more pronounced in PD patients as compared to healthy controls as age increased. Significant negative correlations with age for all regions were also detected in the large cohort of older adults. High cognitive score values such as in Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) were positively correlated with GMV reduction in the left ACC in PD patients. In line with volume-based analysis a surface-based analysis using cortical thickness as a measure was conducted, which partially confirmed the previous results. The cortical lesions we identified could be associated with specific NMS in PD as well as with physiological aging processes. Physiological cortical alterations occur more distinct in patients than in age matched controls. One can assume that disease progression leading to cortically associated NMS in PD might be interacting with the physiological aging process. Thus, aging plays an important role in the progression of PD.

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Morbus Parkinson.....	1
1.1.1 Epidemiologie .....	1
1.1.2 Definition und Ätiologie.....	2
1.1.3 Diagnostik und Symptomatik .....	5
1.1.4 Therapie .....	6
1.2 Morbus Parkinson und Alterung .....	7
1.3 Kortikale Manifestationen des Morbus Parkinson.....	8
1.4 Zielsetzung und Aufbau der Arbeit .....	10
<b>2 Methodische Grundlagen .....</b>	<b>11</b>
2.1 Koordinaten-basierte Meta-Analyse .....	11
2.2 MRT-basierte Volumetrie und kortikale Dicke .....	13
2.2.1 Voxel based morphometry (VBM) .....	13
2.2.2 Oberflächenbasierte Analyse .....	14
2.3 Klinische Tests.....	15
2.3.1 Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS).....	15
2.3.2 Montreal Cognitive Assessment (MoCA) .....	15
2.3.3 Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) .....	16
<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>18</b>
3.1 Meta-Analyse.....	18
3.1.1 Studienauswahl und Datenerhebung .....	18
3.1.2 Activation Likelihood Estimation .....	20
3.2 Validierung an unabhängiger Stichprobe und Bezug zu Alterung .....	22
3.2.1 Probanden .....	23
3.2.2 Erhebung der Bilddaten.....	24
3.2.3 Volumenbasierte Analyse.....	25
3.2.4 Oberflächenbasierte Analyse .....	26
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>28</b>

4.1	ALE Meta-Analyse .....	28
4.1.1	Eingeschlossene Studien und Stichproben .....	28
4.1.2	Verglichene Kontraste und Ergebnisse .....	35
4.2	Validierung und Alterungseffekte - Volumenbasierte Analyse .....	37
4.2.1	Gruppenvergleich, Korrelation mit Alter und Interaktionseffekt .....	37
4.2.2	Korrelation mit kognitiven Tests, UPDRS III und Krankheitsdauer....	41
4.2.3	Alterungseffekte in Populations-Kohorte - 1000BRAINS.....	45
4.3	Validierung und Alterungseffekte - Oberflächenbasierte Analyse .....	49
4.3.1	Gruppenvergleich, Korrelation mit Alter und Interaktionseffekt .....	49
4.3.2	Korrelation mit kognitiven Tests, UPDRS III und Krankheitsdauer....	51
4.3.3	Alterungseffekte in Populations-Kohorte - 1000BRAINS.....	54
4.3.4	Whole Brain Gruppen-Analyse .....	56
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>57</b>
5.1	Meta-Analyse im Kontext früherer Literatur .....	57
5.2	Konsistente kortikale Atrophie-Muster bei Parkinson Patienten .....	60
5.2.1	Gyrus cinguli, Pars anterior (ACC) .....	60
5.2.2	Sulcus intraparietalis (IPS) und Lobus parietalis inferior (IPL) .....	61
5.3	Vergleich mit physiologischer Alterung .....	63
5.3.1	Gyrus cinguli, Pars anterior (ACC) .....	64
5.3.2	Sulcus intraparietalis (IPS) und Lobulus parietalis inferior (IPL) .....	65
5.4	Morbus Parkinson und die Hypothese der beschleunigten Alterung .....	66
5.5	Limitationen .....	68
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Schlussfolgerung .....</b>	<b>70</b>
	Literaturverzeichnis.....	72
	Anhang .....	87

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Aufbau der Arbeit, eine schematische Übersicht .....	11
<b>Abb. 2:</b> Flussdiagramm in Anlehnung an Muller et al. (2018) .....	20
<b>Abb. 3:</b> Seed-Regionen, ACC_L .....	36
<b>Abb. 4:</b> Seed-Regionen, IPL_L .....	36
<b>Abb. 5:</b> Seed-Regionen, IPS_R .....	37
<b>Abb. 6:</b> PD-HHU: Gruppenvergleich VBM, HC > PD.....	38
<b>Abb. 7:</b> PD-HHU: Korrelation Alter VBM, ACC_L.....	39
<b>Abb. 8:</b> PD-HHU: Korrelation Alter VBM, IPL_L.....	39
<b>Abb. 9:</b> PD-HHU: Korrelation Alter VBM, IPS_R .....	40
<b>Abb. 10:</b> PD-HHU: Korrelation MDRS VBM, ACC_L .....	41
<b>Abb. 11:</b> PD-HHU: Korrelation MoCa VBM, ACC_L .....	42
<b>Abb. 12:</b> PD-HHU: Korrelation Krankheitsdauer VBM, ACC_L .....	43
<b>Abb. 13:</b> PD-HHU: Korrelation Krankheitsdauer VBM, IPL_L.....	44
<b>Abb. 14:</b> PD-HHU: Korrelation Krankheitsdauer VBM, IPS_R .....	45
<b>Abb. 15:</b> 1000BRAINS: Korrelation Alter VBM, ACC_L.....	46
<b>Abb. 16:</b> 1000BRAINS: Korrelation Alter VBM, IPL_L .....	47
<b>Abb. 17:</b> 1000BRAINS: Korrelation Alter VBM, IPS_R.....	48
<b>Abb. 18:</b> PD-HHU: Gruppenvergleich CT, HC>PD .....	49
<b>Abb. 19:</b> PD-HHU: Korrelation Alter CT, ACC_L .....	50
<b>Abb. 20:</b> PD-HHU: Korrelation Alter CT, IPL_L .....	51
<b>Abb. 21:</b> PD-HHU: Korrelation MoCa CT, ACC_L .....	52
<b>Abb. 22:</b> PD-HHU: Korrelation Krankheitsdauer CT, IPL_L .....	53
<b>Abb. 23:</b> PD-HHU: Korrelation Krankheitsdauer CT, IPS_R .....	54
<b>Abb. 24:</b> 1000BRAINS: Korrelation Alter CT, IPL_.....	55
<b>Abb. 25:</b> 1000BRAINS: Korrelation Alter CT, IPS_R.....	55



# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Cut Off Werte MoCA Score .....	16
<b>Tabelle 2:</b> Cut-Off Werte MDRS Score .....	17
<b>Tabelle 3:</b> Demographische Daten .....	24
<b>Tabelle 4:</b> Übersicht aller eingeschlossenen VBM Studien.....	30

## Abkürzungsverzeichnis

ACC_L	<i>left anterior cingulate cortex</i> linker anteriorer cingulärer Kortex
ALE	<i>activation likelihood estimation</i> Schätzung der Aktivierungswahrscheinlichkeit
CBD	<i>Corticobasal Degeneration</i> Kortikobasale Degeneration
cFWE	<i>corrected for familywise error</i> korrigiert für Familienfehler
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CSF	cerbrospinale Flüssigkeit
CT	<i>cortical thickness</i> Kortikale Dicke
DAN	dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk
DAT-SPECT	Dopamin-Transporter Einzelphotonen- Emissionscomputertomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMN	<i>default mode network</i>
DLB	<i>Dementia with Lewy Bodies</i> Demenz mit Lewy Körperchen
DPD	<i>Parkinson's Disease with depression</i> Parkinson mit Depression
ES-SMD	<i>effect size SMD</i>
FDG-PET	Fluordesoxyglucose Positronen- emissionstomographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
rsfMRT	<i>resting state</i> funktionelle Magnetresonanztomographie
FWHM	<i>full width at half maximum</i>
GI	Gastro-Intestinal
GM	<i>grey matter</i>

	graue Substanz
GLM	Generelles lineares Model
HC	<i>healthy controls</i> gesunde Kontrollen
ICD-10	<i>International Classification of Disease</i> International Klassifikation der Krankheiten
iPS	idiopathisches Parkinson Syndrom
IPL_L	<i>left inferior parietal lobule</i> linker Lobulus parietalis inferior
IPS_R	<i>right intraparietal sulcus</i> rechter intraparietaler Sulcus
iPD	<i>idiopathic Parkinson Disease</i> ideopathisches Parkinson Syndrom
MA	<i>modelled activation</i> modellierte Aktivität
MANOVA	Multivariaten Varianzanalyse
MAO	Monoaminoxidase
MDS	<i>Movement Disorder Society</i> Gesellschaft für Bewegungsstörungen
MDRS	<i>Mattis Dementia Rating Scale</i>
MKDA	<i>multi-level kernel density</i>
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i> Neurologisches Institute von Montreal
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MPRAGE	<i>three-dimensional magnetization prepared rapid gradient-echo</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multiple System Atrophie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMS	nicht-motorische Symptome
L-Dopa	Levodopa

PD	<i>Parkinson's Disease</i> Morbus Parkinson
PDD	<i>Parkinson's Disease with dementia</i> Morbus Parkinson mit Demenz
PD-CI	<i>Parkinson's Disease with cognitive impairment</i> Morbus Parkinson mit kognitiver Beeinträchtigung <i>Parkinson's Disease with mild CI</i>
PD-MCI	Morbus Parkinson mit milder kognitiver Beeinträchtigung
PDND	<i>Parkinson's Disease no dementia</i> Morbus Parkinson ohne Demenz
PD-VH	<i>Parkinson's Disease with visual hallucination</i> Morbus Parkinson mit visuellen Halluzinationen
PSP	<i>progressive supranuclear palsy</i> progressive supranukleäre Blickparese
ROI	<i>region of interest</i> Region von Interesse
ROS	<i>reactive oxygen species</i> reactive Sauerstoffspezies
SMD	<i>signed differential mapping</i>
SNpc	Substantia Nigra pars compacta
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
VBM	<i>voxel based morphometry</i> Voxelbasierte Morphometrie
WM	white matter weiße Substanz
ZNS	zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Morbus Parkinson

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (iPS), auch als Morbus Parkinson bezeichnet, ist eine chronische neurodegenerative Erkrankung, die mit Bewegungsstörungen einhergeht (Hayes et al., 2019). Erstmals von James Parkinson 1817 in „*An Essay on the Shaking Palsy*“ beschrieben, trägt die Erkrankung heute seinen Namen (Parkinson et al., 2002). Die pathophysiologische Grundlage des idiopathischen Parkinson-Syndroms bildet der Untergang von dopaminergen Neuronen, vorwiegend in der Substantia nigra pars compacta (SNpc) (Dickson et al., 2018; Falkenburger et al., 2016). Zu den Kardinalsymptomen des M. Parkinson gehören Rigor, Tremor, Akinese und posturale Instabilität (Rose et al., 2016; Xia et al., 2012). Neben diesen Hauptsymptomen kommt es im Verlauf der Erkrankung aber auch zunehmend zu vegetativen Störungen sowie zu einer Vielzahl von kognitiven Beeinträchtigungen (Homayoun et al., 2018; Sauerbier et al., 2016).

### 1.1.1 Epidemiologie

Morbus Parkinson ist, nach Morbus Alzheimer, die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung in der westlichen Welt (Cacabelos et al., 2017). Morbus Parkinson ist eine Erkrankung, die üblicherweise erst im späten Erwachsenenalter auftritt. Dabei nimmt die Prävalenz mit zunehmendem Alter deutlich zu. Leiden in einem Alter von über 40 Jahren 41 Menschen aus 100.000 an Morbus Parkinson, so sind es in einem Alter von über 80 Jahren schon 1.900 aus 100.000 Erkrankte (Cacabelos et al., 2017). Hinsichtlich der Inzidenz und Prävalenz lassen sich Unterschiede innerhalb ethnischer Gruppen finden. Beispielsweise scheint die kaukasische und hispanische Population in den USA häufiger betroffen zu sein als die afro-amerikanische und asiatische Population (Wright Willis et al., 2010). Die weltweite Prävalenz von Morbus Parkinson insgesamt hat sich in den letzten 26 Jahren mehr als verdoppelt. Waren es 1990 noch 2,5 Millionen Erkrankte, sind es 2016 bereits 6,1 Millionen gewesen (Rocca et al., 2018). Es wird vermutet, dass diese Entwicklung teilweise auch auf die gestiegene Lebenserwartung und die alternde Bevölkerung zurückzuführen ist ("Global,

regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015," 2017; Rocca et al., 2018). Auch wenn steigende Inzidenz-Raten bisweilen nur vereinzelt in westlichen Ländern beobachtet wurden, belegen die zuvor aufgeführten Ergebnisse der „Global Burden of Disease“- Studie ("Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015," 2017) die enorme sozio-ökonomische Relevanz dieser chronischen Erkrankung (Isotalo et al., 2017; Savica et al., 2016; von Campenhausen et al., 2005). Besonders die Tatsache, dass bis zum jetzigen Zeitpunkt keinerlei kurative Therapie des Morbus Parkinson bekannt ist, macht eingehende Forschung an dieser weit verbreiteten Erkrankung unabdingbar (Ghatak et al., 2018; Homayoun et al., 2018).

### 1.1.2 Definition und Ätiologie

Morbus Parkinson gehört zu der Gruppe der Parkinson-Syndrome. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (Eggert et al., 2008), können Parkinson-Syndrome in vier Gruppen klassifiziert werden:

- (1) idiopathisches Parkinson-Syndrom oder Morbus Parkinson (75% aller Parkinson Syndrome)
- (2) familiäres (genetisches) Parkinson-Syndrom
- (3) atypisches Parkinson-Syndrom
- (4) sekundäres oder symptomatisches Parkinson-Syndrom

Die Ätiologie der einzelnen Subgruppen ist sehr unterschiedlich. So liegen beispielsweise den sekundären Parkinson-Syndromen klar definierte und ermittelbare Auslöser zu Grunde (Gerlach et al., 2001), z. B. eine Entzündung, eine metabolische Störung wie Morbus Wilson (Harris et al., 2003), traumatische Ursachen (Adams et al., 2018), bestimmte Medikamente oder Toxine wie z. B. aus Pflanzenschutzmitteln (Fleming et al., 1994; Gorell et al., 1998). In Bezug auf medikamentös ausgelöste Parkinson-Syndrome (Parkinsonoid) sind vor allem Neuroleptika zu nennen, die durch ihre hemmende Wirkung an Dopamin-Rezeptoren eine ähnliche Symptomatik hervorrufen können wie ein idiopathisches Parkinson-Syndrom (Stroup et al., 2018). Ein weiteres bekanntes Beispiel ist die Substanz 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), welche bei Menschen und Versuchstieren ein Parkinson-

Syndrom hervorrufen kann und in der Forschung häufig zu diesem Zwecke im Maus-Modell eingesetzt wird (Wang et al., 2018).

Neben den sekundären Parkinson-Syndromen gibt es auch dem Morbus Parkinson klinisch ähnelnde Syndrome, die im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen entstehen. Diese werden unter dem Begriff „atypische Parkinson-Syndrome“ zusammengefasst. Hierzu zählt die Multi-System-Atrophie (*Multiple System Atrophy*, MSA), die progressive supranukleäre Blickparese (*Progressive Supranuclear Palsy*, PSP) und die kortikobasale Degeneration (*Corticobasal Degeneration*, CBD). Dem idiopathischen sowie dem atypischen Parkinson-Syndrom liegt eine histopathologische Gemeinsamkeit zu Grunde. Im Gehirn der Erkrankten finden sich in post-mortem Untersuchungen strukturelle Veränderungen in Form einer Aggregatbildung, bestehend aus unphysiologisch gefalteten Proteinen. Bei der MSA und dem iPS sowie der Lewy-Körperchen Demenz (*Dementia with Lewy bodies*, DLB), welche im Rahmen eines iPS auftreten kann, lassen sich diese Veränderungen in demselben Protein, dem alpha-Synuklein, nachweisen. Aus diesem Grund werden diese Erkrankungen auch unter dem Begriff der „Synukleinopathien“ zusammengefasst (Spillantini et al., 2000). Bei dem alpha-Synuklein handelt es sich um ein kleines prävesikales Protein, welches unter anderem die Dopamin-Ausschüttung reguliert (Burre et al., 2015). Morphologisches Korrelat dieser Aggregate aus fehlgefalteten alpha-Synuklein-Proteinen sind die sogenannten Lewy-Körperchen (Sanford et al., 2018). Auch bei der CBD und der PSP findet sich eine pathologische Aggregatbildung, in diesem Fall aber in Form von Tau-Proteinen, man spricht daher von Tauopathien (Braak et al., 2008). Tau-Proteine sind am korrekten Zusammenbau der Mikrotubuli (Bestandteile des Zytoskeletts) beteiligt und spielen daher eine große Rolle für die Stabilität von Nervenzellen (Arendt et al., 2016). Kommt es zu einer Fehlfunktion dieser Proteine, z. B. in Form von Aggregation (Alzheimer-Fibrillen), können neurodegenerative Erkrankungen die Folge sein (Arendt et al., 2016; Kovacs et al., 2017). Der zugrunde liegende pathophysiologische Prozess ist noch immer nicht vollständig aufgeklärt und Bestandteil aktueller Forschung. Synukleinopathien und Tauopathien beruhen beide auf einer Fehlfunktion bestimmter Proteine und obwohl ihr Vorkommen typisch für bestimmte Erkrankungen zu sein scheint, ist auch das Vorliegen beider Pathologien gleichzeitig beschrieben worden (Moussaud et al., 2014; Outeiro et al., 2019). Es gibt Hinweise darauf, dass sowohl in vitro also auch in vivo eine Interaktion zwischen alpha-Synuklein und Tau-Proteinen besteht, und das Zusammenspiel beider Proteine sogar zu einer Aggravation der Neurodegeneration führt (Moussaud et al., 2014). Neben dem atypischen Parkinson-Syndrom gibt es auch die seltene Form des familiären, hereditären Parkinson-Syndroms. Hierbei

wurden Mutationen in Genen nachgewiesen, die unter anderem für das alpha-Synuklein kodieren (Lunati et al., 2018).

Die Erforschung all jener hier erwähnten Parkinson-Syndrome (sekundär, atypisch, hereditär) bietet teils eine klare Antwort oder zumindest Hinweise, auf die Frage nach der Krankheitsätiologie, wohingegen die Ursache der häufigsten Subgruppe, dem sporadisch auftretenden iPS, noch immer weitgehend ungeklärt ist. Es wird vermutet, dass die Ursache der Erkrankung multifaktorieller Genese ist. Zum einen scheinen aus epidemiologischer Sicht genetische Faktoren eine Rolle zu spielen. Diese These könnte erklären, warum es Unterschiede in der Inzidenz und Prävalenz des iPS zwischen der kaukasischen und hispanischen Bevölkerung der USA auf der einen Seite und der afro-amerikanischen und asiatischen Population auf der anderen Seite gibt (Wright Willis et al., 2010). Zum anderen ist auch ein starker Zusammenhang mit dem Auftreten der Parkinson Erkrankung und der Exposition zu bestimmten Umweltgiften bekannt (Pan-Montojo et al., 2014). Auch wenn der genaue Auslöser der Erkrankung weiterhin unbekannt bleibt, so konnten auf molekularer Ebene einige Modelle entwickelt werden, die den Pathomechanismus der Erkrankung erklären können. Dazu zählt: Inflammation, oxidativer Stress sowie mitochondriale Fehlfunktion (Poewe et al., 2017; Ryan et al., 2015; A. M. Smith et al., 2018). All diese Prozesse führen zu einem Untergang von dopaminergen Neuronen vorwiegend in der SNpc, aber auch in anderen, von Dopaminwirkung abhängigen, Arealen des zentralen Nervensystems (ZNS) (Longhena et al., 2018). Die Produktion von reaktiven Sauerstoff-Spezies (ROS) findet bei einer Vielzahl von Prozessen statt, unter anderem beim Stoffwechsel des Dopamins selbst, bei einer Fehlfunktion der Mitochondrien, durch Entzündung, durch Wechselwirkungen mit Eisen oder Kalzium und auch durch physiologische Alterungsprozesse. Alpha-Synuklein und andere, mit Parkinson in Verbindung stehende Proteine, begünstigen diesen Prozess und können so für eine Exazerbation der ROS-Synthese und daraus resultierendem oxidativen Stress und Untergang der Dopamin produzierenden Zellen führen (Dias et al., 2013).

Eine mögliche Kausalkette für die Ätiologie des Morbus Parkinson liefert die Hypothese von Braak (2003). Demnach soll ein bisher nicht bekanntes Virus oder Bakterium aus dem Gastro-Intestinal (GI) -Trakt für die Entstehung des iPS verantwortlich sein. Später wurde dieses erste Modell ausgeweitet zur „Dual Hit“- Hypothese, nach der es zwei Ursprungsorte für die Erkrankung geben soll, nämlich die Neurone der Nasenhöhle und zum anderen die Neurone des GI-Traktes (Hawkes et al., 2007). Dieses Modell ist heute unter dem Namen „Braak-Hypothese“ bekannt. Ausgehend von diesen beiden Ursprungsorten soll sich die Erkrankung dem Tractus olfactorius und dem Nervus vagus folgend auf das ZNS ausbreiten. Die Tatsache, dass Beschwerden im Bereich des GI-Traktes und der Verlust des Geruchssinnes als häufige



Symptome des iPS gelten, unterstützen diese These (Doty et al., 2012; Fasano et al., 2015). Auch histopathologisch konnte das Vorhandensein von Lewy-Körperchen sowohl im olfaktorischen System als auch im enterischen Nervensystem gesichert werden (Hubbard et al., 2007; Wakabayashi et al., 1988). Trotz vieler Belege für die Braak-Hypothese scheint dieses Konzept lange nicht auf alle Patienten anwendbar zu sein (Kalaitzakis et al., 2009). Außerdem scheint die Ausprägung von Lewy-Körperchen Pathologie im Gehirn und die Stärke der Symptomatik nicht in einem ausreichenden Maße zu korrelieren. So zeigen beispielsweise nur 45% der Patienten mit ausgeprägter Lewy-Körperchen Pathologie auch eine Demenz oder motorische Symptome (Parkkinen et al., 2008). In einer anderen retrospektiven Studie war nur bei rund 30% der Patienten mit alpha-Synuklein im ZNS (post-mortem) eine neurodegenerative Erkrankung zu Lebzeiten klinisch diagnostiziert worden (Parkkinen et al., 2005). Dem zufolge scheint das reine morphologische Korrelat der Erkrankung nicht hinreichend auch den Krankheitsprogress und die Symptomatik zu erklären.

### 1.1.3 Diagnostik und Symptomatik

Im folgenden Text wird aus Gründen der Übersichtlichkeit und Relevanz für diese Arbeit nur auf die Symptomatik des iPS eingegangen und auf differentialdiagnostische Besonderheiten in Bezug auf die atypischen Parkinson-Syndrome bewusst verzichtet.

Die Diagnose des Morbus Parkinson wird auch heute noch in der Hauptsache klinisch gestellt. Zu den motorischen Kardinalsymptomen zählen:

- (1) Akinese
- (2) Rigor
- (3) Tremor
- (4) posturale Instabilität

(Gelb et al., 1999; Tolosa et al., 2006)

Im Verlauf der Erkrankung fallen häufig auch Mikrographie, Hypomimie, Dysarthrophonie, Hypophonie sowie Dysphagie und eine verminderte Prosodie auf (Jankovic et al., 2008; Kulkarni et al., 2013). Aber auch nichtmotorische Symptome sind häufig und können in Form von vegetativen Störungen wie Obstipation, Harndrangstörungen, orthostatischer Hypotension, Schweißausbrüchen und sexueller Dysfunktion auftreten (Jankovic et al., 2008).

Ebenso finden sich sensorische Symptome wie Anosmie und Parästhesien. Häufig berichten Patienten zudem von Schlafstörungen, insbesondere von REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, welche auch als ein früher Biomarker der Erkrankung gelten (Kempfner et al., 2013). Im langjährigen Verlauf der Erkrankung treten zudem häufig psychomotorische Verlangsamung, Depression und kognitive Defizite bis hin zur demenziellen Entwicklung auf (Claassen et al., 2018; Jankovic et al., 2008).

Gemäß der S3 Leitlinie der DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016) darf die Diagnose eines iPS gestellt werden, wenn das Hauptsymptom der Akinese/Bradykinese mit mindestens einem der drei Nebenkriterien (Ruhetremor von 4-6 Hz, muskulärer Rigor, posturale Instabilität) gegeben ist. Als weitere unterstützende Kriterien werden unter anderem ein asymmetrischer Krankheitsbeginn, das Ansprechen auf eine Therapie mit Levodopa und eine langsame Progredienz der Erkrankung über mehr als 10 Jahre hin angegeben. Als zusätzliche (Differential-) Diagnostik stehen für bestimmte Fälle apparative Verfahren wie etwa die Magnetresonanztomographie (MRT), die Dopamin-Transporter Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (DAT-SPECT), Transkranielle Sonographie und die Fluordesoxyglucose Positronenemissionstomographie (FDG-PET) zur Verfügung.

Der DGN Leitlinie entsprechend kann das iPS weiterhin in drei verschiedene Subtypen unterteilt werden, welche sich jeweils nach der klinischen Verlaufsform richten:

- (1) akinetisch rigider Typ
- (2) Äquivalenz-Typ (ausgewogenes Verhältnis von Rigor, Tremor und Akinese)
- (3) Tremordominanz -Typ

#### 1.1.4 Therapie

Die Therapie des Morbus Parkinson zielt vor allem auf den Erhalt der Selbstständigkeit des Patienten und/oder die Verbesserung der Lebensqualität, sowie die Verhinderung/Verminderung von Pflegebedürftigkeit. Eine kurative Therapie für die Erkrankung ist bis heute nicht möglich (Homayoun et al., 2018). Aus diesem Grund erfolgt eine symptomatische, medikamentöse Behandlung vorzugsweise mit Dopamin in Form von Levodopa. Levodopa (L-Dopa) gilt als das potenteste und auch gleichzeitig sicherste Medikament für die Behandlung des Morbus Parkinson (Ferreira et al., 2013; Reichmann et al., 2015). Um periphere Nebenwirkungen des Levodopas zu minimieren wird das Medikament meist in Kombination mit einem Dopamin Decarboxylase-Hemmer verabreicht

(Muller-Rebstein et al., 2017). Die Problematik bei der langfristigen Behandlung mit L-Dopa ist die nach einer Zeit einsetzende Wirkungsfluktuation mit einem immer kleiner werdenden therapeutischen Fenster (Obeso et al., 2000). Weitere ergänzende Therapieoptionen bieten Dopaminagonisten, Monoaminoxidase (MAO) B-Hemmer, Catechol-O-Methyltransferase (COMT) -Inhibitoren, N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) -Antagonisten und/ oder Anticholinergika (Muller-Rebstein et al., 2017). Eine weitere Möglichkeit der Behandlung von Bewegungsstörungen im Rahmen eines Morbus Parkinson bietet die tiefe Hirnstimulation. Dieses neurochirurgisch interventionelle Verfahren setzt auf eine gezielte Stimulation bestimmter Basalganglien-Kerne mittels implantierter Elektroden. Die Stärke der Stimulation kann dabei postoperativ eingestellt und bei Bedarf verändert werden (Okun et al., 2012). Alle aufgeführten Medikamente und auch die tiefe Hirnstimulation haben ihren Wirkungsansatz in der Optimierung und Wiederherstellung vornehmlich des dopaminergen Transmittergleichgewichtes, und erzielen dadurch auch ihre Hauptwirkung in der Linderung von Dopamin abhängigen motorischen Symptomen (Akinese, Rigor, Tremor) (Titova et al., 2017). Als mögliche Stimulationsorte im Gehirn können hierfür der Nucleus subthalamicus oder der Globus pallidus internus gewählt werden (Hilker et al., 2009). Für die Behandlung der nicht-motorischen Symptome (NMS) gibt es bisweilen kaum therapeutische Optionen, denn sie sprechen nur teilweise auf eine dopaminerge Behandlung an (Goetz et al., 2005; Schaeffer et al., 2017). Gerade die NMS bringen allerdings, vor allem im langjährigen Verlauf der Erkrankung, einen erheblichen Einschnitt der Lebensqualität mit sich (Schapira et al., 2017).

## 1.2 Morbus Parkinson und Alterung

Der natürliche Alterungsprozess und die Entstehung sowie der Verlauf des Morbus Parkinson stehen in einem engen Verhältnis zueinander. Wie die epidemiologischen Daten belegen, steigt die Inzidenz des Morbus Parkinson mit dem Alter rapide an (Hirsch et al., 2016) (Vgl. Kap. 1.1.1). Außerdem geben verschiedene Studien Hinweise darauf, dass das Erkrankungsalter bei Erstdiagnose ein ausschlaggebender Prädiktor für den Krankheitsverlauf und den motorischen Abbau der Patienten zum einen (Alves et al., 2005; Levy et al., 2005) und zum anderen auch Risikofaktor für einen schwerwiegenderen kognitiven Verfall zu sein scheint (Aarsland et al., 2001; Hobson et al., 2004; Hughes et al., 2000). Patienten mit einem frühen Erkrankungsbeginn (45-50 Jahre) entwickeln zumeist einen Tremordominanz-Typ mit langsamem Progress und einer frühen Entwicklung von L-Dopa abhängigen Dyskinesien. Bei

einem späten Erkrankungszeitpunkt (70 Jahre und älter) ist die Krankheit geprägt von Gangunsicherheit und posturaler Instabilität, schwereren motorischen Einschränkungen mit einem guten und länger anhaltenden Ansprechen auf L-Dopa, aber einem schnelleren und rapideren Krankheitsverlauf im Vergleich zu Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn (Jankovic et al., 2001; Pagano et al. 2016; H. Tang et al., 2016).

Alle diese Zusammenhänge lassen vermuten, dass Alterungsprozesse im Gehirn einen entscheidenden Einfluss auf die Erkrankung und deren Verlauf nehmen. Einen Ansatz, dieses Phänomen zu erklären, liefert derzeit die Gerowissenschaft. Die Gerowissenschaft ist ein noch sehr junges interdisziplinäres Forschungsfeld, welches 2012 vom „National Institute of Aging“ (NIH) in Bethesda, USA begründet wurde (Sierra et al., 2017). Es beschäftigt sich mit der Frage, welcher Zusammenhang zwischen physiologischer Alterung und neurodegenerativen Erkrankungen (z. B. Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson) sowie geriatrischen Syndromen (z. B. Sarkopenie, Frailty-Syndrom) besteht. Der Grundgedanke ist es, neurodegenerative Erkrankungen und geriatrische Syndrome als eine Art beschleunigten Alterungsprozess („*accelerated aging*“) zu verstehen (Franceschi et al., 2018). Diese Annahme basiert auf der Erkenntnis, dass sowohl der natürliche Alterungsprozess als auch eine Vielzahl an neurodegenerativen Erkrankungen und geriatrischen Syndromen denselben basalen molekularen Mechanismen unterliegen. Diese Mechanismen sind u.a. Inflammation, Reaktion auf Stress, Proteostase (z. B. fehlerhafte Proteinfaltung) und verschiedene epigenetische Faktoren (Franceschi et al., 2018). Viele dieser Mechanismen stehen auch für die Entstehung und Entwicklung des Morbus Parkinson in der Diskussion (Vgl. Kap. 1.1.2). Den Zusammenhang zwischen natürlichem Alterungsprozess und Morbus Parkinson auf verschiedenen Ebenen näher zu beleuchten, könnte weitere wichtige Erkenntnisse liefern und dabei helfen, die Erkrankung besser zu verstehen. Die Hypothese des „*accelerated aging*“ bietet hier einen möglichen Ansatzpunkt.

### 1.3 Kortikale Manifestationen des Morbus Parkinson

Es ist bekannt, dass viele der NMS im Rahmen des Morbus Parkinson ihren Ursprung in der Großhirnrinde haben (Schapira et al., 2017) und mit einer kortikalen Atrophie in bestimmten Regionen einhergehen. So korrelieren Halluzinationen im Rahmen der Parkinson Erkrankung mit einer Reduktion der grauen Substanz im Lobus occipitalis (Ramirez-Ruiz et al., 2007) und Depressionen lassen sich u.a. frontalen und temporalen Regionen zuordnen (Chagas et al., 2017; Hanganu et al., 2017). Frühe kognitive Beeinträchtigung und schließlich demenzielle

Entwicklung korrelieren mit lokalen Atrophien im Lobus frontalis, parietalis, temporalis und occipitalis bei Parkinson Patienten (Mak et al., 2014; Pereira et al., 2014). Dies macht deutlich, dass kortikale Manifestationen im Verlauf der Erkrankung eine wichtige Rolle spielen. NMS tragen nicht nur wesentlich zur Beeinträchtigung der Lebensqualität bei (Visser et al., 2008), sie werden vom Patienten mitunter auch als belastender als die motorischen Einschränkungen der Erkrankungen wahrgenommen (Marinus et al., 2018). Dies ist unter anderem dadurch zu erklären, dass es, anders als bei den Motor-Symptomen, für NMS bisher kaum Therapieoptionen gibt (Sauerbier et al., 2017). Weiterhin gelten einige NMS wie beispielsweise Depressionen in Parkinsonpatienten als unterdiagnostiziert (Goodarzi et al., 2016), obwohl sie zu den häufigsten Komorbiditäten des Morbus Parkinson zählen (Schrag et al., 2017). Aufgrund des wachsenden Verständnisses über die Bedeutsamkeit kortikaler Manifestationen bei Parkinsonpatienten wurden einige Studien durchgeführt, welche häufig von Atrophie betroffene kortikale Regionen in Parkinsonpatienten untersuchten. In Hinblick auf ein für die Erkrankung typisches Muster dieser kortikalen Atrophie zeigten hierbei jedoch verschiedene Studien stark heterogene Resultate. Zum Beispiel berichtet Mak et al. (2014) von einer reduzierten Dichte der grauen Substanz in der linken Inselrinde sowie in links frontalen, und links medialen temporalen Arealen, wohingegen Song et al. (2011) von verringertem Volumen im rechten Gyrus frontalis medius berichtet. Beide Autoren untersuchten den Unterschied zwischen Parkinsonpatienten und einer gesunden Kontrollgruppe. Dem entgegen berichtet Chen et al. (2019) von einer erheblichen geringeren grauen Substanz im bilateralen Cerebellum von Parkinsonpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Daneben sind auch beidseitig Atrophie-Areale im Lobus frontalis, temporalis, parietalis und occipitalis in Parkinson Patienten gezeigt worden. Etwas differenzierter berichtet Gao et al. (2017) von Atrophie hauptsächlich im präfrontalen Kortex, in limbischen und, in Übereinstimmung mit Mak et al. (2014), links temporalen Arealen. Betrachtet man diese unterschiedlichen Resultate der verschiedenen Studien, so scheint es als wären einzelne Publikationen nicht aussagekräftig genug, um eine generelle Aussage über die tatsächliche Verteilung von kortikalen Atrophie-Mustern bei Parkinsonpatienten zu treffen. Vielerlei Umstände können dazu führen, dass die Allgemeingültigkeit von Ergebnissen, die aus verschiedenen Studien stammen, mangelhaft ist. Zum einen führen zu kleine und stark selektionierte Studienpopulationen dazu, dass sich die statistische Aussagekraft und Generalisierbarkeit von Ergebnissen verringert und die Fehlerwahrscheinlichkeit größer wird. Zum anderen können den einzelnen Studien auch unterschiedliche Prozess-Algorithmen in der Datenverarbeitung und unterschiedliche statistische Testungen zu Grunde liegen (Cigdem

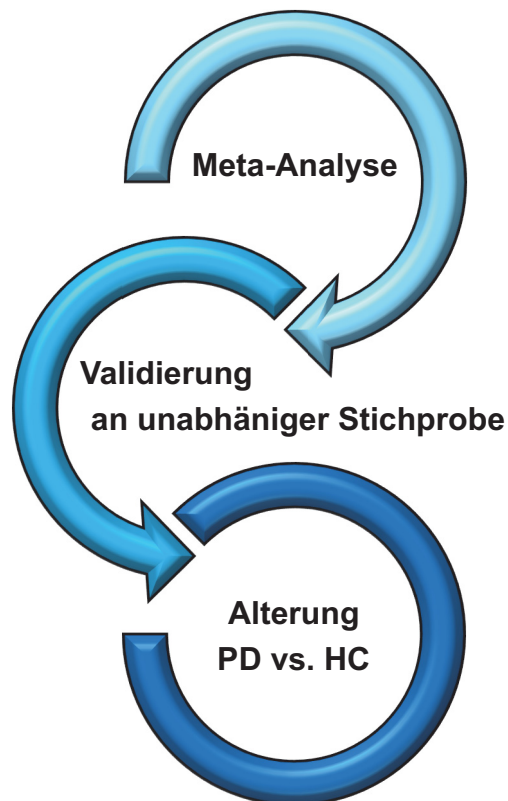
et al., 2018; Lorca-Puls et al., 2018; Nord et al., 2017). Eine Möglichkeit, diese Fehlerquellen zu reduzieren ist es, eine systematische Meta-Analyse durchzuführen (Eickhoff et al., 2013). Insbesondere in Hinblick auf die Beziehung zwischen kortikalen Manifestationen des Morbus Parkinson und natürlichen Alterungsprozessen sind bisher wenige Studien bekannt. Einige geben aber einen Hinweis darauf, dass Alter das Ausmaß kortikaler Atrophie in Parkinsonpatienten beeinflusst. So konnte Bouchard et al. (2008) altersabhängige Atrophie im Hippocampus und im Bereich der Amygdala zeigen. Schneider et al. (2017) berichtet, dass Parkinsonpatienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung, im Vergleich zu denjenigen ohne kognitive Beeinträchtigung, einen altersabhängigen Volumenverlust im Hippocampus zeigen.

#### 1.4 Zielsetzung und Aufbau der Arbeit

Wie eingangs bereits erörtert wurde, bestehen viele Parallelen zwischen physiologischen Alterungsprozessen im Gehirn und den zugrundeliegenden Pathomechanismen des iPS. Kortikale Manifestationsmuster scheinen bei Parkinsonpatienten zumeist diffus verteilt und tragen doch in Form von NMS wesentlich zum Krankheitsgeschehen und Ausmaß des subjektiven Krankheitsempfindens des Patienten bei. Alterung scheint hierbei als eine wichtige Stellschraube zu fungieren. Es liegt die Vermutung nahe, dass der natürliche Alterungsprozess und die krankheitstypischen Veränderungen an kortikalen Gehirnstrukturen gemäß der „*accelerated-aging*“ Hypothese miteinander interagieren. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag sowohl auf dem Gebiet der Alterungs- bzw. Gerowissenschaft als auch auf dem Feld der Parkinson-Forschung leisten, indem sie untersucht, in welchem Zusammenhang kortikale Atrophien im Zuge der Parkinson Erkrankung mit den normalen Alterungsprozessen stehen.

Im Folgenden soll untersucht werden, welche kortikalen Areale am häufigsten und konsistent bei Parkinsonpatienten, im Vergleich zu Gesunden, von atrophischen Volumenänderungen betroffen sind. Zu diesem Zweck wird eine systematische und großangelegte Meta-Analyse angefertigt, die auf 43 volumetrischen Studien auf MRT-Daten basiert. Um die Ergebnisse der Meta-Analyse zu validieren werden sie an einem unabhängigen Patientenkollektiv aus dem Universitätsklinikum Düsseldorf überprüft. Hierbei wird untersucht, ob sich das anhand von MRT-Bildgebung bestimmte Volumen der grauen Substanz und die kortikale Dicke in den durch die Meta-Analyse identifizierten kortikalen Arealen im Gehirn zwischen Parkinsonpatienten und gesunden Kontrollen unterscheiden. Um den Zusammenhang

zwischen natürlicher Alterung und Morbus Parkinson zu untersuchen, werden zusätzlich Daten einer großen alterungsorientierten Kohortenstudie (1000BRAINS) genutzt (Vgl. Abb.1). Ziel ist es, altersbezogene von krankheitsbezogenen Ursachen für kortikale Atrophie bei Parkinsonpatienten abzugrenzen sowie zu untersuchen, inwiefern die identifizierten Regionen zu den nicht-motorischen Symptomen des Morbus Parkinson beitragen.



**Abb. 1:** Aufbau der Arbeit, eine schematische Übersicht. PD = *Parkinson's Disease*; HC = *Healthy Controls*

## 2 Methodische Grundlagen

### 2.1 Koordinaten-basierte Meta-Analyse

Eine Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, welches die Ergebnisse von mehreren einzelnen unabhängigen Studien zusammenfasst. Eine Meta-Analyse kann dadurch eine viel robustere Aussage treffen als eine Einzelstudie und die Allgemeingültigkeit der Resultate ist entsprechend höher (Trikalinos et al., 2008).

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Koordinaten-basierte Meta-Analyse durchgeführt, welches ein häufig genutztes Verfahren zur Abstraktion von Studienergebnissen in der Hirnforschung darstellt (Muller et al., 2018; Samartsidis et al., 2017). Hierbei können Ergebnisse verschiedener volumetrischer oder fMRT-Studien ausgewertet und miteinander verglichen werden (Tench et al., 2017). Die in den Studien berichteten Ergebnisse, also z. B. signifikante Volumenminderungen oder Aktivierungsfoci, werden in Form von x, y, z Koordinaten im dreidimensionalen Raum angegeben. Diese Koordinaten beruhen auf einem einheitlichen Koordinatensystem, welches es ermöglicht die Topografie jedes Gehirns, ähnlich wie bei einer Landkarte, einheitlich zu erfassen und so die Lokalisation bestimmter Areale möglichst genau zu beschreiben. Zu den häufigsten genutzten Koordinaten-Systemen zählen das Talairach- (Talairach et al., 1988) und das *Montreal Neurological Institute* (MNI) Koordinaten-System (Laird et al., 2010; Lancaster et al., 2007). Im Talairach-System beispielsweise werden die Koordinaten ausgehend von der Verbindungslinie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur berechnet (Chau et al., 2005). Das Koordinaten System beruht auf dem Atlas von Talairach und Tournoux aus dem Jahr 1988 (Talairach et al., 1988). Ein häufiger Kritik-Punkt ist, dass das gesamte Koordinaten-System auf der Untersuchung eines einzelnen post-mortem Gehirns basiert (Chau et al., 2005). Dem entgegen stehen für das MNI-Referenzsystem verschiedene Referenzgehirne (z.B. MNI152, MNI305) auf Grundlage von MRT Daten von über hundert Gehirnen zur Verfügung, und bilden demnach vermutlich eine anatomisch korrektere bzw. generalisierbarere Kartierung des Gehirns ab (Chau et al., 2005; Evans et al., 2012). Da jedes Gehirn individuell ist und zwischen zwei Gehirnen teils erhebliche Unterschiede in den Abmessungen sowie unterschiedliche anatomische Variationen zu beobachten sind, müssen die zu kartierenden MRT-Daten eines individuellen Gehirns zuvor an ein solches Referenzgehirn angepasst werden. Diesen Schritt nennt man Normalisierung (Chau et al., 2005).

Nach Auswertung der Meta-Analyse erhält man anhand der zusammengetragenen Koordinaten jene Bereiche, in denen verschiedene Studien konsistent signifikante Effekte in gleichen oder sehr eng benachbarten Lokalisationen berichten. Diese Bereiche, auch Cluster genannt, deuten auf eine Konvergenz innerhalb der untersuchten Experimente der Studien-Stichprobe hin. Somit weisen Areale, die innerhalb solcher Cluster gelegen sind, auf eine höhere Konsistenz über Studien hinweg und damit eine höhere potentielle Relevanz für die untersuchte Fragestellung hin als Areale, die nur von einzelnen Studien berichtet worden sind (Tench et al., 2017). Um einen statistisch korrekten Zusammenhang zwischen den ermittelten Daten errechnen zu können, existieren verschiedene Algorithmen, z. B. *activation likelihood estimation* (ALE) (Eickhoff et al., 2012), *multi-level kernel density* (MKDA) (Wager et al., 2007), *signed*



*differential mapping* (SDM) (Radua et al., 2010) oder *effect size SDM* (ES-SDM) (Radua et al., 2012). Im Rahmen dieser Meta-Analyse wurde der ALE-Algorithmus verwendet (Vgl. Kap. 3.1.2).

Die größte Hürde einer systematischen Übersichtsarbeit stellt die Heterogenität der betrachteten Einzelstudien dar. Um dieser Herausforderung gerecht zu werden, empfiehlt es sich, auf ein vereinheitlichtes Schema zur Durchführung einer Meta-Analyse zurückzugreifen, welches gleichzeitig die Qualität der erhobenen Daten sichert (Haidich et al., 2010). Als Schlüsselpunkte in der Qualitätssicherung einer Meta-Analyse sind an dieser Stelle zu nennen: Festlegung von Einschlusskriterien vor Studienakquirierung, systematische Suche und eine adäquate Menge eingeschlossener Studien. Die Koordinaten-basierte Meta-Analyse als Teil dieser Arbeit wurde unter der Berücksichtigung der Empfehlung “*Ten simple rules for neuroimaging meta-analysis*” von Muller et al. (2018) durchgeführt.

## 2.2 MRT-basierte Volumetrie und kortikale Dicke

### 2.2.1 Voxel-basierte Morphometrie (VBM)

Sowohl die Koordinaten-basierte Meta-Analyse als auch die volumenbasierte regionale Analyse der hieraus ermittelten konsistenten Regionen basiert auf der Technik der *voxel-basierten Morphometrie* (VBM). VBM ist eine weit verbreitete und häufig genutzte Methode zur quantitativen volumetrischen Erfassung von Hirnstrukturen anhand von MRT Bildgebung (Scarpazza et al., 2016). Um verschiedene Gehirne miteinander vergleichen zu können, müssen zuvor verschiedene Prozessierungsschritte durchlaufen werden. Diese setzen sich zusammen aus: (1) Segmentierung, (2) räumlicher Anpassung an ein Standardgehirn, (3) räumlicher Glättung und (4) statistischer Auswertung (Ashburner et al., 2000, 2001; Nemoto et al., 2017).

Im ersten Schritt, der Segmentierung (1), wird das räumlich angepasste MRT-Bild des Gehirns anhand einer Intensitätsmessung in vier Kategorien eingeteilt: graue Substanz (*grey matter*, GM), weiße Substanz (*white matter*, WM), Liquor (*cerebrospinal fluid*, CSF) und sonstiges. Um zu vermeiden, dass Voxel hierbei womöglich mehrere dieser Komponenten enthalten („Partialvolumeneffekt“) und damit das Ergebnis verfälschen würden, sollten die Bilddaten eine möglichst hohe Auflösung besitzen (Ashburner et al., 2000), wofür sich in der klinischen Routinebildgebung eine Auflösung von 1 bis 1,5 mm große isotropen Voxeln etabliert hat. Bei der räumlichen Anpassung an ein Standardgehirn (2) werden die MRT-Daten des

Probanden auf ein genormtes Standardgehirn übertragen, sodass grobe Größenunterschiede zwischen den individuellen Gehirnen ausgeglichen werden können, ohne aber dabei die individuellen Unterschiede in der Konzentration und Verteilung an Gehirnmasse zu verändern, denn diese soll ja genau durch die VBM Analyse detektiert werden (Ashburner et al., 2000). Im nächsten Schritt werden die Bilddaten einer räumlichen Glättung (3) mit einem Gauß-Filter unterzogen. Diese Gaußsche-Glättung steigert das Signal-zu-Rausch Verhältnis und erhöht die Validität von statistischen Tests (Ashburner et al., 2000). Andererseits kann ein zu groß gewählter Glättungsradius auch zur Verschleierung der anatomischen Variabilität führen, ein besonders kleiner Radius dagegen lässt viel Variabilität zu. Im Idealfall sollte der Glättungswert so gewählt werden, dass er mit dem zu erwartenden regionalen Unterschied zwischen den Gruppen übereinstimmt (Ashburner et al., 2000, 2001). In der statistischen Auswertung (4) der Daten werden nun die einzelnen segmentierten und geglätteten „Karten“ der zu untersuchenden Gehirne miteinander verglichen. Hierzu kann ein Generelles Lineares Modell (*general linear model*, GLM) angewandt werden, um die Regionen der grauen Substanz herauszufiltern, welche einen Konzentrationsunterschied an grauer Substanz aufweisen (Nemoto et al., 2017). Im Rahmen des GLM sind verschiedene Analysearten durchführbar wie z. B. Gruppenvergleiche oder Kovarianz-Analysen (Ashburner et al., 2000). Sollen statt der Konzentration des Hirngewebes Volumenunterschiede untersucht werden, wird zuvor eine sogenannte Modulation angewandt, bei der die Dichtewerte in jedem Voxel anhand der Volumenveränderungen, die durch die räumliche Anpassung erfolgen, skaliert werden (Ashburner et al., 2000).

## 2.2.2 Oberflächenbasierte Analyse

Neben der bereits erläuterten volumenbasierten Analyse der grauen Substanz besteht außerdem die Möglichkeit, strukturelle Unterschiede im Gehirn auch mit oberflächenbasierten Verfahren zu untersuchen. Der menschliche Kortex variiert in seiner Dicke zwischen 1 und 4,5 mm (Zilles et al., 1990). Unterschiedliche Regionen können dabei in ihrer spezifischen Dicke stark variieren. Kenntnis über eine verringerte kortikale Dicke (*cortical thickness*, CT) im Vergleich zu Gesunden können Aufschluss über den Krankheitsverlauf geben (Fischl et al., 2000). Kortikale Ausdünnung wurde bei einer Reihe von Erkrankungen festgestellt, darunter Morbus Alzheimer und andere Demenzen ebenso wie bei Chorea Huntington oder Schizophrenie (Chiappelli et al., 2017; Fjell et al., 2014; Nopoulos et al., 2010; Weston et al., 2016). Aber auch im Zuge der physiologischen Gehirnalterung lassen sich bestimmte

Atrophiemuster und eine Abnahme der kortikalen Dicke beobachten (Fjell et al., 2015; Fjell et al., 2014; McGinnis et al., 2011). Im Rahmen dieser Arbeit wurde neben dem regionalen Volumen mittels der VBM-Technik auch die kortikale Dicke der Fokusregionen untersucht. Hierbei wird mit Hilfe einer bestimmten Software, welche eine genaue Rekonstruktion der anatomischen Gehirnstrukturen ermöglicht, die Strecke zwischen der pialen Oberfläche des Gehirns und dem Beginn des Marklagers am Übergang von grauer zu weißer Substanz gemessen (Vgl. Kap. 3.2.4.1). So ergibt sich die Dicke der kortikalen Oberfläche, welche der grauen Substanz des Kortex entspricht.

## 2.3 Klinische Tests

### 2.3.1 Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

Der *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS) ist der meist genutzte Score für die klinische Einteilung des Morbus Parkinson (Ramaker et al., 2002). Die ursprüngliche Fassung stammt aus den 1980er Jahren und wurde 2001 von der *Movement Disorder Society* (MDS) überarbeitet (MDS-UPDRS) (Fahn et al., 1987; Goetz et al., 2007). Der UPDRS gliedert sich in die Teile I-IV, die jeweils aus verschiedenen Unterkategorien bestehen. Jede Unterkategorie kann mit einer Bewertung von 0-4 (gar nicht ausgeprägt bis schwer ausgeprägt) bewertet werden. Der erste Teil des UPDRS bewertet die kognitiven Funktionen, das Verhalten und die Stimmung. Der zweite Teil testet die Aktivitäten des täglichen Lebens, der dritte die Motorik und der vierte Teil die Komplikationen der Behandlung (Goetz et al., 2007; Ramaker et al., 2002). In dieser Arbeit wurden im weiteren Verlauf nur die Werte des UPDRS III für die klinische Beurteilung der motorischen Funktionen verwendet. Der UPDRS III besteht aus 14 Kriterien (unter anderem Sprache, Rigor und Tremor) und kann mit einem Summenwert zwischen 0 (keine motorischen Einschränkungen) bis 56 (schwere motorische Einschränkungen) bewertet werden (Metman et al., 2004; Rodriguez-Molinero et al., 2017).

### 2.3.2 Montreal Cognitive Assesment (MoCA)

Das *Montreal Cognitive Assesment* (MoCA) ist ein relativ kurzer neuropsychologischer Test, welcher eine hohe Sensitivität und Spezifität für das Erkennen einer milden kognitiven Beeinträchtigung (*mild coginitve impairment*, MCI) besitzt (Nasreddine et al., 2005). Eine

MCI kennzeichnet den Übergang zwischen normalen, dem Alter entsprechenden kognitiven Fähigkeiten und einer Demenz. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Patienten, bei denen eine MCI diagnostiziert wurde, auch ein erhöhtes Risiko besitzen eine demenzielle Erkrankung zu entwickeln (Gauthier et al., 2006; Petersen et al., 1999). Der MoCA Screening Test besitzt eine Sensitivität von 90% für das Erkennen einer MCI (Saczynski et al., 2015). Der MoCA wurde entwickelt da der häufiger für die Demenz Diagnostik eingesetzte *Mini Mental State Examination* (MMSE) Test zu viele Patienten mit einer MCI nicht erkennen kann, also zu unspezifisch für diese mildere Form der kognitiven Beeinträchtigung ist (Nasreddine et al., 2005).

**Tabelle 1** Cut-Off MoCA

24-30	normal
18-23	Milde kognitive Beeinträchtigung
10-17	Milde Demenz
≤ 9	Moderate Demenz

**Tabelle 1:** Cut-Off Werte des MoCA Scores. MoCA = *Montreal Cognitive Assessment*

### 2.3.3 Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)

Der *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS) ist ein relativ ausführlicher neuropsychologischer Test. Er wird benutzt, um den kognitiven Status bei Menschen mit einem Risiko für die Entwicklung einer demenziellen Erkrankung zu erfassen. Der MDRS wurde von der MDS als Standard-Test für die klinische Sicherung sowohl einer MCI als auch einer Demenz bei Patienten mit Morbus Parkinson empfohlen (Dubois et al., 2007; Litvan et al., 2012). Außerdem besitzt der MDRS eine höhere Aussagekraft als der MMSE bei der Beurteilung von Kognition bei Parkinson Patienten (Brown et al., 1999). Der MDRS ist untergliedert in fünf Subgruppen, die jeweils spezifisch die Aufmerksamkeit, die Initiierung bzw. Aufrechterhaltung von Gedankengängen, (Satz-)Konstruktion, Begrifflichkeit, und Merkfähigkeit testen (Sobreira et al., 2008). Es werden Punkte von 0-144 vergeben, wobei bei gesunden Probanden ein Wert von 137-144 Punkten erwartet wird. Dieser ist auch abhängig vom Alter und dem Bildungsstatus. Der optimale Cut-Off für die Diagnose einer Demenz wird von Llebaria et al. (2008) mit ≤ 123 angegeben. Ein Cut-Off Wert von ≤ 135 dagegen, zeigt laut einer Studie von Dubois et al. (2007) am besten das Vorliegen einer generellen kognitiven Beeinträchtigung bei Parkinson Patienten an.

**Tabelle 2** Cut-Off MDRS

137-144	normal
124-136	kognitive Beeinträchtigung
≤ 123	Demenz

**Tabelle 2:** Cut-Off Werte des MDRS Scores. MDRS = *Mattis Dementia Rating Scale*

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Meta-Analyse

#### 3.1.1 Studienauswahl und Datenerhebung

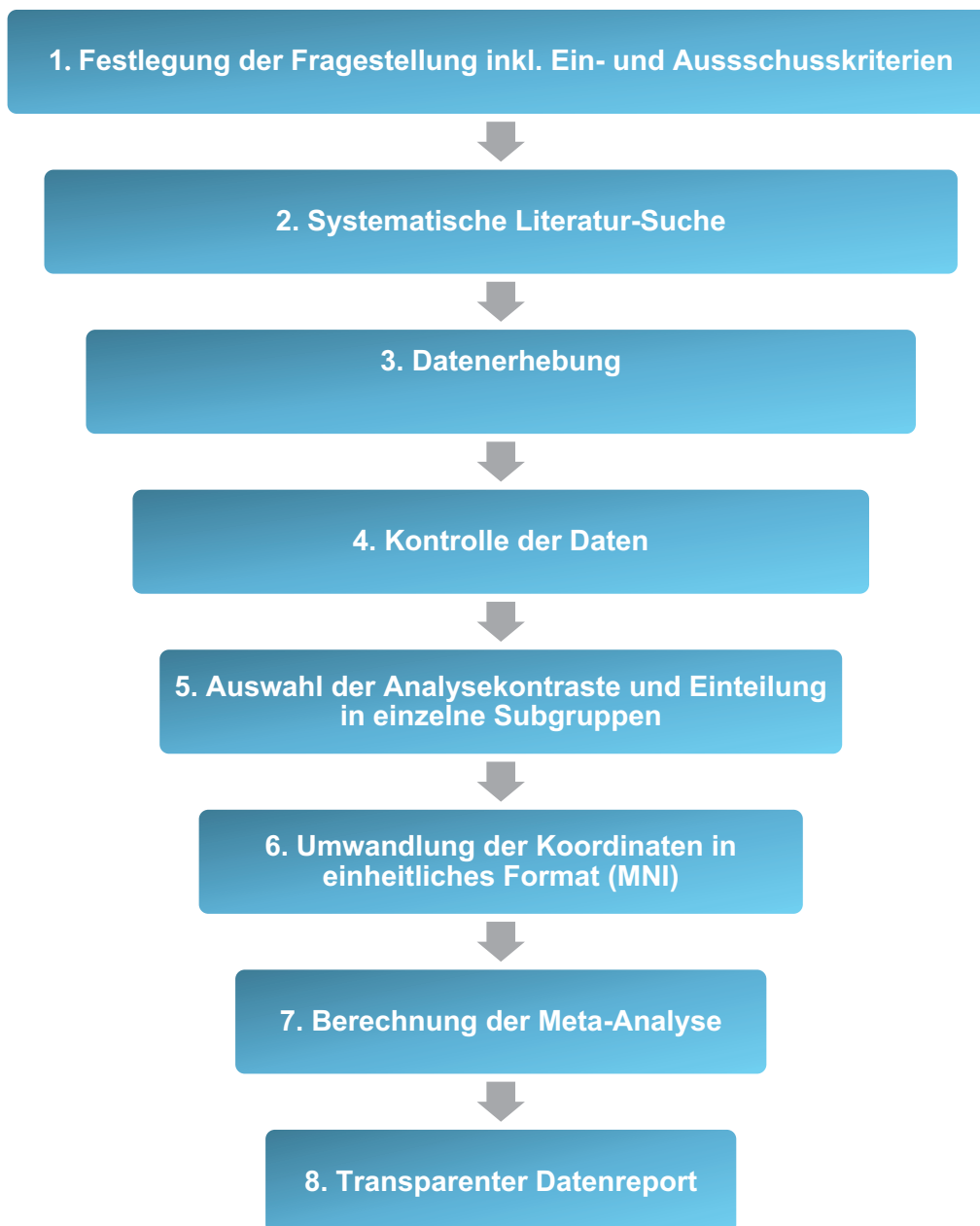
Für die Erhebung der Daten wurde eine systematische Suche über die PubMed- (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) und BrainMap- (<https://portal.brain-map.org/>; (Laird et al., 2005) Datenbank sowie über Querverweise aus den hieraus ermittelten Studien durchgeführt. Als Suchkriterien wurden folgende Begriffe gewählt: („*Voxel-based*“, „*morphometry*“, „VBM“ „*gray matter atrophy*“) und („PD“, „*Parkinson's*“, „*Parkinsons disease*“). Es wurden alle themenbezogenen, in englischer Sprache verfassten Originalarbeiten, die zwischen 2004 und 2017 veröffentlicht wurden, für den Einschluss in die Meta-Analyse in Betracht gezogen. Eine Studie wurde als relevant eingestuft und damit in die Meta-Analyse aufgenommen, wenn die folgenden Kriterien zutreffend waren: (1) es wurden VBM Ergebnisse über Volumenunterschiede der grauen Substanz im Vergleich zwischen iPS und gesunden Kontrollen (*healthy controls*, HC) berichtet oder eine Subgruppe des iPS mit spezifischen zusätzlichen Symptomen oder Komorbiditäten mit HC oder iPS ohne dieses Zusatzkriterium verglichen oder es wurde eine Korrelationsanalyse zwischen iPS und kognitiven oder exekutiven Tests durchgeführt und berichtet; (2) die Studie berichtet ausschließlich Volumenunterschiede der grauen Substanz in Hinblick auf das gesamte Gehirn, die entweder in Form von Montreal Neurological Institute (MNI) (Evans et al., 1993) oder Talairach (Talairach J et al., 1988) Koordinaten (x, y, z) angegeben sind; (3) die Studie wurde in englischer Sprache geschrieben und veröffentlicht.

Als relevante Parkinson-Subgruppen wurden folgende in die Analyse mit aufgenommen: Morbus Parkinson mit Demenz (*Parkinson's disease with dementia*, PDD), Morbus Parkinson ohne Demenz (*Parkinson's disease no dementia*, PDND) Morbus Parkinson mit Depressionen (*Parkinson's disease with depression*, DPD), Morbus Parkinson mit geringgradiger kognitiver Beeinträchtigung (*Parkinson's disease with mild cognitive impairment*, PD-MCI) und Parkinson mit visuellen Halluzinationen (*Parkinson's disease with visual hallucination*, PD-VH). Zusätzlich wurde eine Subgruppe Morbus Parkinson mit kognitiver Beeinträchtigung (*cognitive impairment*, PD-CI) definiert, welche die Subgruppen PDD und PD-MCI zusammenfasst.

Gemäß gängigen Empfehlungen zu koordinaten-basierten Meta-Analysen wurden alle Studien, deren Ergebnisse auf der Analyse einzelner Hirnregionen, so genannten ROIs (*region of interest*, ROI), anstatt auf der Gesamtheit des Gehirns beruhen, aus der Meta-Analyse ausgeschlossen (Eickhoff et al., 2017; Muller et al., 2018). Hintergrund dieser Empfehlung ist, dass die Konvergenz zwischen allen Experimenten der Koordinaten-basierten Meta-Analyse gegen eine Null-Hypothese getestet wird, die besagt, dass zwischen den Foci über das gesamte Gehirn hinweg ein rein zufälliger räumlicher Zusammenhang besteht, also unter der Annahme, dass jedes Voxel dieselbe Wahrscheinlichkeit hat aktiviert zu werden (Eickhoff et al., 2013; Wager et al., 2007). Der Einschluss von heterogenen ROI-Analysen würde einen Widerspruch zu dieser Annahme darstellen und demzufolge zu einer künstlichen Signifikanzsteigerung für Regionen, die aus ROI-Analysen stammen, führen (Muller et al., 2018).

Für jede Studie wurde in einer Tabelle der Name des Autors, das Jahr der Publikation, die Anzahl der eingeschlossenen Probanden, Durchschnittsalter und Geschlechtsverteilung jeder Probandengruppe, ein einheitlicher Bezeichner des Experiments (z. B. PD > HC) und die berichteten Hauptkoordinaten (Peak-Koordinaten (x, y, z)) im Talairach oder MNI Raum erfasst. Koordinaten, die im Talairach Raum angegeben waren, wurden für die Analyse mithilfe der Lancaster-Transformation in den MNI-Raum konvertiert (Lancaster et al., 2007). Außerdem wurden in den Arbeiten spezifizierte Zusatzinformationen, wie zum Beispiel Werte aus klinischen Tests oder technische Details zur Erfassung der Bilddaten, in die Dokumentation mit aufgenommen (Vgl. Tabelle 4 und Anhang 1).

Die extrahierten Koordinatendaten aller eingeschlossenen Experimente wurden dann im Folgenden für die Meta-Analyse herangezogen. Unter einem Experiment versteht sich im Kontext dieser Arbeit ein statistischer Gruppen-Vergleich oder eine Korrelation im Rahmen einer der Meta-Analyse zu Grunde liegenden Studie (z. B. PD < HC, PDD < PDND oder die Korrelation eines kognitiven Tests mit kortikalem Volumen bei PD). Alle Experimente wurden dann studienübergreifend entsprechend des untersuchten Kontrastes (z. B. PD < HC) gruppiert (Vgl. Abb.2).



**Abb. 2:** Flussdiagramm zur Erstellung der Meta-Analyse in Anlehnung an Muller et al. (2018)

### 3.1.2 Activation Likelihood Estimation

Für die Auswertung der Meta-Analyse wurde die überarbeitete Version des ALE Algorithmus verwendet. Dieser Algorithmus wird für die Verarbeitung von Informationen in Meta-Analysen aus der neuronalen Bildgebung empfohlen (Eickhoff et al., 2012; Eickhoff et al., 2009; Turkeltaub et al., 2012). Für die aktuelle Arbeit wurde eine Implementierung des ALE Algorithmus in MATLAB (Version 2017 b) (The MathWorks, Inc.) verwendet. Der ALE



Algorithmus testet die räumliche Konvergenz der aus den zugrundeliegenden Experimenten eines Kontrasts ermittelten Foci gegen eine Nullhypothese, welche besagt, dass eine rein zufällige räumliche Assoziation zwischen allen Experimenten besteht.

Für jedes Experiment wird eine sogenannte „*modelled activation*“ (MA)-Karte erstellt. Hierzu wird jeder Focus des gegebenen Experiments als eine Gauß'sche Wahrscheinlichkeits-Verteilung angegeben, deren Weite determiniert ist durch den Modalwert der räumlichen Ungenauigkeit, die jedem individuellen Focus zu Grunde liegt. Dieser Modalwert wird empirisch festgelegt und ist begründet durch die Ungenauigkeit, die entsteht, wenn verschiedene Standardgehirne (*brain templates*) oder Normalisierungsprozesse im Zuge der Bildverarbeitung verwendet werden sowie die Ungenauigkeit, die aus der Varianz zwischen verschiedenen Probanden hervorgerufen wird (Eickhoff et al., 2009; Turkeltaub et al., 2002; Turkeltaub et al., 2012). Die MA-Karte enthält Informationen über die Wahrscheinlichkeit eines jeden Voxels, in einer Aktivitätszone gelegen zu sein. Die Aktivitätszone entspricht, im Zusammenhang dieser Arbeit, einem Areal mit verändertem Volumen der grauen Substanz.

Es wird zunächst für jedes Voxel ein bestimmter MA-Wert berechnet, der die individuelle Aktivierungswahrscheinlichkeit wiedergibt. Auch Voxel mit dem Wert „null“ werden berücksichtigt. Dieses Vorgehen bietet einen rechnerischen Vorteil, da davon auszugehen ist, dass die Anzahl der individuellen MA-Werte geringer ist als die totale Anzahl an Voxeln (mehrere Voxel können denselben MA-Wert besitzen). Um, ausgehend von den MA-Karten, letztlich auf Konvergenz zwischen den einzelnen Experimenten testen zu können, werden ALE-Werte berechnet (Eickhoff et al., 2012). Der ALE-Algorithmus bedient sich der im Folgenden erklärten Histogramm-Integration als Alternative zu den in anderen Verfahren häufig genutzten empirischen Permutationstests (Radua et al., 2010; Wager et al., 2007). Anstatt auf Voxel-Ebene einen klassischen Permutationstest zur Überprüfung der Nullhypothese durchzuführen, werden bei diesem Verfahren auf Grundlage der MA-Karten zunächst Histogramme erstellt. Es wird für jede MA-Karte ein Histogramm und für jeden MA-Wert innerhalb der Karte ein eigener „*histogram bin*“ erstellt. Jedes einzelne Histogramm enthält demnach also nicht direkte räumliche Informationen, sondern gibt das zugrundeliegende Experiment in Form von MA-Werten wieder. Nach einem Normalisierungsprozess können nun die einzelnen Histogramme nacheinander integriert und gegen die Null-Hypothese getestet werden (Eickhoff et al., 2012; Eickhoff et al., 2009). Es ergeben sich ALE-Werte, die ähnlich zu verstehen sind wie die MA-Werte der einzelnen Experimente, nur dass sie nicht auf Grundlage der Foci eines einzelnen Experiments, sondern ausgehend von allen Experimenten eines Kontrastes berechnet wurden. Die Tatsache, dass so

die Konvergenz zwischen Experimenten („*random effects*“) und nicht zwischen einzelnen Foci („*fixed effects*“) getestet wurde, bietet den Vorteil, dass die Ergebnisse einer ALE-Analyse, auch über die eingeschlossene Studienpopulation hinweg, generalisierbare Ergebnisse liefert (Penny et al., 2003; Wager et al., 2007).

Der statistische Schwellenwert für ein signifikantes Ergebnis wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt nachdem für multiples Vergleichen zwischen Voxeln mittels family wise error (FWE)-Korrektur auf Clusterebene korrigiert wurde (cFWE, Grenzwert zur Clusterbildung  $p < 0,001$  auf Voxel-Level). Die Korrektur wurde mit Hilfe von 10.000 Monte-Carlo Simulationen zur Ermittlung der Null-Verteilung der Cluster-Größen durchgeführt (Eickhoff et al., 2013; Eickhoff et al., 2017).

In dieser Arbeit wurden folgende Kontraste untersucht: HC>PDx (in der Gruppe PDx wurden alle Parkinsonpatienten zusammengefasst und die Subklassifikation nach Zusatzsymptomen (Vgl. Kap. 3.1.1) nicht berücksichtigt), HC>PD-CI, HC>PDND, PDND>PD-CI, PDND>PDD. Unter PD-CI wurden in diesem Zusammenhang alle Parkinson Patienten mit einer kognitiven Beeinträchtigung zusammengefasst, also PDD und PD-MCI. Außerdem wurde nach Konvergenzen für Korrelationen von grauem Substanz Volumen mit kognitiven Tests bei Parkinson-Patienten (PD<+>cognitive) gesucht.

Für die übrigen Kontraste HC>DPD, PD>DPD und HC>PDVH, PD>PDVH sowie für die Korrelation mit exekutiven Tests (PD<+>executive) wurde aufgrund der zu geringen Gruppengröße keine Analyse durchgeführt.

### 3.2 Validierung an unabhängiger Stichprobe und Bezug zu Alterung

Um zu validieren, ob die meta-analytisch identifizierten Regionen mit konvergenter Volumenverringerung der grauen Substanz auch in einer unabhängigen Einzelstichprobe von Parkinson Patienten reproduzierbar sind, wurde post-hoc eine VBM Analyse sowie analog dazu eine oberflächenbasierte Analyse der kortikalen Dicke auf einem lokalen Datensatz durchgeführt. Außerdem wurde mittels beider Verfahren (volumen- und oberflächenbasiert) die Interaktion mit Alter zwischen Patienten und Kontrollen (PD/HC) untersucht und abschließend in einer regionalen Analyse der Einfluss von Alterung auf die jeweiligen Seed-Regionen ermittelt. Ergänzend wurde auch die Korrelation mit Krankheitsdauer sowie kognitiven und motorischen klinischen Tests sowohl regional als auch global (nur oberflächenbasiert) analysiert.

Für die Analyse wurden Magnetresonanztomographie (MRT)-Daten einer Parkinson Kohorte „PD-HHU“, bestehend aus 65 Patienten und 65 gesunden Kontrollen, des Universitätsklinikums Düsseldorf genutzt. Sowohl die MRT Daten also auch die klinischen Angaben von allen Probanden wurden am Universitätsklinikum Düsseldorf erhoben. Um den regionalen Effekt von Alterung innerhalb der Seed-Regionen zu untersuchen, wurden zusätzliche neuronale Bilddaten (T1-gewichtete MRT-Bilder) der großen populationsbasierten Kohorte „1000BRAINS“ herangezogen, von der 972 Probanden in die aktuelle Arbeit eingeschlossen werden konnten (s.u.). Diese Stichprobe wurde verwendet, um die statistische Aussagekraft zu erhöhen, da gerade in der Kontrollgruppe der PD-HHU Kohorte anzunehmen war, dass die Effektgröße aufgrund der geringeren Fallzahl geringer ausfallen würde. Als Seed-Regionen, also Ausgangs-Regionen für die volumetrischen und oberflächenbasierten Analysen, wurden die konvergenten Cluster aus der Meta-Analyse verwendet.

### 3.2.1 Probanden

Die für die Validierung der konsistenten Atrophie-Regionen verwendete PD-HHU Kohorte beinhaltet 65 Parkinsonpatienten (22 weiblich,  $60,8 \pm 9,6$  Alter in Jahren,  $8,5 \pm 5,0$  Erkrankungsjahre seit Erstdiagnose) und 65 bezüglich des Alters und Geschlechts vergleichbare gesunde Kontrollen (HC) (29 weiblich,  $58,1 \pm 9,0$  Alter in Jahren). Die Parkinsonpatienten der PD-HHU-Stichprobe (Daten zur Verfügung gestellt durch das Universitätsklinikum Düsseldorf) wurden durch einen Neurologen untersucht und ein idiopathisches Parkinson-Syndrom gemäß der *International Classification of Diseases* (ICD-10) diagnostiziert. Die motorische Funktion wurde mittels dem UPDRS Teil III (Vgl. Kap. 2.3.1) systematisch erhoben. Während der Untersuchung waren die Patienten unter ihrer regulären dopaminergen Medikation. Die kognitive Funktion wurde getestet mit Hilfe des MoCA und MDRS-Tests (Vgl. Kap. 2.3.2 und 2.3.3). Sowohl Patienten als auch Kontrollen wurden nach Alter, Geschlecht und der Kopfbewegungen während des MRT-Scans zueinander passend ausgewählt.

Zusätzlich wurde eine größere Stichprobe an älteren gesunden Kontrollen aus der epidemiologischen populationsbasierten Kohorten Studie 1000BRAINS zur Analyse herangezogen. Die 1000BRAINS Studie untersucht die inter-individuelle Variabilität während der Gehirnalterung in älteren Erwachsenen und wurde vom Forschungszentrum Jülich durchgeführt (Caspers et al., 2014). Aus dieser Kohorte wurden die MRT Daten von

972 Probanden (418 weiblich,  $63,9 \pm 9,0$  Alter in Jahren), nach Alters- und Geschlechtsverteilung passend zur PD-HHU Stichprobe ausgewählt und für die Durchführung dieser Arbeit verwendet. Im Zuge der 1000BRAINS Studie durchliefen alle Probanden eine Reihe von neurologischen Tests, z. B. wurde die Motorik durch den UPDRS III getestet.

Die Protokolle beider Studien wurden genehmigt von den lokalen Ethik-Kommissionen (PD-HHU: Ethik-Kommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Aktenzeichen: 4878, 3593); 1000BRAINS: Ethikkommission der Universität Duisburg-Essen (Aktenzeichen: 11-4678,12-5199-BO,)) und wurden in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von allen Teilnehmern vor Beginn der Untersuchung unterschrieben.

**Tabelle 3** Demographische und klinische Angaben

<b>Demographische Daten</b>				
<b>Stichprobe</b>	<b>PD-HHU</b>		<b>p-Wert</b>	<b>1000BRAINS</b>
Probandengruppe	PD	HC		HC
Alter, in Jahren	$60,8 \pm 9,6$	$58,1 \pm 9,0$	0,10	$63,9 \pm 9,0$
Männliche (weiblich)	43 (22)	36 (29)	0,21	554 (418)
Dauer der Erkrankung, in Jahren	$8,5 \pm 5,0$			
<b>Kognition</b>				
MDRS	139 (6)			
MoCA	26 (6)			
<b>Motorik</b>				
UPDRSIII	16 (15)			1 (4)
<b>Medikation</b>				
L-Dopa äquivalente Dosis	1046	±		
	377,25			

**Tabelle 3:** Demographische Daten und Medikation angegeben als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung wenn nicht anders gekennzeichnet. Kognitions- und Motorik Testwerte angegeben als Median (Interquartilenabstand). MDRS = *Mattis Dementia Rating Scale*, MoCA = *Montreal Cognitive Assessment*, UPDRS = *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

### 3.2.2 Erhebung der Bilddaten

Für die Untersuchung der PD-HHU Stichprobe wurden T1-gewichtete, strukturelle MRT Scans akquiriert. Diese wurden mit einer dreidimensionalen *magnetization prepared rapid*

*gradient-echo* Sequenz (MPRAGE; TR = 2,3 s, TE = 2,96 ms, TI = 900 ms, flip angle = 8°, FoV = 240 x 256 mm<sup>2</sup> sagittal plane, 192 slices, voxel size = 1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup>) mit einem 3T Tim-TRIO MR Scanner (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) aufgenommen.

Die strukturellen Bilddaten der 1000BRAINS Studie wurden durch ein vergleichbares Protokoll mit Hilfe einer 3D T1 gewichteten MPRAGE Sequenz (176 slices, TR = 2.25s, TE = 3.03ms, TI = 900ms, FoV = 256 × 256 mm<sup>2</sup>, flip angle = 9°, final voxel resolution: 1 × 1 × 1 mm) in einem 3T Tim-TRIO MR Scanner generiert. (ausführliches Scan-Protokoll siehe Caspers et al. (2014))

### 3.2.3 Volumenbasierte Analyse

#### 3.2.3.1 Regionale VBM Analyse

Für die regionale VBM Analyse der beiden Kohorten wurde das Programm SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) mit der implementierten Toolbox VBM8 genutzt. Die Daten wurden vorverarbeitet nach den Standardeinstellungen der VBM8 Toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/wordpress/vbm/download/>) welche (1) Segmentation, (2) räumliche Angleichung an das MNI Koordinatensystem (Ashburner & Friston, 2005), (3) lineare und nicht lineare Modulation und (4) Glättung mit 8 mm Halbwertsbreite (*full width at half maximum*, FWHM) umfasst. Es wurde der Effekt von Alterung auf die Regionen, die zuvor in der ALE-Analyse als konvergent atrophiert detektiert wurden sowie die Interaktion von Alter und Krankheitsstatus (erkrankt / nicht erkrankt) untersucht. Außerdem wurde für die Parkinson-Kohorte eine Korrelationsanalyse mit kognitiven Test-Werten durchgeführt. Um die statistische Signifikanz zu erhöhen, wurde der Effekt von Alterung auf die getesteten Hirnregionen auch in der großen, populationsbasierten 1000BRAINS Kohorte getestet. Von 972 Probanden der 1000BRAINS Kohorte in der gleichen Altersklasse wie das Düsseldorfer Patientenkollektiv, konnten für die regionale VBM Analyse 831 Probanden (381 weiblich, 64,6 ± 8,4 Jahre, UPDRS III 2,93 ± 4,49) mit akkurat vorverarbeiteten VBM Daten in die Analyse eingeschlossen werden (n = 141 mussten auf Grund von methodischen Problem ausgeschlossen werden). Aus der PD-HHU Kohorte konnten alle VBM Daten, von Patienten sowie Kontrollen, in die Analyse eingeschlossen werden.

### 3.2.3.2 Regionale VBM Analyse - statistische Auswertung

Für den Gruppenvergleich wurde das regionale Volumen jeder Seed-Region (inkl. dem Kontrast PD<+>cognitive) für jeden Probanden der PD-HHU Kohorte ermittelt. Regionale Unterschiede im Volumen der grauen Substanz von Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen (PD vs. HC) wurde mittels einer multivariaten Varianzanalyse (MANOVA) analysiert. In beiden Stichproben wurden Korrelationen zwischen Alter, Krankheitsdauer, kognitiven- (nur Parkinson Kohorte, PD-HHU) und motorischen Tests sowie dem Volumen der Seed-Regionen untersucht. Hierzu wurde sowohl die Pearson- (Alter, Krankheitsdauer) als auch die Spearman- Korrelation (MoCA, MDRS, UPDRSIII) verwendet. Außerdem wurde die Interaktion zwischen Alter und Krankheitsstatus mittels MANOVA analysiert. Als Grenzwert wurde für alle Analysen ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

Die statistische Auswertung wurde mittels der SPSS Software, Version 25, vorgenommen (<https://www.ibm.com/products/spss-statistics>).

### 3.2.4 Oberflächenbasierte Analyse

#### 3.2.4.1 Regionale Analyse der kortikalen Dicke (CT)

FreeSurfer ist eine open source Software (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), mit deren Hilfe MRT-Daten des Gehirns auf verschiedene Art und Weise analysiert werden können. Im Rahmen dieser Arbeit wurde mit dem Programm die kortikale Dicke in den zu untersuchenden Seed-Regionen aus der ALE-Analyse für jeden Probanden extrahiert und die Dicke der grauen Substanz im Sinne eines Gruppenvergleiches (PD vs. HC) verglichen sowie der Effekt von Alterung analog zur volumenbasierten Analyse untersucht.

Bevor eine regionale Analyse durchgeführt werden konnte, mussten die strukturellen MRT-Daten der Probanden zunächst vorverarbeitet werden. Dazu wurde die FreeSurfer Software, Version 6.0 (Fischl et al., 2012) verwendet. Die Bildverarbeitung von FreeSurfer besteht aus mehreren Schritten. Zunächst werden die MRT-Daten so bearbeitet, dass diese nur noch aus Hirnsubstanz bestehen. Das bedeutet, dass sämtliche Strukturen (Schädelknochen, Hirnhäute und Flüssigkeit) durch einen automatisierten Prozess aus dem Bild entfernt werden. Dieser Schritt wird auch als „*skull stripping*“ bezeichnet. Im nächsten Schritt werden die Daten segmentiert, also graue von weißer Substanz unterschieden. Schließlich wird die kortikale Oberfläche von dem Programm rekonstruiert und der Kortex auf Basis des stereotaktischen Atlas von Destrieux et al. (2010) parzelliert und kortikale sowie subkortikale Regionen

erkannt und markiert (Fischl et al., 2002; Dale et al., 1999; Destrieux et al., 2010; Fischl et al., 2004). Die weiße Substanz sowie die piale Oberfläche werden anhand eines Netzes aus miteinander verbundenen Punkten, sogenannten „*Vertices*“, nachempfunden. Hierbei werden die einzelnen Vertices genau dort positioniert sind, wo der größte Intensitätsunterschied detektiert wird. Dieser Intensitätsunterschied definiert den Übergang zur jeweils anderen Gewebeart, in diesem Fall also den Übergang von grauer zu weißer Substanz (Dale et al., 1999; Fischl et al., 2000). Die kortikale Dicke kann dann auf Vertex-Ebene als kürzeste Distanz zwischen der Oberfläche der weißen Substanz und der pialen Oberfläche gemessen werden (Fischl et al., 2000). So generierte Kartierungen der kortikalen Dicke sind zwar immer noch abhängig von der Voxel-Auflösung des MRT Bildes, können aber dennoch eine annähernd akkurate Messung der Kortex-Dicke gewährleisten.

Die Analyse der kortikalen Dicke wurde sowohl in der PD-HHU- als auch in der 1000BRAINS Kohorte durchgeführt. Es konnten alle 972 Probanden aus der 1000BRAINS Kohorte sowie alle Patienten (65) und Kontrollen (65) aus der PD-HHU Gruppe eingeschlossen werden. Bei der oberflächenbasierten Analyse des Gehirns muss aus technischen Gründen auf subkortikale Regionen verzichtet werden, da aufgrund ihrer anatomischen Lage eine oberflächenbasierte Analyse der Dicke der grauen Substanz nicht möglich bzw. nicht sinnvoll ist (Fischl et al., 2002). Um die kortikale Dicke der einzelnen Probanden aus den drei Seed-Regionen zu extrahieren, mussten zuvor einige vorbereitende Schritte etabliert werden: (1) das Standard Gehirn MNI152 wurde auf das studien-spezifische Durchschnitts-Gehirn, welches von FreeSurfer generiert wurde, registriert; (2) eine volumenbasierte Seed-Maske wurde auf die Oberfläche des Durchschnitts-Gehirns übertragen (FreeSurfer Kommando: `mri_vol2surf`); (3) die Daten über die kortikale Dicke wurden von jedem einzelnen Probanden auf das Durchschnitts-Gehirn (*fsaverage*) übertragen (`mri_surf2surf`) und (4) spezifische Daten über die jeweilige kortikale Dicke der untersuchten Regionen wurden in einer Tabelle zusammengefasst (`mri_segstats`).

#### 3.2.4.2 Regionale CT Analyse - statistische Auswertung

Die weitere statistische Auswertung der Daten wurde, analog zu der regionalen VBM-Analyse, mit SPSS 25 vorgenommen. Um Gruppenunterschiede (PD vs. HC) in der kortikalen Dicke zu analysieren wurde eine MANOVA durchgeführt. Für die Korrelation zwischen Seed-Regionen und Alter, Krankheitsdauer sowie kognitiven (nur für die Parkinson Kohorte) und motorischen Tests wurde die Pearson- (Alter und Krankheitsdauer) bzw. Spearman-

(MoCA, MDRS, UPDRSIII) Korrelation verwendet. Die Interaktionsanalyse zwischen Alter und Krankheitsstatus wurde ebenfalls mittels MANOVA durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde für alle Analysen auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

### 3.2.4.3 Whole-Brain Gruppen-Analyse

Um der Fragestellung nachzugehen, ob eine Korrelation mit Score-Werten im UPDRS III (Motorik Teil, 18-31) und kortikaler Dicke besteht, wurde zusätzlich eine Whole-Brain Gruppen-Analyse durchgeführt. Die Gruppen-Analyse wurde mit der Applikation Qdec, in FreeSurfer 6 integriert, durchgeführt ([https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsTutorial/QdecGroupAnalysis\\_freeview](https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsTutorial/QdecGroupAnalysis_freeview)). Als Experiment-Design wurde als fixer Faktor das Geschlecht gewählt, als Kovarianz der UPDRS III Score und als Störgröße das Alter angegeben. Die oberflächen-basierte Messung wurde mit einer Glättung von 10 mm FWHM für beide Hemisphären durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

Die Analyse wurde sowohl mit den Parkinsonpatienten aus dem PD-HHU Kollektiv als auch mit den Probanden der 1000BRAINS Kohorte durchgeführt.

Zusätzlich wurde außerdem bei den Parkinson Patienten (PD-HHU) eine Whole-Brain Gruppen-Analyse, analog zu dem oben beschriebenen Prozedere mit Fragestellung nach Korrelationen von MoCA- und MDRS Scores mit kortikaler Dicke, durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 ALE Meta-Analyse

#### 4.1.1 Eingeschlossene Studien und Stichproben

Es konnten 43 Studien zu der Fragestellung nach konsistent betroffenen Atrophie-Arealen bei Morbus Parkinson in die Koordinaten-basierte Meta-Analyse eingeschlossen werden. Die eingeschlossenen Studien erfüllten alle Einschlusskriterien (Vgl. Kap. 3.1.1). Die absolute Zahl eingeschlossener Probanden betrug 2660, davon 1799 Parkinsonpatienten und 861 gesunde Kontrollen. Insgesamt umfasste die Koordinaten-basierte Meta-Analyse 95 Experimente mit einer durchschnittlichen Anzahl von 28 Probanden pro Experiment. Das mittlere Alter der Parkinsonpatienten betrug 66,9 Jahre, das der gesunden Kontrollen 63,8



Jahre. Der Anteil an weiblichen Probanden betrug 42,9% in der Gruppe der Parkinsonpatienten und 48,2% in der Kontroll-Gruppe. Weitere Informationen sind Tabelle 4 zu entnehmen.

**Tabelle 4** Übersicht der eingeschlossenen VBM Studien

Studie	Stichprobe m (w)	Alter (Jahre)	Krankheitsdauer (Jahre)	MMSE	MoCA	UPDRSIII	Scanner (T)	Voxel-Auflösung	FWHM	Software	Threshold	Experiment	Foci
Beyer et al. 2007	PDD 10 (6)	73,5±6,5	12,3±7,5	19,4±4,6	NA	NA	1,5	1,6 x 1,6 x 1,6	8	SPM2	<0,001 unkorrigiert	PD>PD-MCI	6
	PDND 9 (11)	72,5±8,5	12,0±6,3	28,2±2,1									
Blundo et al. 2011	HC 10 (10)	73,3±6,3		29,6±0,7									
	PD-HCD 18 (15)	61,27±10,19	8,81±4,79	26,84±2,77	NA	30,23±13,21	1,5	1,1 x 1,1 x 0,6	8	SPM8	< 0,05 korrigiert	HC>PD PD <-> TMTB-A time scores	4
	PD-CNTR 17 (7)	70,37±6,80	8,87±5,43	26,42±2,15		32,28±12,83							5
Borroni et al. 2015	HC 5 (17)												
	PDD 6 (4)	74,5±4,6	10,9±6,0	NA	NA	27,9±10,5	1,5	1 x 1 x 1	10	SPM8	<0,001 korrigiert	HC>PDD	2
Burton et al. 2004	HC 3 (7)	62,2±8,0											
	PD 23 (8)	75,2±5,2	3,6±2,85	26,4±1,9	NA	26,4±1,9	1,5	0,78 x 0,78 x 1,6	10	SPM99	<0,01 korrigiert	HC>PDD	44
	PDD 16 (10)	72,3±5,2	6,8±5,05	18,9±5,8		18,9±5,8						HC>PD	8
Carnicelli et al. 2009	HC 20 (16)	75,1±6,6		28,1±1,6		28,1±1,6						PD>PDD	3
	PD 24 (19)	70,7±4,0	8,3±4,5	28,2±1,7	NA	16,7±8,1	1,5	1 x 1 x 1,5	12	VBM5/SPM5	< 0,05 korrigiert	HC>PD PD <-> CVLT-II long delay free recall PD <-> composite executive frontal measure PD <-> dopamine non-responsive symptoms	6
	HC 24 (19)	71,0±4,5		28,4±1,6		1,9±2,5							3
Chen, Boyu et al. 2017	PD 5 (6)	59,18±5,12	3,74±2,20	28,36±1,89	27,09±2,17	16,00±7,09	3	0,94 x 0,94 x 1	6	SPM8	< 0,05 korrigiert	HC>PD	10
	PD-MCI 12 (9)	63,57±11,16	4,23±3,21	26,43±1,89	22,57±2,27	16,93±5,42						HC>PD-MCI	10
	HC 8 (13)	61,10±8,34		28,76±1,09	28,29±1,06							PD <-> MMSE PD <-> MoCA	3
Chen, Fu-Xiang et al. 2016	PD 15 (4)	61,21±6,75	5,73±3,45	29,42±0,84	27,95±1,31	17,74±9,68	3	1 x 1,33 x 1,33	8	SPM8	<0,01 korrigiert	HC>PD	8
	PD-MCI 14 (4)	62,83±5,38	6,62±4,55	27,83±1,54	20±2,42	24,00±10,98						PD>PD-MCI	1
	HC 16 (5)	61,9±5,40		29,62±0,59	27,9±4,1							HC>PD-MCI	9
Chen, Meng-Hsiang et al. 2016	PD 6 (17)	61,04±6,79	4,47±4,80	NA	NA	28,65±14,446	3	0,47 x 0,47 x 1,3	8	VBM8/SPM8	< 0,05 korrigiert	HC>PD	10
	HC 5 (10)	56,00±8,95											

Studie	Stichprobe m (w)	Alter (Jahre)	Krankheitsdauer				Scanner (T)	Voxel-Auflösung	FWHM	Software	Threshold	Experiment	Foci
			(Jahre)	MMSE	MoCA	UPDRSIII							
Compta et al. 2012	PDD 5 (10)	73(65-78)	9(7-10)	19(16-22)	NA	3	1 x 1 x 1	8	SPM5	<0,05 korrigiert	PDND>PDD	6	
	PDND 12 (6)	69(65-74,50) 71,5(67,50- 76,75)	10(7-15)	28(27-29)	28,50(20-37,50)						HC>PDD	12	
	HC 4 (8)			30(28,25-30)							HC>PDND	5	
Cordato et al. 2005	PD 13 (4)	67,7±6,7	7,85±2,95	28,6±1,2	NA	1,5	1,02 x 1,02 x 1,02	12	SPM99	<0,05 korrigiert	HC>PD	1	
	HC 14 (9)	71,5±7,2		29,4±0,9	0,3±0,5						PD <-> GM/attention- executive test	5	
Dalaker et al. 2011	PD-MCI 5 (6)	67,5±9,3	2,36±1,56	29,1±1,2	NA	1,5	1 x 1 x 1	8	SPM5	<0,05 korrigiert			
	PD-NMCI 20 (11)	63,5±9,6	2,64±1,98	28,8±1,1	23,5±9,6								
	HC 22 (15)	63,9±9,5		28,9±1,3									
Duncan et al. 2016	PD 85 (40)	66,0±10,5	0,5±0,38	29(24-30)	26(16-30)	3	1,5 x 1,5 x 1,2	8	SPM8	<0,05 korrigiert	PD <-> semantic fluency scores	5	
	HC 29 (21)	65,8±8,0		30(26-30)	28(21-30)						HC>PD-impaired- semantic fluency	2	
											PD-NC>PD-impaired- semantic fluency	3	
											PD <-> performance on TOL task	4	
Feldmann et al. 2008	PD 30 (20)	61,6±7,5	10,5±5,6	27,0±1,7	NA	1	1 x 1 x 1	8	SPM2	<0,05 korrigiert	NDPD>DPP	5	
	HC 9 (7)	54,3±10,4		28,7±0,7							DPD <-> MADRS	7	
Firovanti et al. 2005	PD 12 (8)	60,5±7,7	4,47±4,80	NA	NA	3	1 x 1 x 1	12	VBM8/SPM8	<0,001 unkorrigiert	HC>PD	7	
	HC 8 (7)	56,00±8,95											
Gao et al. 2017	PD 15 (8)	62,35±7,73	2,81±2,43	27,52±1,34	NA	3	0,75 x 0,94 x 6	8	VBM8/SPM8	<0,01 uncorrected	HC>PD	6	
	PD-MCI 10 (13)	65,09±8,71	5,83±8,17	23,96±2,35	37,59±16,09						HC> PD-MCI	6	
	HC 8 (13)	63,76±5,42		27,71±1,49							PD> PD-MCI	5	
											PD <-> MMISE	1	
											PD <-> MoCA	11	
Gee et al. 2017	PD 19 (14)	70,1±3,3	8,4±4,3	28,4±1,7	NA	1,5	1 x 1 x 1,5	8	VBM8/SPM8	<0,05 korrigiert	PDND>PDD	4	
	PDD 7 (3)	71,6±2,7	9,8±4,2	27,3±2,2	14,4±8,7								
	PDND 12 (11)	69,4±3,3	7,7±4,3	28,9±1,2	15,3±6,3								

Studie	Stichprobe m (w)	Alter (Jahre)	Krankheitsdauer (Jahre)	MMSE	MoCA	UPDRSIII	Scanner (T)	Voxel-Auflösung	FWHM	Software	Threshold	Experiment	Foci
Gerrits et al. 2014	PD 61 (32) HC 28 (18)	63±10 61±8	NA	NA	NA	24,5±10,3	3	0,98 x 0,98 x 1	10	SPM8	<0,001 unkorrigiert	PD <-> ROCFF recall score PD <-> RAVLT total immediate recall score PD <-> RAVLT delayed recall score	4 2 2
Goldmann et al. 2014	PD 18 (7)	75,4±6,1	10,8±4,4	25,1±4,4	NA	43,5±13,2	1,5	1,25 x 1,25 x 1,2	8	VBMS/SPM8	<0,01 korrigiert	PD <-> TMTB-A score PD <-> category fluency score PD <-> letter fluency score	1 2 2
Hong et al. 2012	PDVH 17 (8) PD SMC+ 9 (11) PD SMC- 8 (7) HC 25	74,8±6,0 64,0±6,1 65,1±7,8 65,4	13,1±4,6 2,26±2,35 2,23±1,725	23,9±5,4 28,4±1,5 28,3±1,2	NA NA NA	39,0±13,8 15,2±8,3 17,8±7,6	3 3	0,98 x 0,98 x 1,2	6	SPM8	<0,001 unkorrigiert	HC> PD SMC- HC> PD SMC +	6 5
Jha et al. 2015	PD-FOG+ 17 PD-FOG- 21	≥30	NA	NA	NA	NA	3	1 x 1 x 1	8	SPM8	<0,05 korrigiert	PD SMC - > PD SMC+ PD FOG - > PD FOG +	4 6
Karagulle Kendi et al. 2008	PD 5 (7) HC 8 (5)	62,1±12,7 58,0±7,3	5,8±4,5	28,20 28,80	NA	43±13,8	3	1 x 1 x 1	10	SPM2	<0,05 korrigiert	HC>PD	18
Kobayakawa et al. 2017	PD 10 (10) HC 16 (21)	70,1±8,7 70,9±4,8	6,3 ± 3,4	28,0±2,3 28,8±1,6	NA	NA	3	1 x 1 x 1	8	SPM8	<0,001 unkorrigiert	HC>PD PD <-> Hoehn & Yahr stage PD <-> disease duration PD <-> total Levodopa equivalent daily dose	6 4 6 4
Kostic' et al. 2010	DPD 8 (8) NDPD 13 (11) HC 14 (12)	66(50-78) 65(54-79) 63(48-79)	6(1-14) 5(1-19)	27(25-30) 28(25-30)	NA	23(4-36) 19(10-35)	1,5	1 x 1 x 1	8	SPM5	<0,05 korrigiert	HC>NDPD HC>DPD	15 15
Lee, Eun-Young et al. 2015	PDL 13 (10) PDR 13 (10)	60,7±6,8 57,9±6,5	3,7±4,6 3,5±3,5	29,4±0,9 29,1±1,3	NA	20,8±12,9 17,1±9,5	3	1 x 1 x 1	9	FSL	<0,05 korrigiert	HC>PDL HC>PDR	1 1

Studie	Stichprobe m (w)	Alter (Jahre)	Krankheitsdauer				UPDRSIII	MoCA	Scanner (T)	Voxel-Auflösung	FWHM	Software	Threshold	Experiment	Foci
			(Jahre)	MMSE	MMSE	MMSE									
Lee, Ji E, et al. 2010 Lee, Seung-Hwan et al. 2013	HC 13 (10)	57,9±6,7	29,4±1,0	1,2±2,6									PDR>PDL	3	
	PDD 9 (11)	71,9±5,9	6,24±5,025	16,7±4,8	NA	30,3±15,0	NA	3	0,98 x 0,98 x 1,2	6	SPM8	<0,001 unkorrigiert	PDD>DLB	3	
	PDD 2 (14)	69,9±6,5	4,0±1,4	19,6±2,4	NA	22,3±7,3	NA	1,5	0,86 x 0,86 x 1,3	8	SPM2	<0,001 korrigiert	PDD>PDD	7	
Li et al. 2016	PD 3 (13)	68,3±7,2	2,8±1,9	27,3±1,3		15,6±5,8									
	HC 3 (13)	69,5±6,3	28,1±1,1												
	PD 11 (12)	60,0±7,1	7±3,3	27±2,1	25,9±3,7	38±18,6	NA	3	1 x 1 x 1	8	SPM5	<0,001 unkorrigiert	HC>PD	3	
Liang et al. 2016	HC 11 (9)	65,3±7,0	28,6±1,6	25,4±2,5											
	DPD 6 (10)	63,5±9,87	6,31±5,51	29,51±0,53	NA	39,87±19,25	NA	3	1 x 1 x 1	10	SPM8	< 0,05 korrigiert	HC>DPD	3	
	NDPD 10 (10)	61,0±10,46	5,75±2,61	29,24±2,21		36,96±14,32							DPD>NDPD	2	
Lin et al. 2013	HC 13 (8)	56,43±6,45											DPD>MDD	1	
	PD 8 (2)	67,30±8,77	2,85±2,47	NA	NA	22,50±8,29	NA	3	0,88 x 0,88 x 1	8	SPM8	<0,005 unkorrigiert	HC>PD	23	
	HC 9 (4)	65,31±11,09													
Mak et al. 2014	PD 47 (19)	63,48±7,53	5,32±4,27	28,36±1,62	26,99±2,87	17,44±7,02		3	1 x 1 x 1	8	SPM8	<0,001 korrigiert	PD>PD-MCI	3	
	PD-MCI 5 (19)	68,99±6,09	4,83±2,70	26,91±2,47	24,5±2,43	19,96±8,55									
	PD 19 (9)	66,67±10,35	NA	NA	NA	NA	NA	3	1 x 1 x 1	10	SPM5	< 0,05 korrigiert	HC>PD	17	
Meppelink et al. 2011	HC 4 (14)	65,44±4,7											HC>PDNVH	13	
	PD 39	61,8±8,1	3,5±3,4	28,4±1,9	NA	25,5±16,1	NA	1,5	0,89 x 0,89 x 1,3	8	NA	< 0,05 korrigiert	HC>PDVH	17	
	PDD 9	67,3±5,4	9,3±5,4	16,1±5,7		45,7±10,9							HC>PD	3	
Paes-Guimarães et al. 2016	HC 31	63,5±8,8	29,2±1,2										PDD>PDD	8	
	PD 43 (23)	57,94±10,25	7±6,43	NA	NA	16,93±8,23	NA	3	1 x 1 x 1	8	SPM8	< 0,05 korrigiert	PD <-> RCPM	6	
	HC 40	57,60±10,77											HC>PD	8	
Pagonabarraga et al. 2014	PDVH 15	64,1±9	9,8±7,3±4	NA	NA	21,7±8	NA	1,5	1,17 x 1,17 x 1,2	12	VBMS5/SPM5	< 0,05 korrigiert	HC>PDVH	4	
	PDNVH 27	66,3±8				18,6±8							PDNVH>PDVH	2	
	HC 15	66,8±8											PDVH>PDNVH	2	

Studie	Stichprobe m (w)	Alter (Jahre)	Krankheitsdauer (Jahre)	MMSE	MoCA	UPDRSIII	Scanner (T)	Voxel-Auflösung	FWHM	Software	Threshold	Experiment	Foci
Pereira et al. 2009	PD 14 (22)	73,19±5,6	11,75±4,9	NA	NA	NA	1,5	0,94 x 1,25 x 1,5	12	SPM5	<0,05 korrigiert	HC>PD PD <-> GM/Benton's facial recognition test	29
Potgiesser et al. 2014	HC 10 (10) PD 46 (31)	72,70±6,7 63,0±10,5	8,0±5,1	27,0±1,3	NA	24,3±7,5	3	0,9 x 1 x 1	8	SPM8	<0,05 korrigiert	HC>PD	15
Ramirez-Ruiz et al. 2005	HC 50 (37) PD 7 (4)	60,1±7,2 74,45±4,6	12,36±6,6	28,0±1,0	NA	21,09±6,3	1,5	0,94 x 0,94 x 1,5	NA	SPM2	<0,05 korrigiert	PD short > PD long PD > PD follow up	8
Ramirez-Ruiz et al. 2007	PDD 5 (3) PDVH 7 (11) PDNVH 2 (18)	70,25±10,1 NA 10,6±4,3	13,50±5,7	20±2,39	NA	42,38±18,6	1,5	0,94 x 1,25 x 1,5	12	SPM2	<0,05 korrigiert	PDD> PDD follow up HC>PDVH PDNVH>PDVH	3 10 3
Shin et al. 2012	HC 9 (12) PDVH 23 (23) PDNVH 26 (38)	71,3±5,9 70,7±5,7	NA	29,1±1,4 29,4±2,3	NA	24,5±14,0	3	0,98 x 0,98 x 1,2	6	SPM8	<0,05 korrigiert	HC>PDNVH PDNVH>PDVH	2 5
Song et al. 2011	PD-CI 9 (14) PD-MCI 15 (12)	69,1±6,1 71,3±6,0	1,40±1,23 3,9±5,29	28,6±1,1 25,8±2,8	NA	16,9±11,8 18,6±10,9	3	0,98 x 0,98 x 1,2	6	SPM8	<0,001 unkorrigiert	PD> PD-MCI PD> PDD	1 5
Tessitore et al. 2012	PDD 9 (9) PD-FOG + 12 PD-FOG - 12 HC 12	72,0±6,0 >=45 >=45 >=45	4,73±3,43 <10	18,1±5,1 28,27±2,22 27,94±1,58	NA	32,1±10,9	3	1 x 1 x 1,2	8	VBM8/SPM8	<0,05 korrigiert	PD-MCI>PDD PD FOG - > PD FOG + HC > PD FOG+	6 4 2
Tir et al. 2009	PD 11 (9) HC 5 (9)	61,6±7,6 59,2±7,6	6,6±2,5	NA	NA	21±9	1,5	1 x 1 x 1,3	12	SPM2	<0,05 korrigiert	PD>MSA-P HC>PD	1 2
Xia et al. 2013	PD 17 (15) HC 14 (11)	69,97±9,44 66,88±7,57	NA	25,66±3,04 27,56±2,92	24,76±3,80 20,81±4,50	NA	3	0,47 x 0,47 x 1,2	8	VBM5/SPM5	<0,005 unkorrigiert	HC>PD HC>PD	18

**Tabelle 4:** Eine Übersicht aller eingeschossener VBM Studien. Daten angegeben als Durchschnittswert (± Standardabweichung) wenn nicht anders angegeben. PD = *Parkinson's disease*; HC = *healthy controls*; PDD =

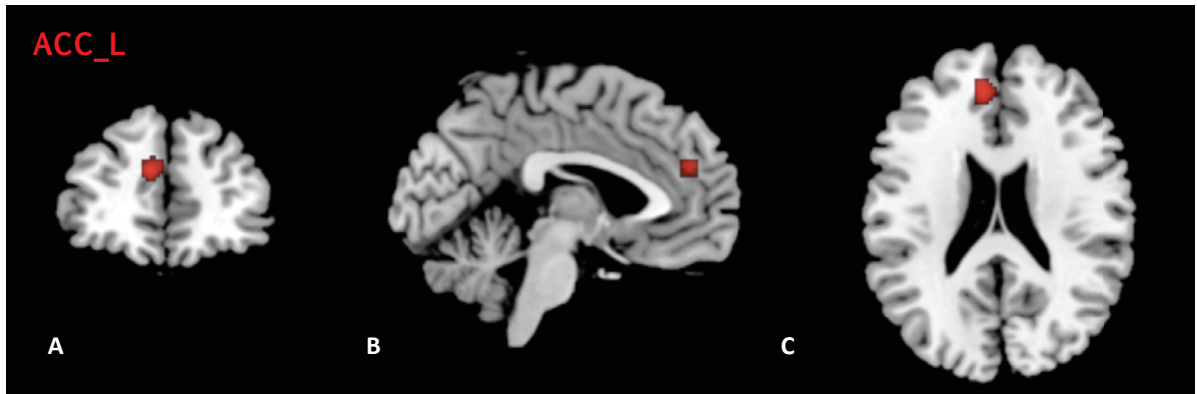
*Parkinson's with dementia*; PDND= Parkinson's without dementia; PD-MCI = *Parkinson's with mild cognitive impairment*; PD-NMCI= *Parkinson's without mild cognitive impairment*; DPD = *Parkinson's with depression*; NDPD= *Parkinson's without depression*; PD-CI = *Parkinson's with cognitive impairment*; PDVH = *Parkinson's with visual hallucinations*; PDNVH = *Parkinson's without visual hallucinations*; PD-ICD= *Parkinson's with impulse control disorders*; PD-CNTR= *Parkinson's without impulse control disorders*; PD- FOG+ = *Parkinson's with freezing of gait*, PD-FOG- = *Parkinson's without freezing of gait*; PDL = *Parkinson's left side onset*; PDR= *Parkinson's right side onset*; PD SMC+ = *Parkinson's with subjective memory complains*; PD SMC- = *Parkinson's without subjective memory complains*; MMSE = *mini-mental state examination*; MoCA = *Montreal cognitive assessment*; UPDRSIII = *unified Parkinson's disease rating scale*; FWHM = *full width at half maximum*; TMT = *trail making test* ; CVLT = *California verbal learning test*; TOL = *Tower of London test*; MADRS = *Montgomery-Asberg depression rating scale*; ROCFT = *Rey- Osterrieh complex figure test*; RAVLT = *Rey auditory verbal learning test*; DLB = *Dementia with Lewy Bodys*; RCPM = *Raven colored progressive matrices*; MSA-P = *Multiple System Atrophy of Parkinson type*

#### 4.1.2 Vergleichene Kontraste und Ergebnisse

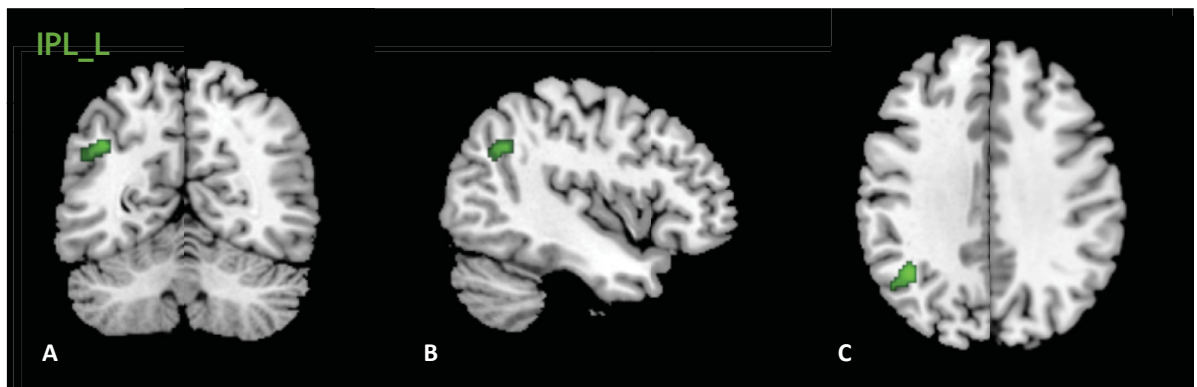
Die statistische Auswertung der Meta-Analyse unter Verwendung des ALE-Algorithmus (Vgl. Kap. 3.1.2) ergab drei konvergente Cluster für den Kontrast HC>PDx. Für die übrigen untersuchten Kontraste (HC>PD-CI, HC>PDND, PDND>PD-CI, PDND>PDD, PD<+>cognitive) konnten keine signifikanten konvergenten Cluster gefunden werden.

Für den Vergleich PDx vs. HC konnten insgesamt 30 Studien mit einer absoluten Zahl von 1857 Probanden, davon 1088 Parkinsonpatienten und 769 gesunde Kontrollen, herangezogen werden. Diese 30 Studien umfassten 42 Einzelexperimente mit einer durchschnittlichen Anzahl von 44 Probanden pro Experiment. Drei Regionen mit konsistent verringerter grauer Substanz bei PDx im Vergleich zu HC konnten detektiert werden. Diese waren zum einen der linke anteriore cinguläre Kortex (*left anterior cingulate cortex, ACC\_L*) (Vgl. Abb. 3), der linke caudale Lobulus parietalis inferior (*left inferior parietal lobule, IPL\_L*) (Vgl. Abb. 4) und der rechte intraparietale Sulcus (*right intraparietal sulcus, IPS\_R*) (Vgl. Abb. 5). Die Zentren der Cluster werden im MNI-Koordinatensystem angegeben:

(ACC\_L, Center (x: -6/ y: 44/ z: 22), 113 voxel; IPL\_L, Center (x: -44/ y: -60/ z: 32), 94 voxel; IPS\_R, Center (x: 38/ y: -64/ z: 36), 122 voxel).

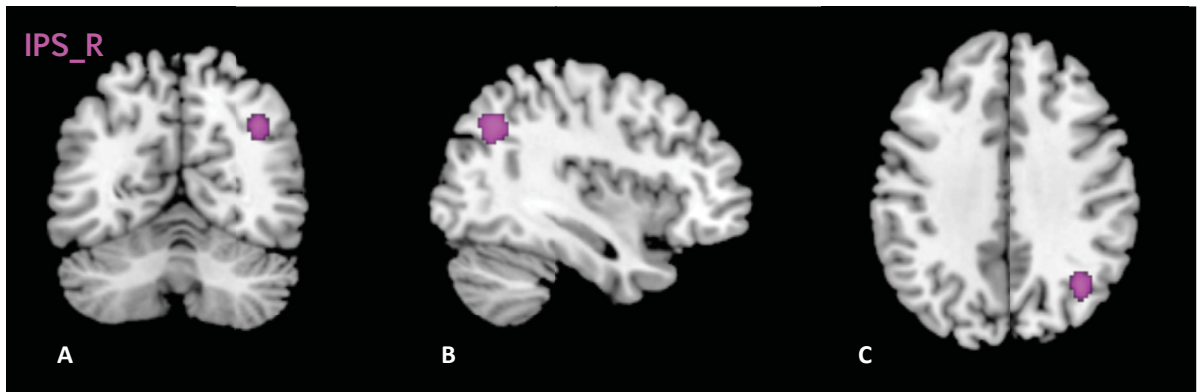


**Abb. 3:** Regionen mit signifikant, konvergent verringertem Volumen der grauen Substanz bei Morbus Parkinson. Koordinaten-basierte Meta-Analyse, korrigiert auf Cluster Level für Familienfehler (FWE)  $p \leq 0,05$ . PDx vs HC: ACC\_L, Center (x: -6/ y: 44/ z: 22), 113 voxel PD = Parkinson's disease, HC = Healthy controls, PDx = alle Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom die in der Meta-Analyse eingeschlossen wurden, ACC\_L= linker anteriorer cingulärer Kortex (A, koronare; B, sagittal; C, axiale Ebene)



**Abb. 4:** Regionen mit signifikant, konvergent verringertem Volumen der grauen Substanz bei Morbus Parkinson. Koordinaten-basierte Meta-Analyse, korrigiert auf Cluster Level für Familienfehler (FWE)  $p \leq 0,05$ . PDx vs HC: IPL\_L, Center (x: -44/ y: -60/ z: 32) 94 voxel PD = Parkinson's disease, HC = Healthy controls, PDx = alle Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom die in der Meta-Analyse eingeschlossen wurden, IPL\_L= linker Lobulus parietalis inferior (A, koronare; B, sagittal; C, axiale Ebene)



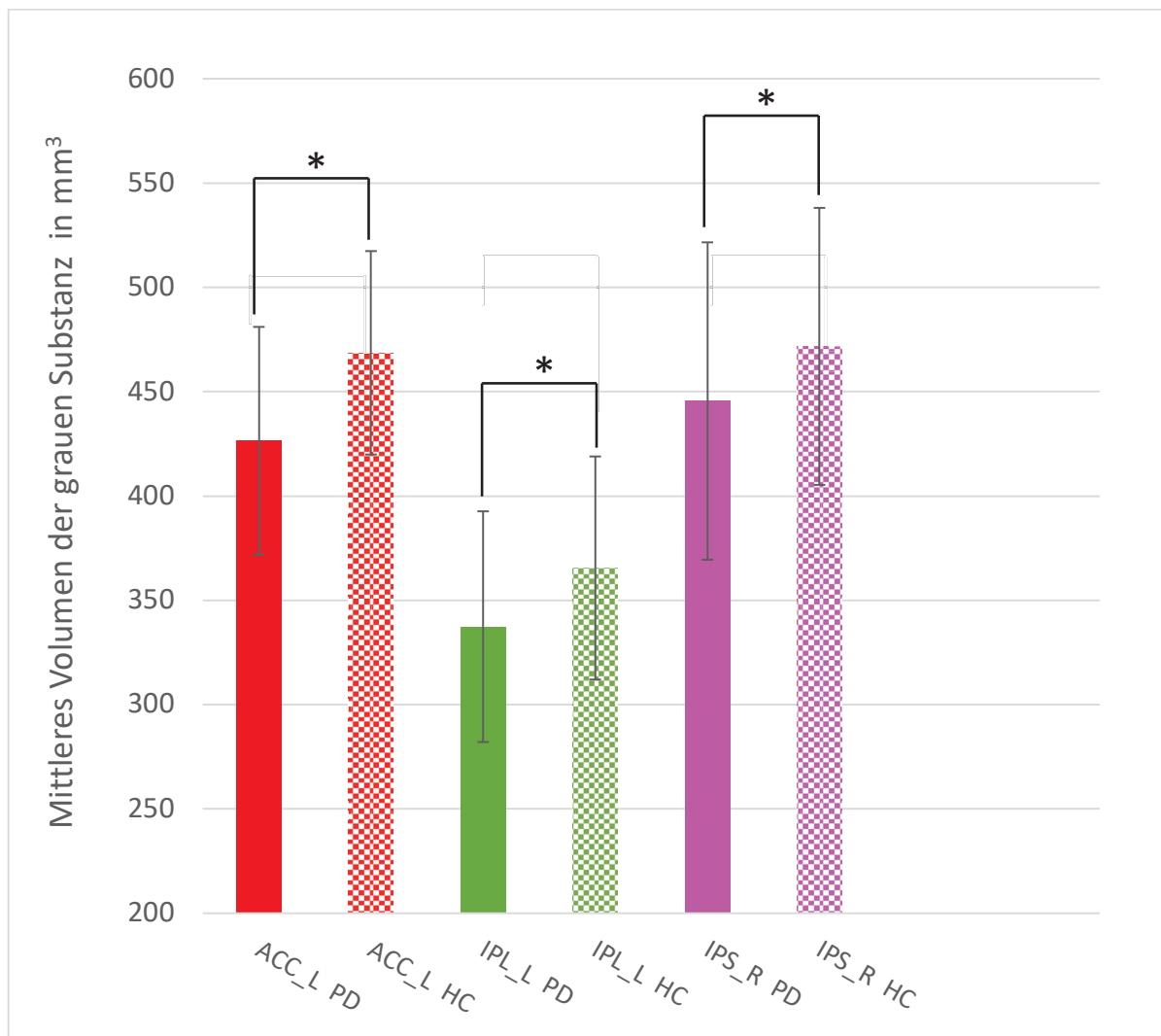


**Abb. 5:** Regionen mit signifikant, konvergent verringertem Volumen der grauen Substanz bei Morbus Parkinson. Koordinaten-basierte Meta-Analyse, korrigiert auf Cluster Level für Familienfehler (FWE)  $p \leq 0,05$ . PDx vs HC: IPS\_R, Center (x: 38/ y: -64/ z: 36), 122 voxel PD = *Parkinson's disease*, HC = *Healthy controls*, PDx = alle Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom die in der Meta-Analyse eingeschlossen wurden, IPS\_R= rechter intraparietaler Sulcus (A, koronare; B, sagittal; C, axiale Ebene)

## 4.2 Validierung und Alterungseffekte - Volumenbasierte Analyse

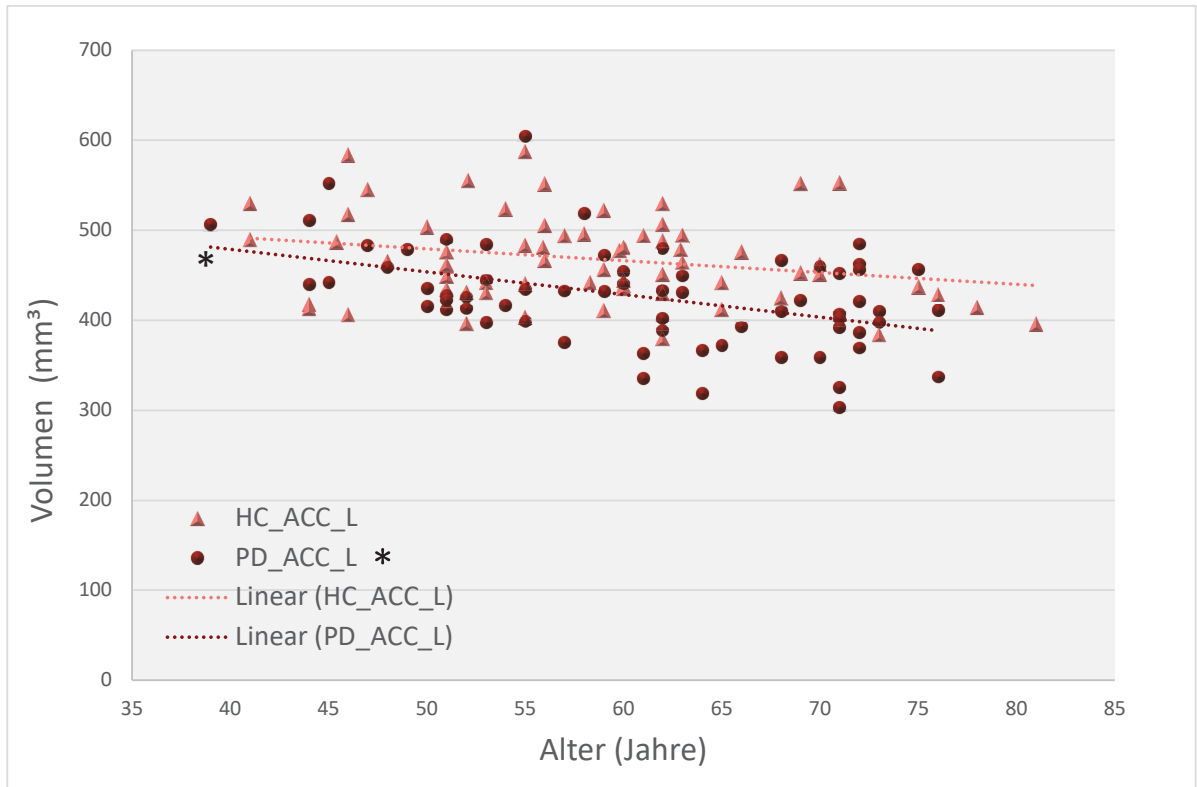
### 4.2.1 Gruppenvergleich, Korrelation mit Alter und Interaktionseffekt

Der Gruppenvergleich im Rahmen dieser Studie dient der Validierung der Ergebnisse der Meta-Analyse. Dazu dienen ein unabhängiges Patientenkollektiv und eine passende Kontrollgruppe aus dem Universitätsklinikum Düsseldorf. In dem Gruppenvergleich wurden die drei Seed-Regionen aus der ALE Analyse (ACC\_L, IPL\_L, IPS\_R) als Grundlage benutzt und innerhalb dieser Regionen der Volumenunterschied zwischen Patienten und gesunden Kontrollen berechnet. In dieser regionalen VBM-Analyse wurden signifikante Volumenunterschiede der grauen Substanz in allen drei untersuchten Regionen gefunden: ACC\_L  $p < 0,001$   $F = 21,582$ ; IPL\_L  $p = 0,004$   $F = 8,697$ ; IPS\_R  $p = 0,038$   $F = 4,377$ ; (Vgl. Abb. 6).

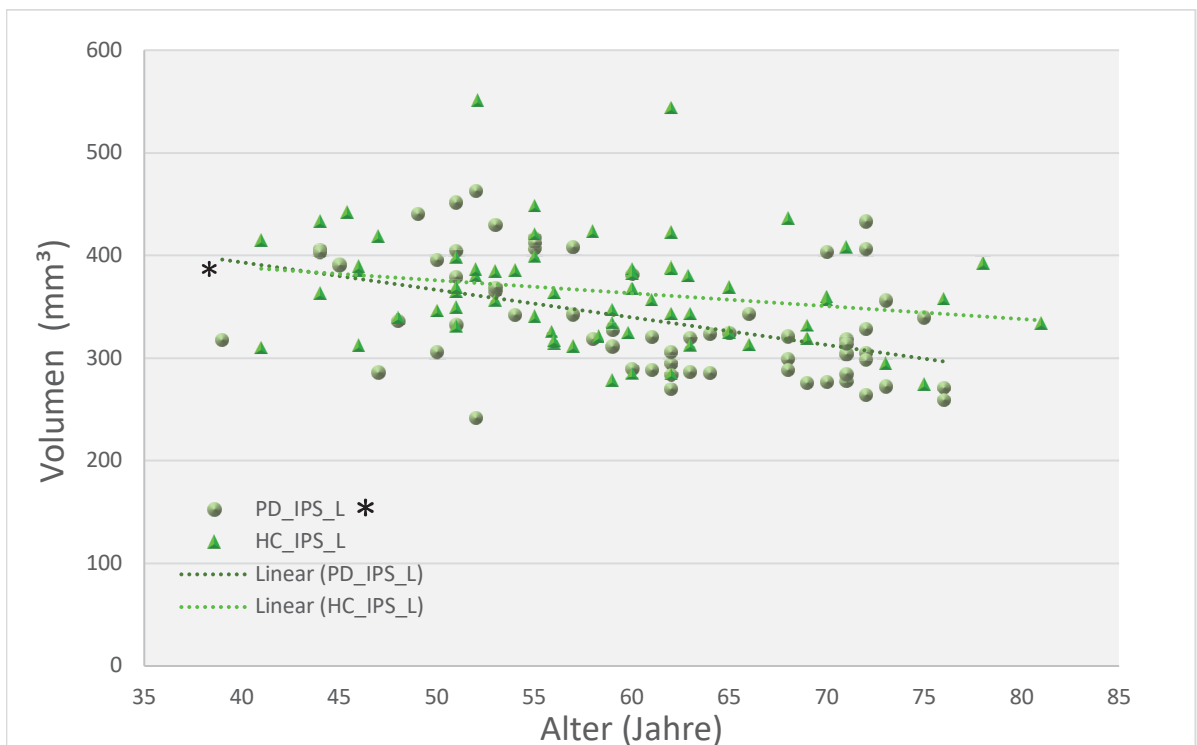


**Abb. 6: Gruppenvergleich der Hirnstruktur HC > PD im PD-HHU Sample.** Signifikanter Volumen-Unterschied in allen Seed-Regionen (ACC\_L  $p < 0,001$   $F=21,582$ ; IPL\_L  $p=0,004$   $F=8,697$ ; IPS\_R  $p=0,038$   $F=4,377$ , Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$  in der Abbildung gekennzeichnet mit \*). Eine multivariate ANOVA für stetige Variablen wurde genutzt. Werte sind angegeben als arithmetisches Mittel, der schwarze Balken kennzeichnet die Standardabweichung,  $n=130$ . HC = *Healthy Controls*, PD = *Parkinson's disease*, ACC\_L =linker anteriorer cingulärer Kortex, IPL\_L = linker Lobulus parietalis inferior, IPS\_R = rechter intraparietaler Sulcus, ANOVA= *analysis of variance*

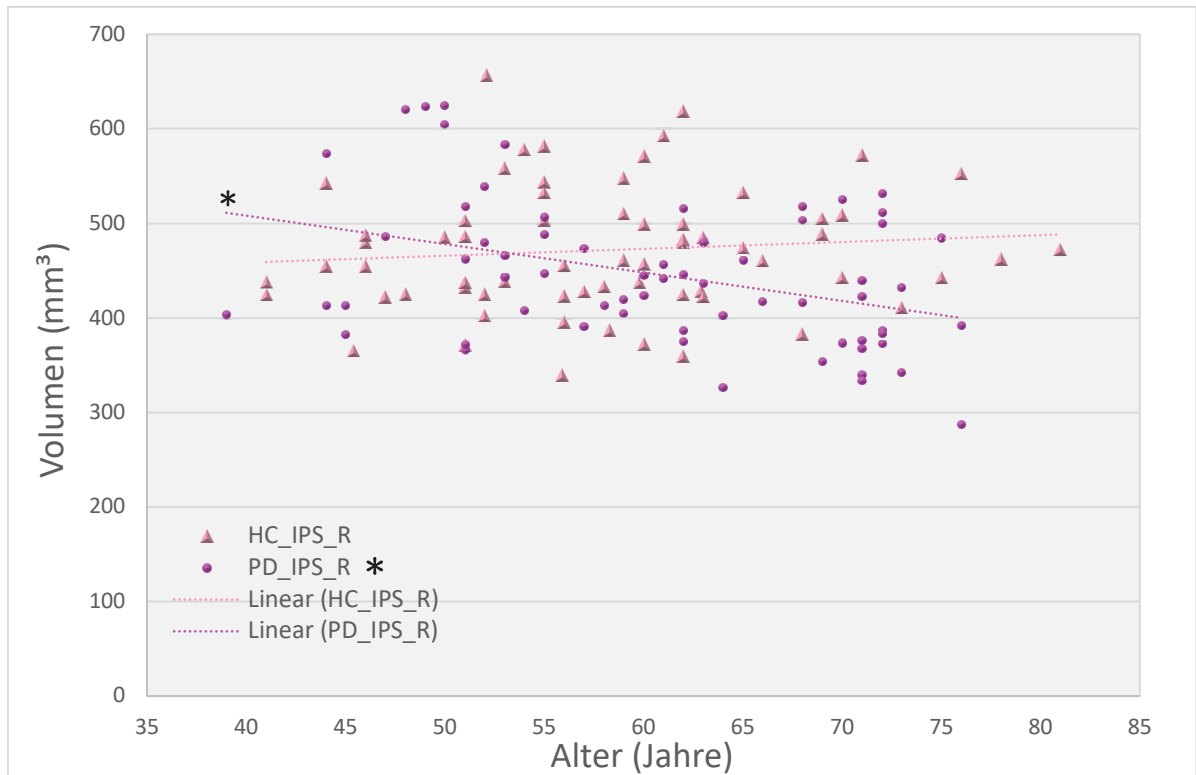
In der regionalen VBM-Analyse der einzelnen Regionen innerhalb der Patientengruppe der lokalen PD-HHU Kohorte konnte eine negative Korrelation des Alters mit dem Volumen der grauen Substanz in allen drei Seed-Regionen detektiert werden: ACC\_L  $p < 0,001$   $r = -0,378$ ; IPL\_L  $p < 0,001$   $r = -0,369$ ; IPS\_R  $p = 0,033$   $r = -0,187$ . Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$  (Vgl. Abb. 7; Abb. 8; Abb.9).



**Abb. 7:** PD-HHU: Parkinson Kohorte (PD) zeigt größere alterungsbedingte Abnahme der grauen Substanz als die Kontrollgruppe (HC) PD: alterungsbedingte Abnahme der grauen Substanz im linken ACC (ACC\_L  $p < 0,001$   $r = -0,378$ ) HC: keine signifikante alterungsbedingte Abnahme der grauen Substanz im linken ACC. Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$  in der Abbildung mit \* gekennzeichnet, PD = *Parkinson's disease*, HC = *healthy controls*, ACC\_L = linker anteriorer cingulärer Kortex



**Abb. 8:** PD-HHU: Parkinson Kohorte (PD) zeigt größere alterungsbedingte Abnahme der grauen Substanz als die Kontrollgruppe (HC) PD: alterungsbedingte Abnahme der grauen Substanz im linken IPL (IPL\_L  $p < 0,001$   $r = -0,369$ ) HC: keine signifikante alterungsbedingte Abnahme der grauen Substanz. Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$  in der Abbildung mit \* gekennzeichnet, PD = *Parkinson's disease*, HC = *healthy controls*, IPL\_L = linker Lobulus parietalis inferior



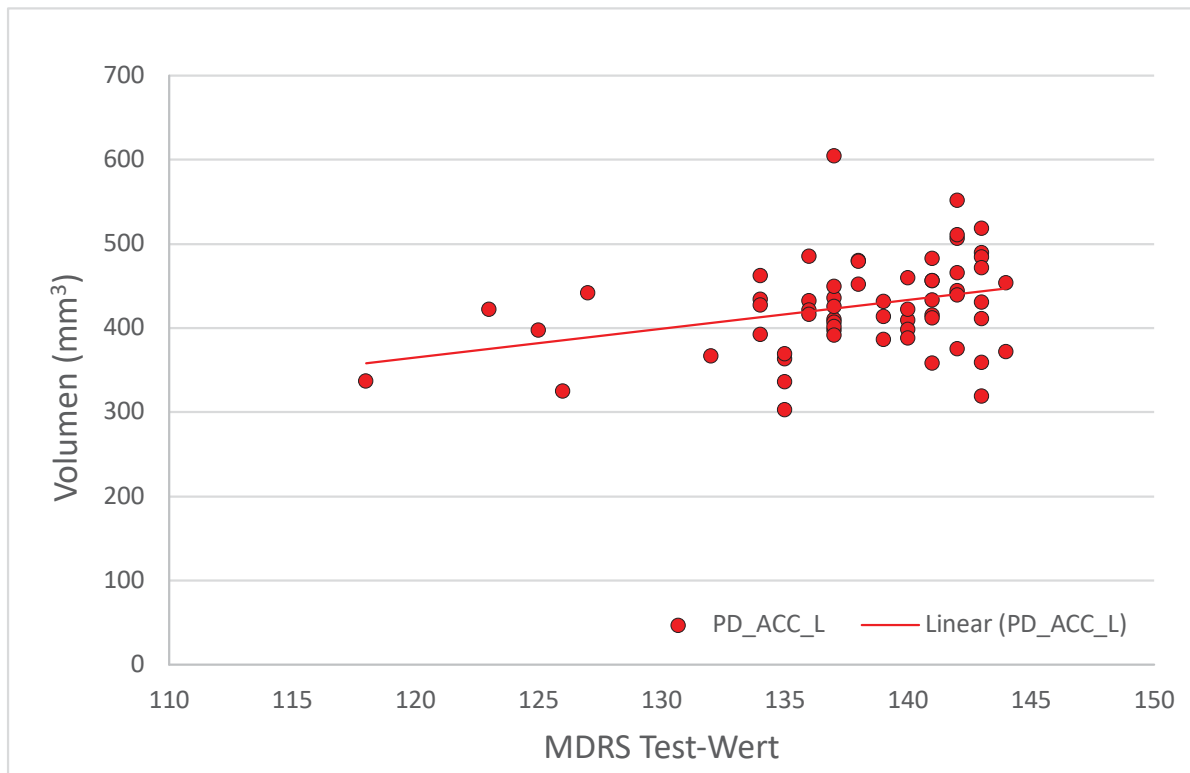
**Abb. 9: PD-HHU: Parkinson Kohorte (PD) zeigt größere alterungsbedingte Abnahme der grauen Substanz als die Kontrollgruppe (HC)** PD: alterungsbedingte Abnahme der grauen Substanz im rechten IPS (IPS\_R  $p=0,033$   $r= -0,187$ ) HC: keine signifikante alterungsbedingte Abnahme der grauen Substanz. Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$  in der Abbildung mit \* gekennzeichnet, PD = Parkinson's disease, HC = healthy controls, IPS\_R = rechter intraparietaler Sulcus

Neben dem signifikanten Gruppenunterschied und der Korrelation der einzelnen Seed-Regionen mit dem Alter der Patienten ließ sich ebenfalls ein Interaktionseffekt zwischen Alter und Gruppe (erkrankt/nicht-erkrankt) feststellen. Dies bedeutet hier, dass bei Patienten der Faktor Alter einen stärkeren Einfluss auf das Volumen der grauen Substanz in den untersuchten Hirnregionen hat als bei Gesunden, also nicht-erkrankten Probanden. Dieser Interaktionseffekt war höchst signifikant für alle drei getesteten Regionen: ACC\_L  $p < 0,001$   $F=22,185$ ; IPL\_L  $p < 0,001$   $F=14,61$ ; IPS\_R  $p=0,009$   $F=4,924$ .

In der gesunden Kontrollgruppe konnte kein signifikanter Alterseffekt auf die Volumenabnahme der untersuchten Seed-Regionen gefunden werden: ACC\_L  $p=0,05$   $r= -0,244$ ; IPL\_L  $p=0,089$   $r= -0,213$ ; IPS\_R  $p=0,432$   $r=0,099$ , Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ .

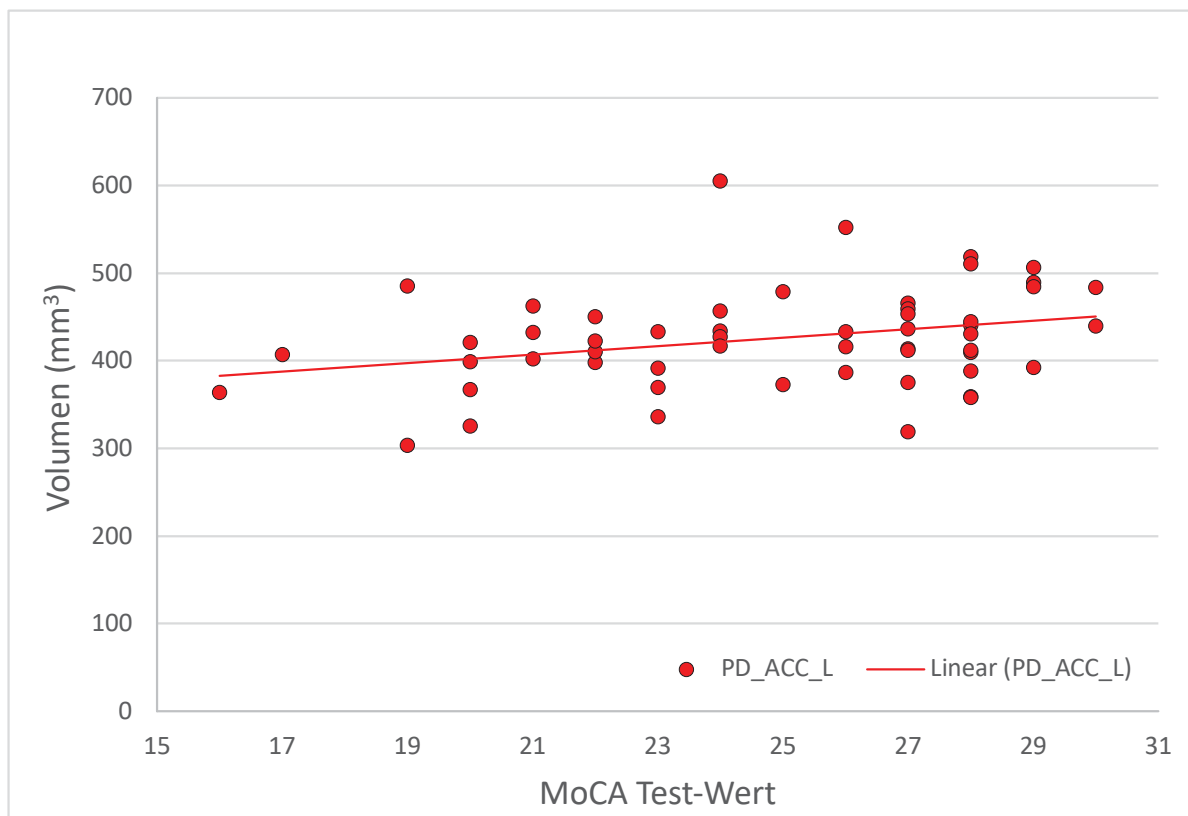
#### 4.2.2 Korrelation mit kognitiven Tests, UPDRS III und Krankheitsdauer

Eine signifikante positive Korrelation ergab sich für das Volumen des linken ACC mit Anzahl der Punkte im MDRS Score: ACC\_L  $p=0,009$ ,  $r= 0,325$ ; Spearman-Korrelation, Signifikanzniveau  $p\leq 0,05$ . Schlechtes Abschneiden im MDRS Score (niedrige Punktzahl) korrelierte hierbei mit einem geringeren Volumen im linken ACC (Vgl. Abb. 10).



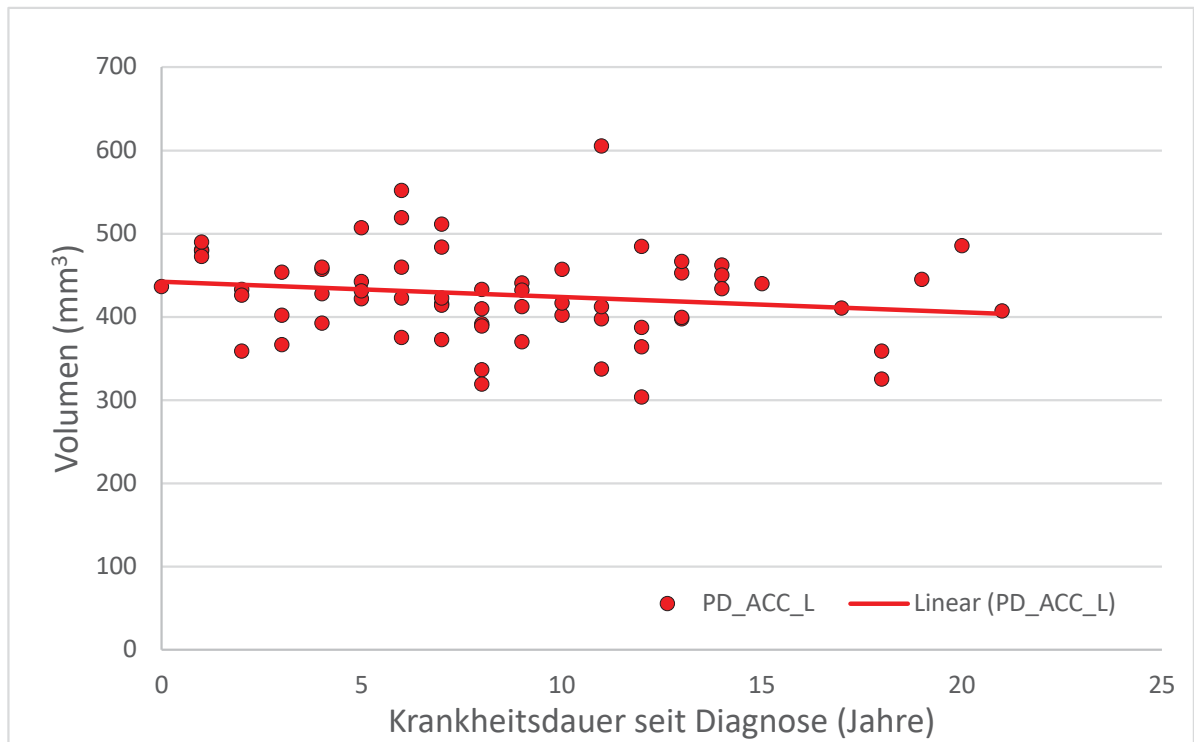
**Abb. 10: PD-HHU: Unterschiede im Volumen der grauen Substanz korrelieren mit kognitiver Performance: Größeres Hirnvolumen ist korreliert mit besserer kognitiver Funktion.** Signifikant geringeres Volumen der grauen Substanz für die Korrelation MDRS Test-Wert mit ACC\_L Volumen: ( $p=0,009$   $r=0,325$ ). Spearman's Korrelation, Signifikanzniveau  $p\leq 0,05$ , PD = *Parkinson's disease*, ACC\_L = linker anteriorer cingulärer Kortex, MDRS = *Mattis dementia rating scale*

Außerdem konnte auch der MoCA Score in einer der Seed-Regionen positiv mit dem Volumen grauer Substanz korreliert werden. Es zeigten sich bei schlechten Test-Werten im MoCA Score ein signifikant geringeres Volumen der grauen Substanz im linken ACC: ACC\_L  $p=0,02$   $r=0,315$ ; Spearman's Korrelation, Signifikanzniveau  $p\leq 0,05$  (Vgl. Abb.11).

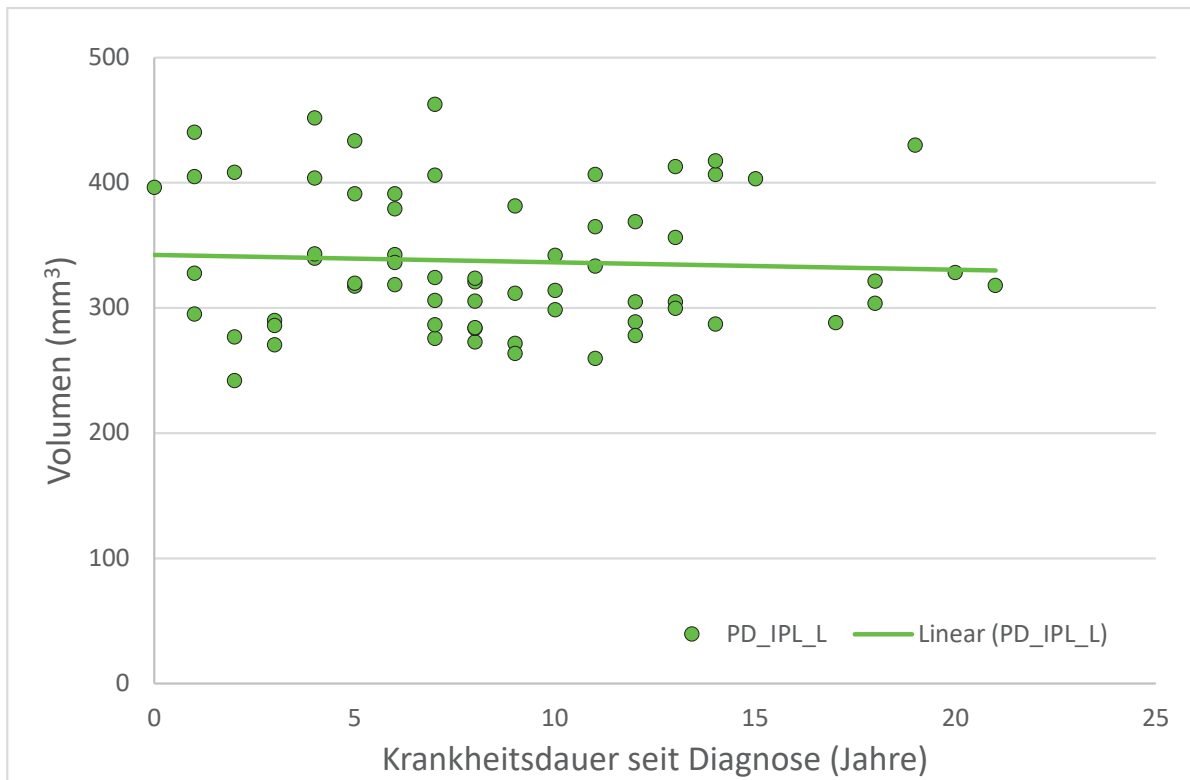


**Abb. 11: PD-HHU: Unterschiede im Volumen der grauen Substanz korrelieren mit kognitiver Performance: Größeres Hirnvolumen ist korreliert mit besserer kognitiver Funktion.** Signifikant geringeres Volumen der grauen Substanz für die Korrelation MoCA Test-Wert mit ACC\_L Volumen: (ACC\_L  $p=0,02$   $r=0,315$ ) Spearman's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ , PD = *Parkinson's Disease*, ACC\_L = linker anteriorer cingulärer Kortex, MoCA = *Montreal Cognitive Assessment*

Zudem konnte eine Korrelation der Krankheitsdauer seit Diagnosestellung mit dem Volumen der grauen Substanz in allen drei Seed-Regionen festgestellt werden: ACC\_L  $p < 0,001$   $r = -0,367$ ; IPL\_L  $p = 0,0013$   $r = -0,218$ ; IPS\_R  $p = 0,007$   $r = -0,234$ ; Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$  (Vgl. Abb. 12; Abb. 13; Abb.14).

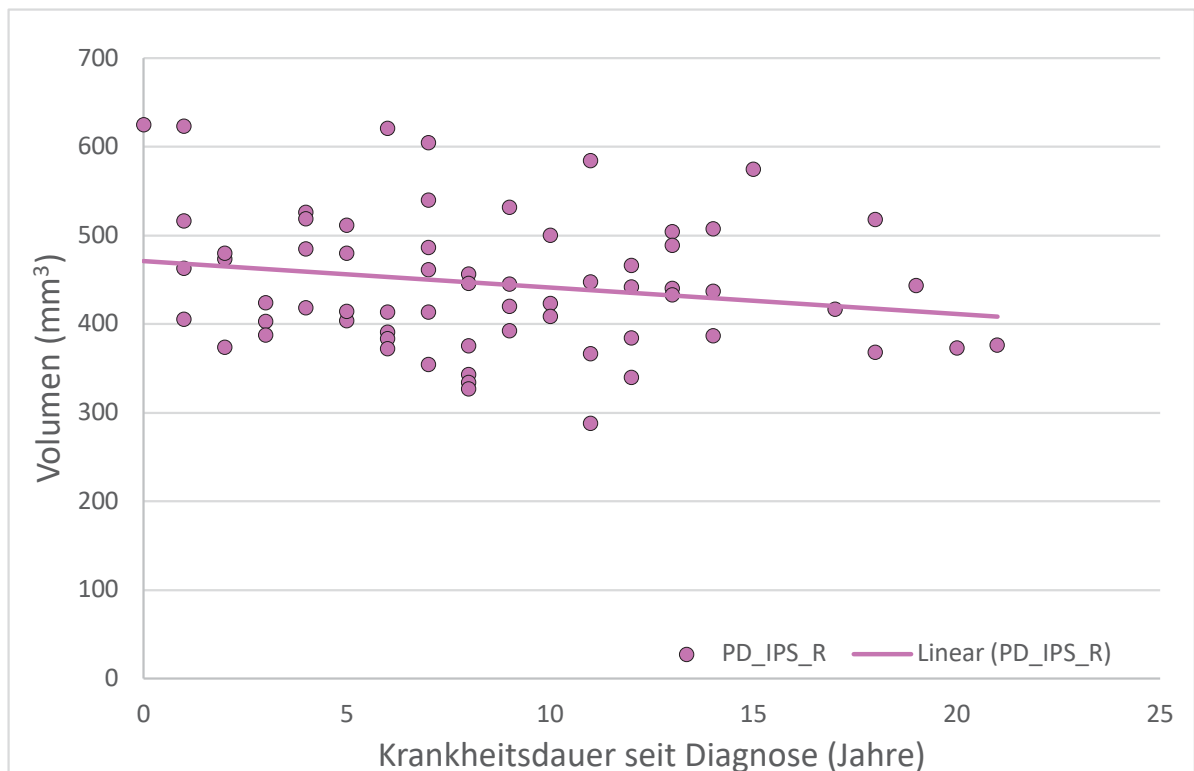


**Abb. 12:** PD-HHU: Krankheitsdauer seit Diagnosestellung korreliert negativ mit dem Volumen des linken ACC: (ACC\_L  $p < 0,001$   $r = -0,367$ ). Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ , PD = *Parkinson's disease*, HC = *healthy controls*, ACC\_L = linker anteriorer cingulärer Kortex



**Abb. 13:** PD-HHU: Krankheitsdauer seit Diagnosestellung korreliert negativ mit dem Volumen des linken IPL: (IPL\_L  $p=0,0013$   $r= -0,218$ ). Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ , PD = *Parkinson's disease*, HC = *healthy controls*, IPL\_L = linker Lobulus parietalis inferior



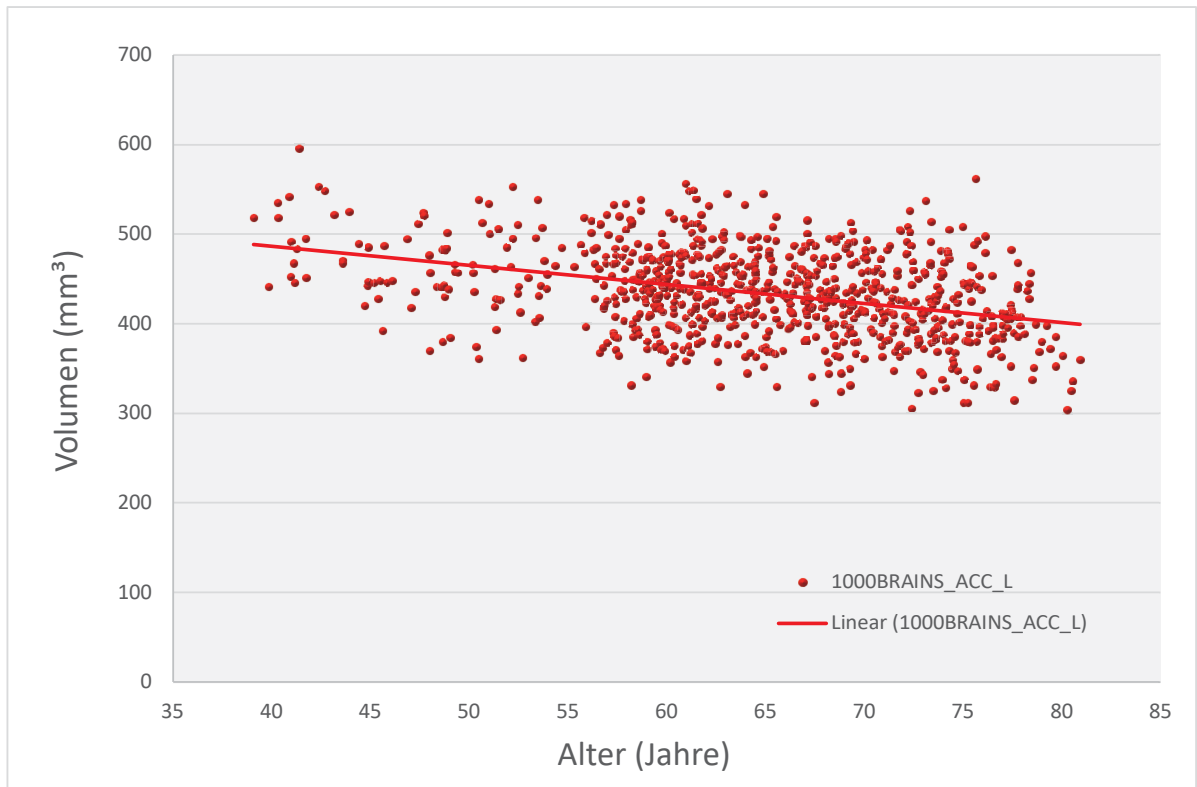


**Abb. 14: PD-HHU: Krankheitsdauer seit Diagnosestellung korreliert negativ mit der kortikalen Dicke des rechten IPS:** (IPS\_R  $p=0,007$   $r= -0,234$ ). Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p\leq 0,05$ , PD = Parkinson's disease, HC = healthy controls, IPS\_R = rechter intraparietaler Sulcus

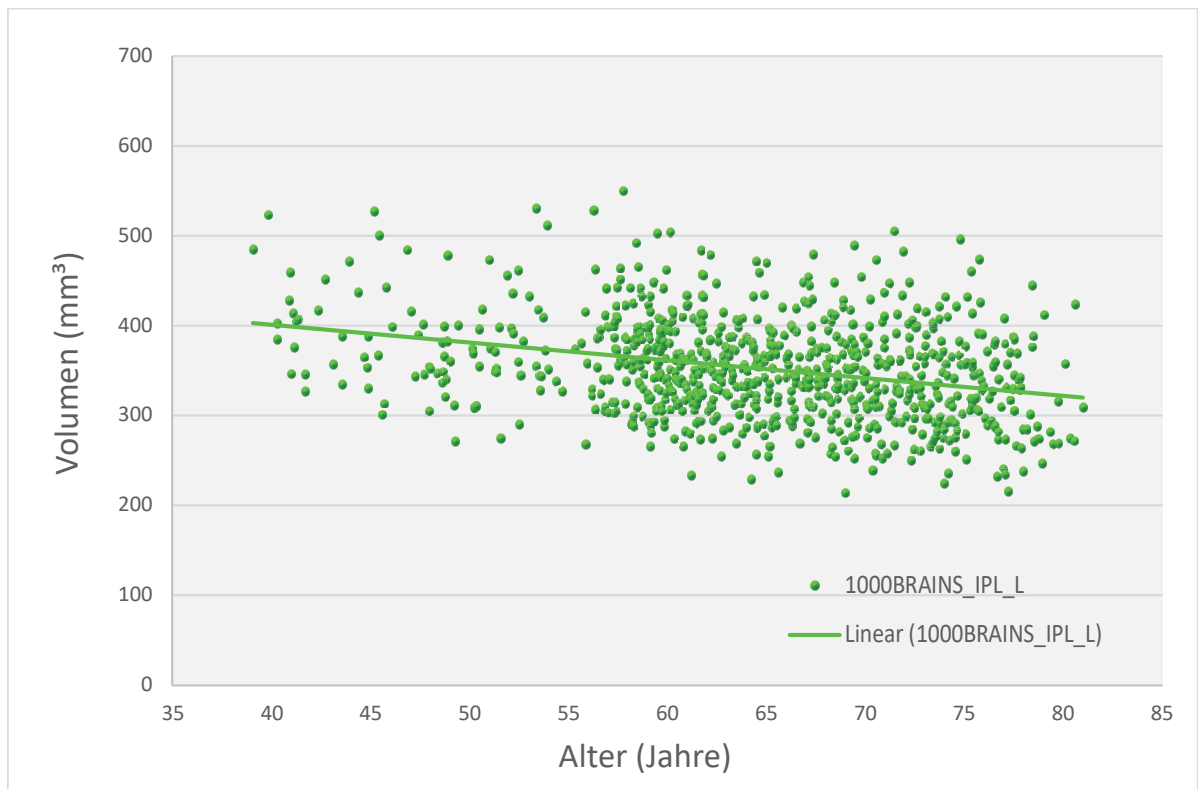
In der regionalen VBM-Analyse konnte keine signifikante Korrelation zwischen UPDRSIII Test-Wert und untersuchten Seed-Regionen innerhalb der Patientengruppe der PD-HHU Kohorte festgestellt werden.

#### 4.2.3 Alterungseffekte in populationsbasierter Kohorte - 1000BRAINS

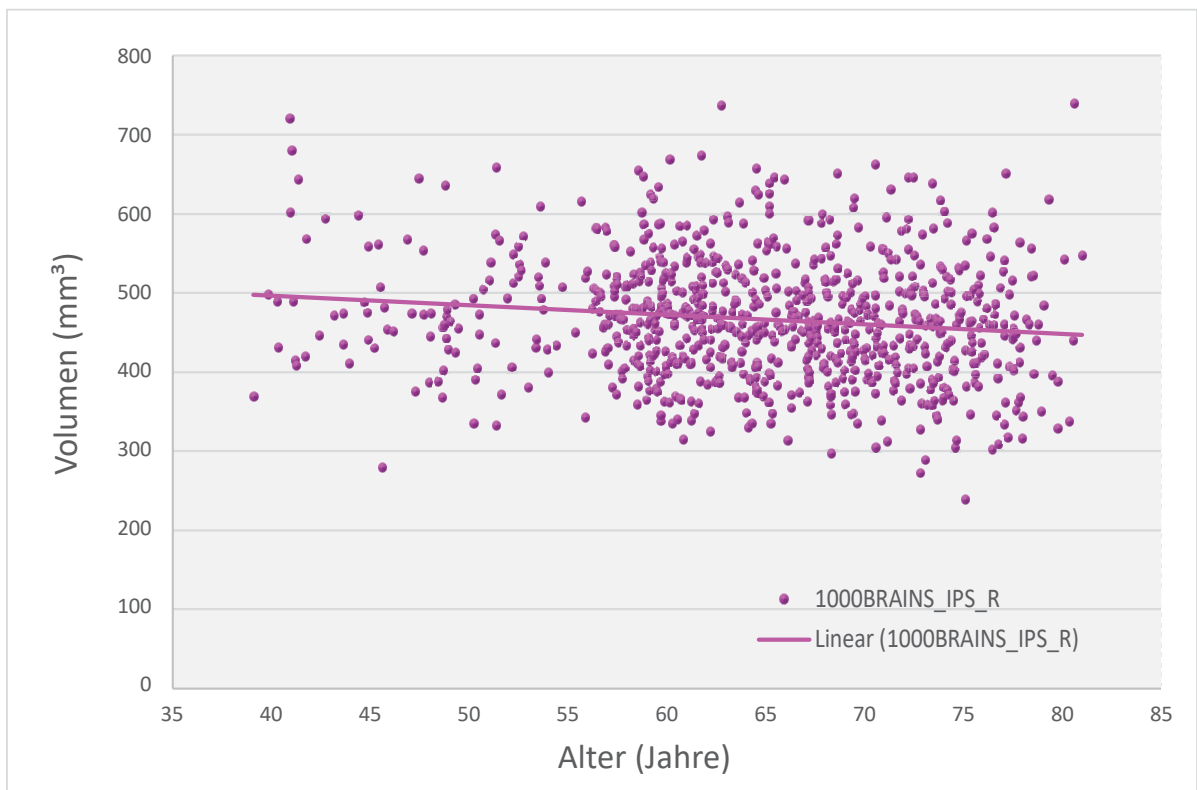
Um die statistische Aussagekraft zu erhöhen und damit auch kleinere Alterungseffekte sichtbar zu machen, wurde die regionale VBM Analyse ebenso an einer großen populations-basierten Kohorte (1000BRAINS) durchgeführt. In dieser großen Gruppe aus gesunden Probanden, die hinsichtlich der Altersverteilung auf die UKD Kohorte angepasst wurde, konnte im Gegensatz zur gesunden Kontrollgruppe der PD-HHU Kohorte, eine signifikante negative Korrelation von Alter und Volumen der grauen Substanz in allen drei Regionen detektiert werden: ACC\_L  $p<0,001$   $r= -0,373$ ; IPL\_L  $p<0,001$   $r= -0,304$ ; IPS\_R  $p<0,001$   $r= -0,135$ ; Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p\leq 0,05$  (Vgl. Abb. 15; Abb.16; Abb.17).



**Abb. 15:** PD-HHU: Alters-assozierte Unterschiede in der Hirnstruktur können in einer großen, populations-basierten Kohorte bestätigt werden. Der linke ACC zeigt signifikante Korrelation mit Alter in der regionalen VBM-Analyse: (ACC\_L  $p < 0,001$   $r = -0,373$ ). Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ , PD = *Parkinson's disease*, HC = *healthy controls*, ACC\_L = linker anteriorer cingulärer Kortex



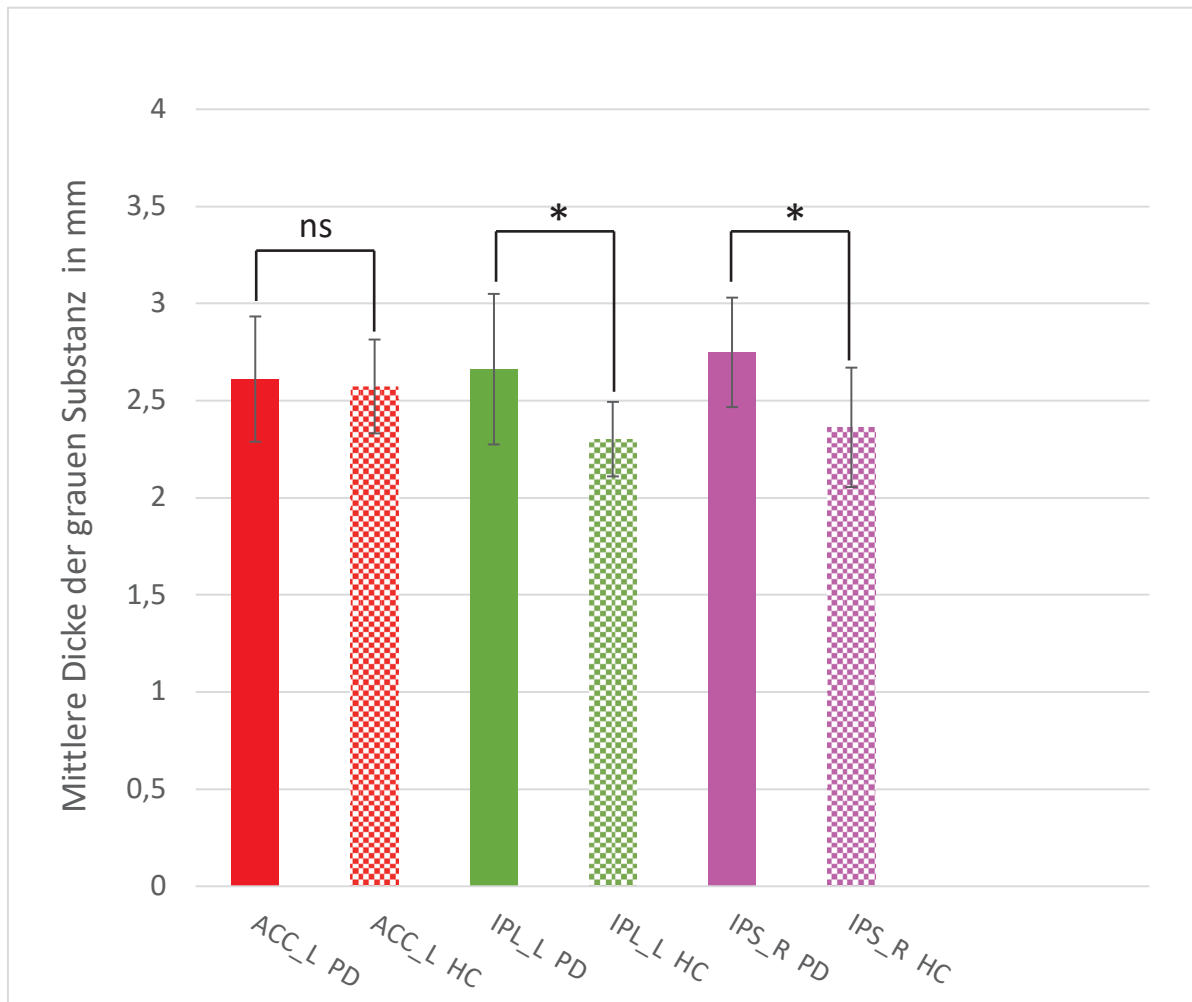
**Abb. 16: 1000BRAINS: Alters-assoziierte Unterschiede in der Hirnstruktur können in einer großen, populationsbasierten Kohorte bestätigt werden.** Der linke IPL zeigt signifikante Korrelation mit Alter in der regionalen VBM-Analyse: (IPL\_L  $p < 0,001$   $r = -0,304$ ). Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ , PD = *Parkinson's disease*, HC = *healthy controls*, IPL\_L = linker Lobulus parietalis inferior



**Abb. 17: 1000BRAINS: Alters-assoziierte Unterschiede in der Hirnstruktur können in einer großen, populations-basierten Kohorte bestätigt werden.** Der rechte IPS zeigt signifikante Korrelation mit Alter in der regionalen VBM-Analyse: (IPS\_R  $p < 0,001$   $r = -0,135$ ). Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ , PD = *Parkinson's disease*, HC = *healthy controls*, IPS\_R = rechter intraparietaler Sulcus

## 4.3 Validierung und Alterungseffekte – Oberflächenbasierte Analyse

### 4.3.1 Gruppenvergleich, Korrelation mit Alter und Interaktionseffekt



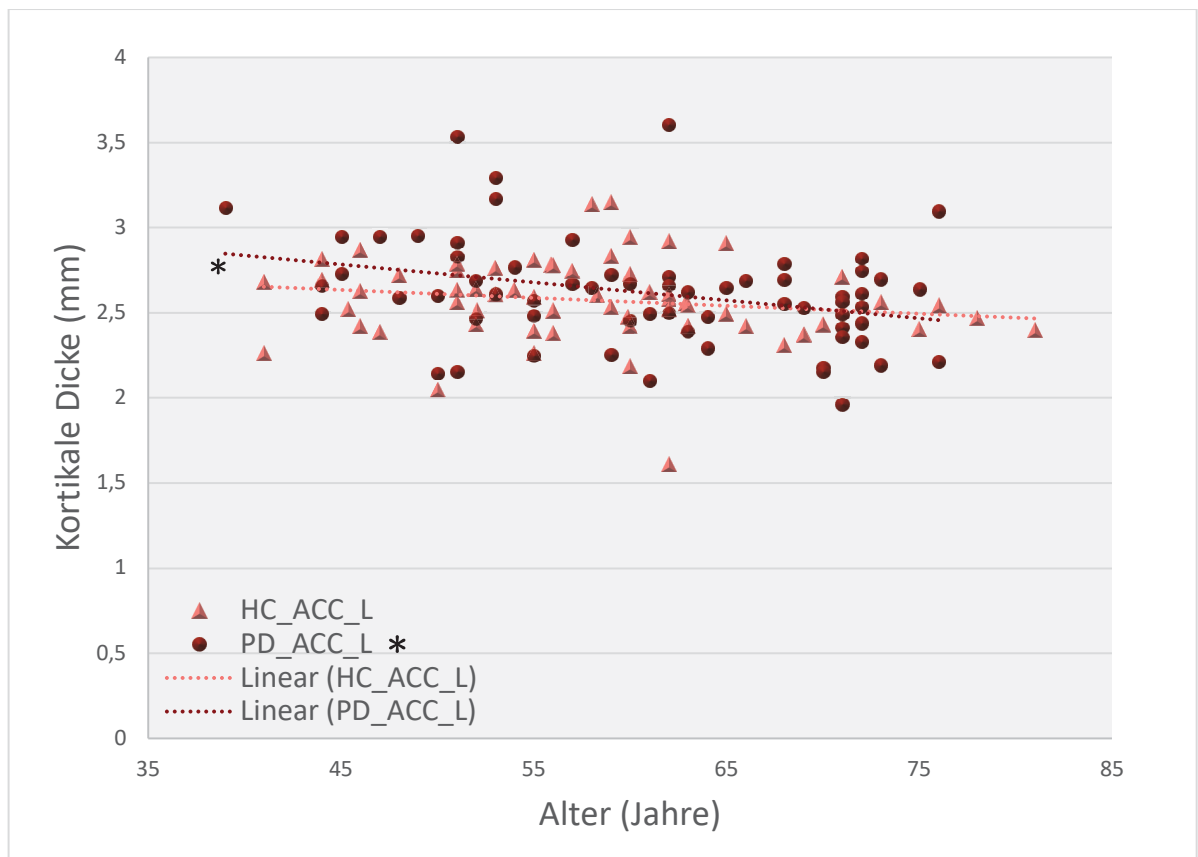
**Abb. 18: Gruppenvergleich der Hirnstruktur HC > PD im PD-HHU Sample.** Signifikanter Unterschied der kortikalen Dicke in zwei Seed-Regionen (IPL\_L  $p < 0,001$   $F = 45,128$ ; IPS\_R  $p < 0,001$   $F = 55,7$ , Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$  in der Abbildung gekennzeichnet mit \*). Eine multivariate ANOVA für stetige Variablen wurde genutzt. Werte sind angegeben als arithmetisches Mittel, der schwarze Balken kennzeichnet die Standardabweichung,  $n = 130$ . HC = *Healthy Controls*, PD = *Parkinson's disease*, ns = nicht signifikant, ACC\_L = linker anteriorer cingulärer Kortex, IPL\_L = linker Lobulus parietalis interior, IPS\_R = rechter intraparietaler Sulcus, ANOVA = *analysis of variance*

Es zeigte sich sowohl für den linken IPL als auch für den rechten IPS ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der kortikalen Dicke im Gruppenvergleich PD vs. HC innerhalb der PD-HHU Kohorte: IPL\_L  $p < 0,001$   $F = 45,128$ ; IPS\_R  $p < 0,001$   $F = 55,7$  (Vgl. Abb. 18).

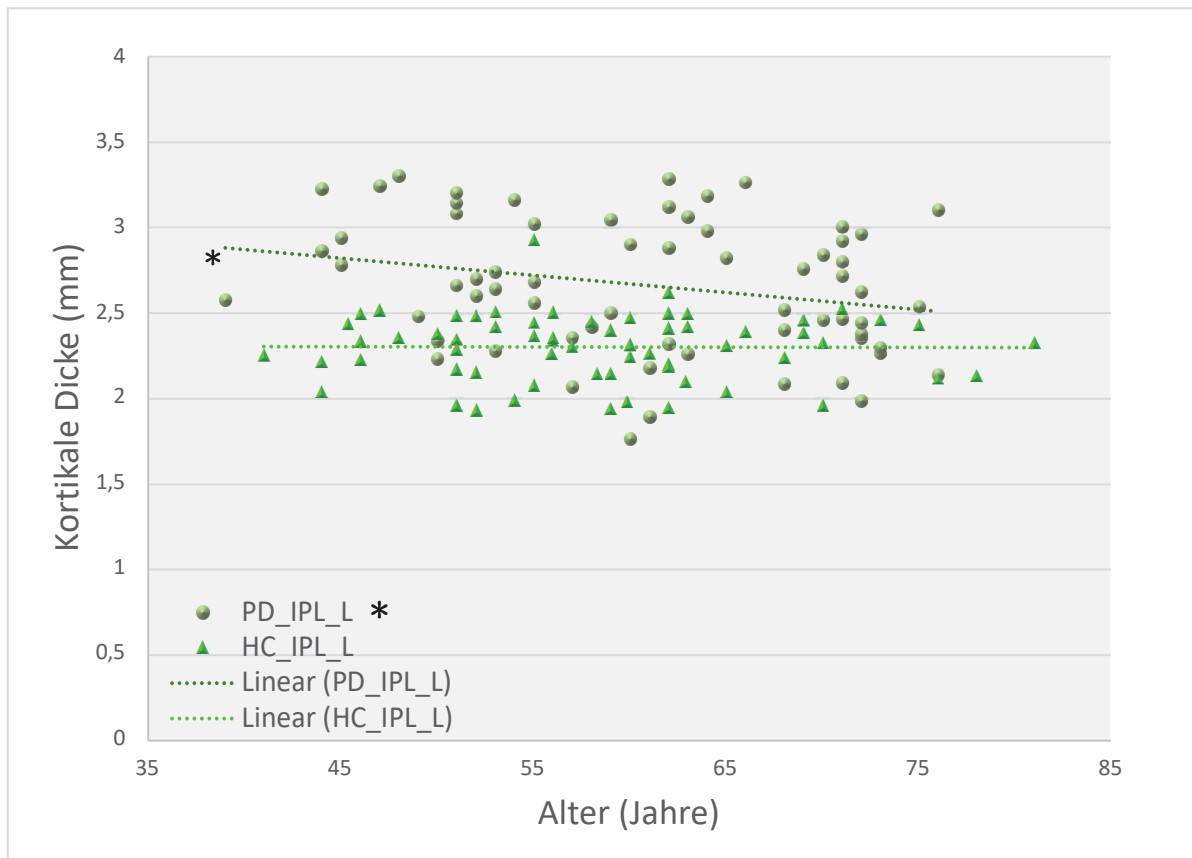
In der regionalen oberflächenbasierten Analyse wurde außerdem die Korrelation von kortikalen Seed-Regionen aus der ALE-Analyse (ACC\_L, IPL\_L, IPS\_R) mit Alter sowie der Krankheitsdauer untersucht. Für die Patienten-Gruppe der PD-HHU Kohorte konnte eine

signifikante negative Korrelation der kortikalen Dicke im linken ACC sowie dem linken IPL mit dem Alter der Patienten gezeigt werden: ACC\_L  $r = -0,320$   $p = 0,009$ ; IPL\_L  $p = 0,044$   $r = -0,251$ ; Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$  (Vgl. Abb. 19; Abb. 20). Für den rechten IPS in der Patienten-Gruppe, sowie für alle drei Regionen innerhalb der gesunden Kontrollgruppe, konnte keine signifikante Korrelation mit dem Alter beobachtet werden (PD: IPS\_R  $p = 0,072$   $r = -0,224$ ; HC: ACC\_L  $p = 0,164$   $r = -0,175$ ; IPL\_L  $p = 0,958$   $r = -0,007$ ; IPS\_R  $p = 0,301$   $r = -0,130$ ).

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass ebenfalls in der Oberflächenanalyse ein hochsignifikanter Interaktionseffekt zwischen Alter und Gruppe (erkrankt/nicht-erkrankt) in allen drei Seed-Regionen besteht: ACC\_L  $p = 0,016$   $F = 4,253$ ; IPL\_L  $p < 0,001$   $F = 21,586$ ; IPS\_R  $p < 0,001$   $F = 28,828$ .



**Abb. 19:** PD-HHU: Parkinson Kohorte (PD) zeigt größere alterungsbedingte Abnahme der kortikalen Dicke als die Kontrollgruppe (HC) PD: alterungsbedingte Abnahme der kortikalen Dicke im linken ACC (ACC\_L  $p = 0,07$   $r = -0,235$ ) HC: keine signifikante alterungsbedingte Abnahme der kortikalen Dicke im linken ACC, Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$  in der Abbildung mit \* gekennzeichnet. PD = Parkinson's disease, HC = healthy controls, ACC\_L = linker anteriorer cingulärer Kortex

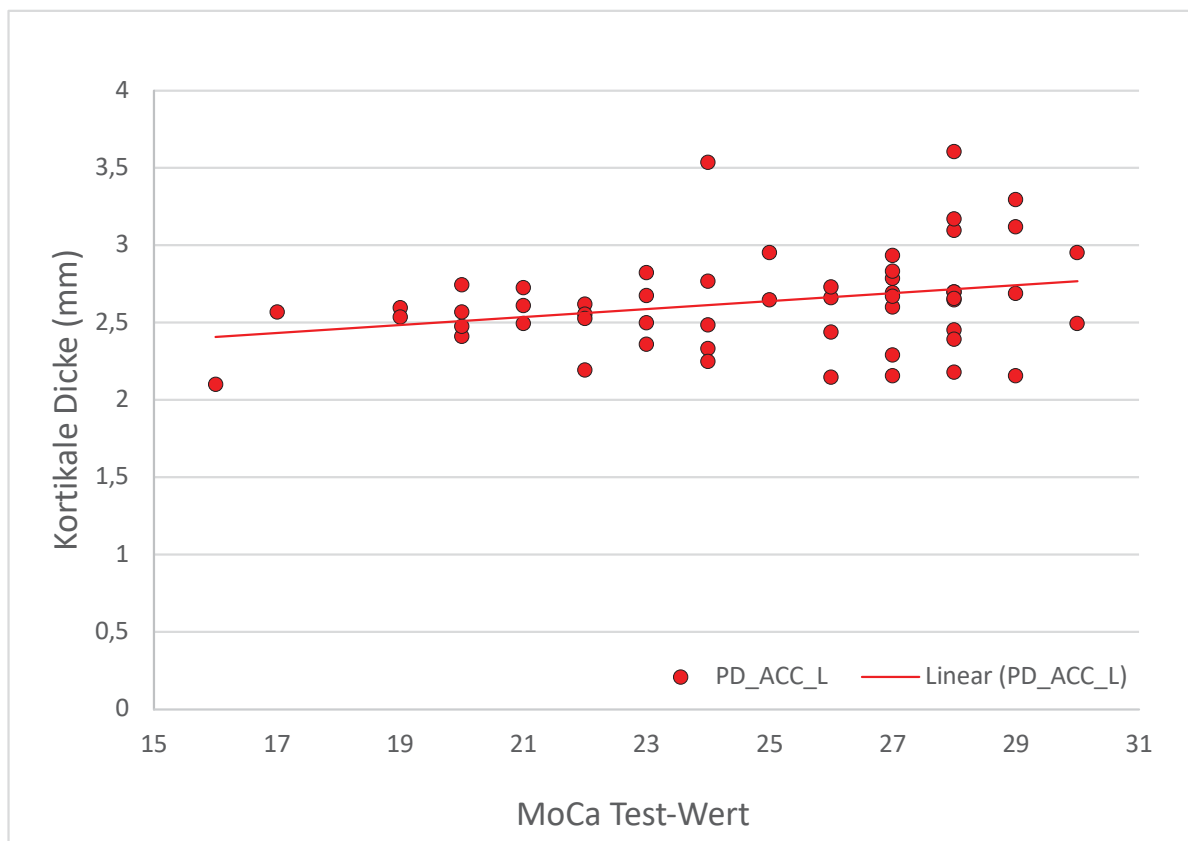


**Abb. 20: PD-HHU: Parkinson Kohorte (PD) zeigt größere alterungsbedingte Abnahme der kortikalen Dicke als die Kontrollgruppe (HC)** PD: alterungsbedingte Abnahme der kortikalen Dicke im linken IPL (IPL\_L  $p=0,044$   $r= -0,251$ ) HC: keine signifikante alterungsbedingte Abnahme der kortikalen Dicke im linken ACC, Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$  in der Abbildung mit \* gekennzeichnet. PD = *Parkinson's disease*, HC = *healthy controls*, IPL\_L = linker Lobulus parietalis inferior

#### 4.3.2 Korrelation mit kognitiven Tests, UPDRS III und Krankheitsdauer

Die kortikale Dicke des linken ACC korrelierte positiv mit dem MoCA Score ( $p=0,037$ ,  $r=0,285$ ; Spearman's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ ) (Vgl. Abb. 21), d. h. ein schlechtes Abschneiden im MoCA Score (niedrige Punktzahl) geht mit einer geringeren kortikalen Dicke im linken ACC einher.

Es ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse für die Korrelation von kortikaler Dicke mit Score-Werten im MDRS für Parkinsonpatienten der PD-HHU Kohorte.

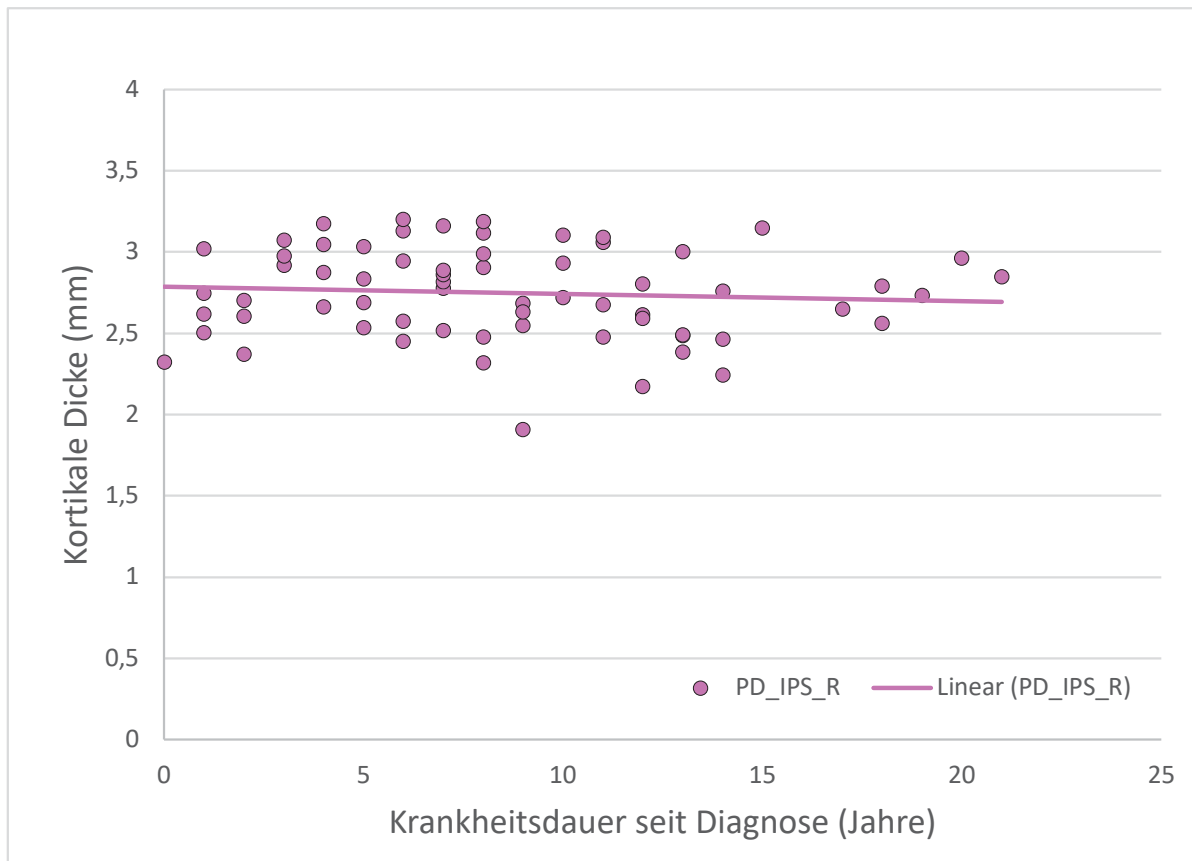


**Abb. 21:** PD-HHU: Kortikale Dicke der grauen Substanz korreliert positiv mit kognitiver Performance: Größere kortikale Dicke korreliert mit besserer kognitiver Funktion. Signifikante positive Korrelation Kortex-Dicke des linken ACC mit MoCA Test-Wert: (ACC\_L  $p=0,037$   $r=0,285$ ) Spearman's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ , PD = *Parkinson's disease*, ACC\_L = linker anteriorer cingulärer Kortex, MoCA = *Montreal cognitive assessment*

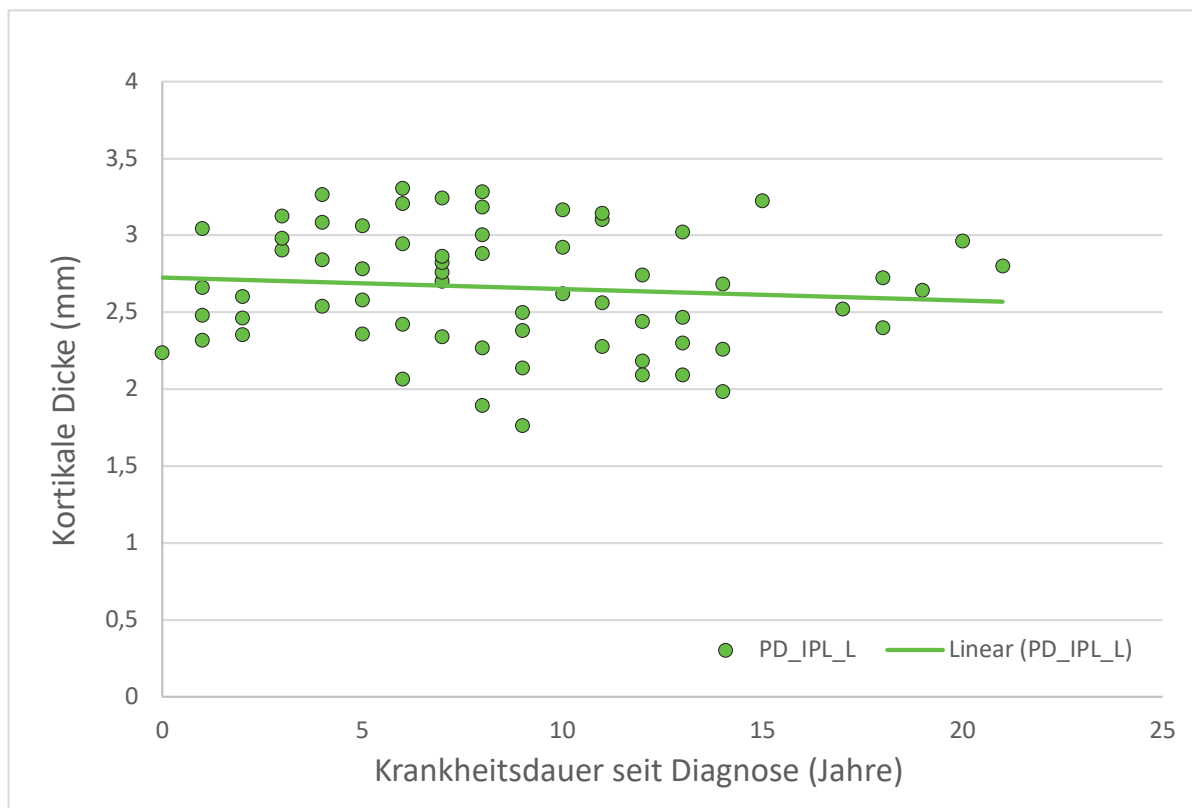
Für die Korrelation UPDRS III Test-Wert mit kortikaler Dicke der untersuchten Seed-Regionen in der Patientengruppe der PD-HHU Kohorte ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse.

In Hinblick auf die Krankheitsdauer zeigte sich eine negative Korrelation mit der kortikalen Dicke des linken IPL sowie des rechten IPS: IPL\_L  $p < 0,001$   $r = 0,345$ ; IPS\_R  $p < 0,001$ ,  $r = 0,395$ ; Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$  (Vgl. Abb. 22; Abb. 23).





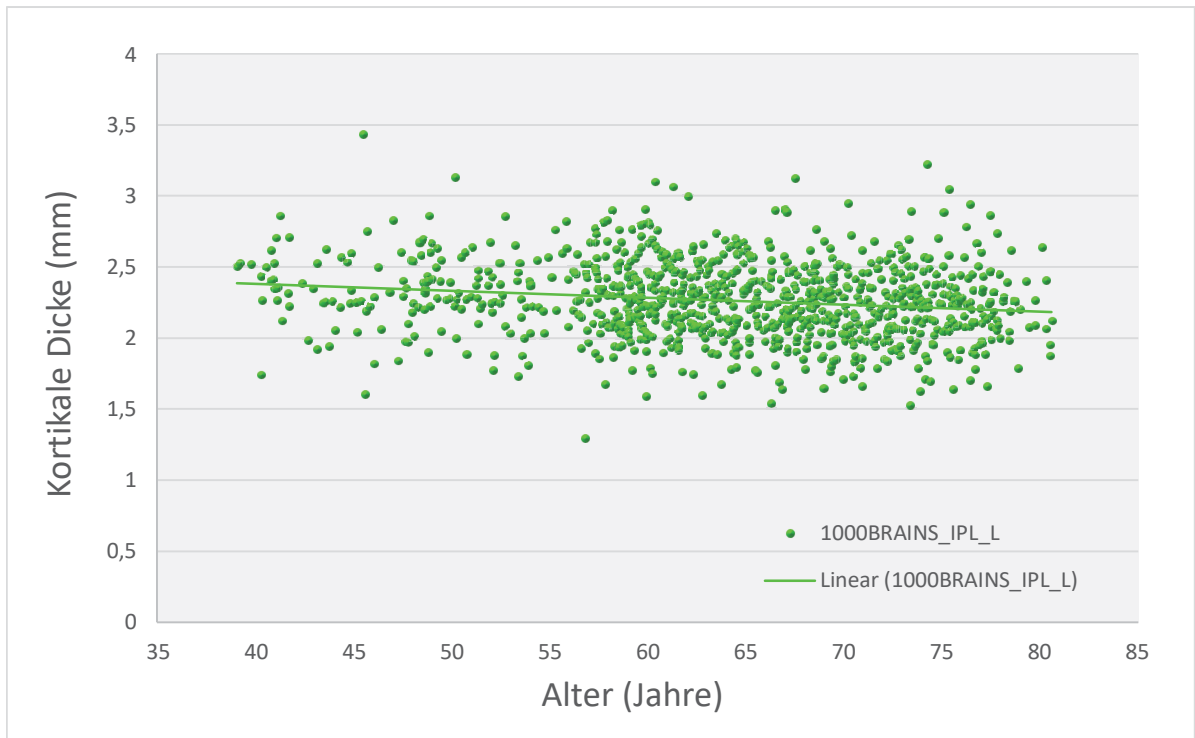
**Abb. 22:** PD-HHU: Krankheitsdauer seit Diagnosestellung korreliert negativ mit der kortikalen Dicke des rechten IPS: (IPS\_R  $p < 0,001$   $r = -0,395$ ). Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ , PD = Parkinson's disease, HC = healthy controls, IPS\_R = rechter intraparietaler Sulcus



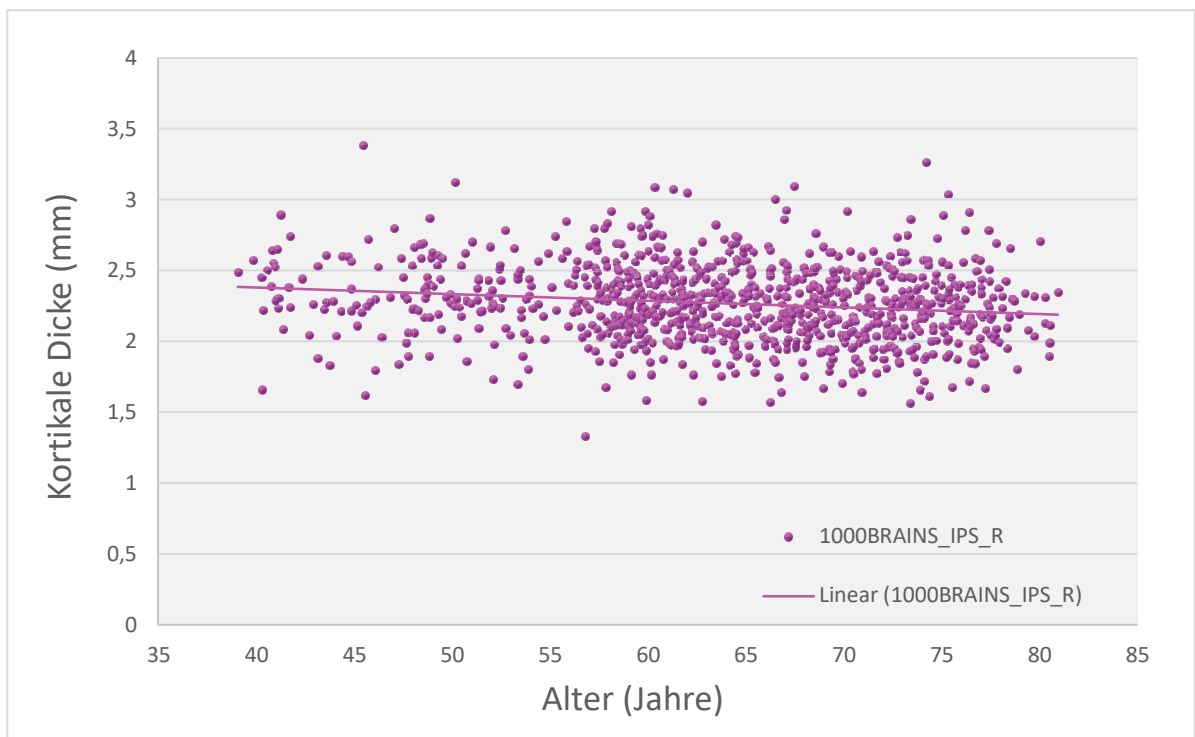
**Abb. 23: PD-HHU: Krankheitsdauer seit Diagnosestellung korreliert negativ mit der kortikalen Dicke des linken IPL:** (IPL\_L  $p < 0,001$   $r = -0,345$ ). Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ , PD = Parkinson's disease, HC = healthy controls, IPL\_L = linker Lobulus parietalis inferior

#### 4.3.3 Alterungseffekte in populationsbasierter Kohorte - 1000BRAINS

In der 1000BRAINS Kohorte wurde eine signifikante negative Korrelation des Alters mit der kortikalen Dicke im linken IPL und rechten IPS beobachtet: IPL\_L  $p < 0,001$   $r = -0,164$ ; IPS\_R  $p < 0,001$   $r = -0,163$ ; Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$  (Vgl. Abb. 24; Abb. 25).



**Abb. 24: 1000BRAINS: Alters-assozierte Unterschiede der kortikalen Dicke in einer großen, populationsbasierten Kohorte.** Der linke IPS zeigt signifikante negative Korrelation mit dem Alter in der regionalen Analyse der kortikalen Dicke: (IPL\_L  $p < 0,001$   $F = -0,164$ ). Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ , PD = *Parkinson's disease*, HC = *healthy controls*, IPL\_L = linker Lobulus parietalis inferior



**Abb. 25: 1000BRAINS: Alters-assozierte Unterschiede der Kortikalen Dicke in einer großen, populationbasierten Kohorte.** Der rechte IPS zeigt signifikante negative Korrelation mit Alterung in der regionalen Analyse der kortikalen Dicke: (IPS\_R  $p < 0,001$   $r = -0,163$ ). Pearson's Korrelation, Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ , PD = *Parkinson's disease*, HC = *healthy controls*, IPS\_R = rechter intraparietaler Sulcus

#### 4.3.4 Whole-Brain Gruppen-Analyse

Für die Gruppen-Analyse ergaben sich unter Annahme eines Alphafehlers von 5 % ( $p \leq 0,05$ ) keine signifikanten Cluster für die Korrelation der kortikalen Dicke mit UPDRS III, MoCA und MDRS-Score in der PD-HHU Kohorte und keine signifikanten Cluster für die Korrelation mit UPDRS III in der 1000BRAINS Kohorte.

## 5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, konsistente kortikale Atrophie-Muster bei Morbus Parkinson zu detektieren, an einer unabhängigen Stichprobe zu validieren und schließlich den Zusammenhang mit physiologischer Alterung zu untersuchen. Zu diesem Zwecke wurde eine systematische Koordinaten-basierte Meta-Analyse aus veröffentlichten „*whole-brain*“ VBM-Studien angefertigt. Die Meta-Analyse ergab eine konsistente Reduktion der grauen Substanz im linken ACC, dem linken IPL und dem rechten IPS in Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Das Vorliegen einer Atrophie der grauen Substanz in diesen Regionen bei Parkinsonpatienten konnte zudem in einer lokalen Stichprobe aus Patienten und gesunden Kontrollen validiert werden. Außerdem ließ sich in dem Patienten-Kollektiv der lokalen Stichprobe (PD-HHU) eine signifikante positive Korrelation zwischen kognitiven Test-Werten in MoCA und MDRS-Score für den linken ACC nachweisen. Zudem konnte in Hinblick auf den Effekt von Alterung auf das Volumen der grauen Substanz in Daten der populations-basierten 1000BRAINS Kohorte gezeigt werden, dass für alle drei Regionen eine signifikante Volumenabnahme im Zuge eines physiologischen Alterungsprozesses vorliegt. Korrelations-Analysen zwischen Alter und Volumen der grauen Substanz sowie Interaktions-Analysen zwischen Alter und Krankheitsstatus innerhalb der PD-HHU Kohorte lassen vermuten, dass in den untersuchten Regionen der im Rahmen des Alterns auftretende Verlust an grauer Substanz in Parkinsonpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen einer größeren Ausprägung unterliegt.

### 5.1 Meta-Analyse im Kontext früherer Literatur

Hinsichtlich spezifischer Atrophie der grauen Substanz bei Parkinsonpatienten gibt es auf der Grundlage von VBM-Studien nur wenige meta-analytische Untersuchungen. Im Unterschied zu der vorliegenden Koordinaten-basierten Meta-Analyse, welche auf 43 Studien (Anzahl eingeschlossener Probanden = 2660) beruht und somit eine sehr hohe Power für die Analysen besitzt, benutzten andere Autoren wesentlich kleinere Stichproben für ihre Analysen. Außerdem sind die Ein- und Ausschlusskriterien sehr unterschiedlich und die Stichproben bestehen aus heterogenen Parkinson-Subgruppen, sodass die ermittelten Ergebnisse innerhalb der verschiedenen Meta-Analysen ebenfalls teils stark heterogen sind. (Xu et al. (2016): *cognitive decline*, Anzahl eingeschlossener Studien (n S.) = 13, Anzahl eingeschlossener

Probanden (n P.) = 617; Pan et al. (2013): PDD, n S. = 6, n P. = 236; Pan et al. (2012): iPD, n S. = 17, n P. = 873; Shao et al. (2015): *Multiple System Atrophy* (MSA) vs. iPD, n S. = 23, n P. = 1176). Zum Beispiel zeigte sich, dass diffuse Atrophie-Muster bei Morbus Parkinson vom linken Gyrus frontalis über den linken Gyrus temporalis superior bis hin zur linken Insula (Pan et al., 2012) und vom Lobus parietalis, genauer linker Lobulus parietalis superior und Precuneus, bis hin zum limbischen System, inklusive dem linken anterioren cingulären Kortex, reichen (Shao et al., 2015). In Untersuchungen, die den Fokus auf Parkinsonpatienten mit Demenz (PDD) legten, ergab sich die meiste Atrophie im Bereich des medialen Lobus temporalis und den Basalganglien (Pan et al., 2013; Pan et al., 2012). Eine andere Studie fand heraus, dass regionale frontale, limbische sowie temporale Atrophie der grauen Substanz mit kognitiven Beeinträchtigungen in Parkinsonpatienten einherging (Xu et al., 2016). Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass, auch wenn Meta-Analysen verglichen zu Einzelstudien eine höhere Aussagekraft besitzen, die Ergebnisse in Bezug auf kortikale Atrophie-Muster bei Morbus Parkinson eine hohe Heterogenität aufweisen. Wahrscheinlich beruht die große Diversität der Ergebnisse zum Teil auf den kleinen Stichproben und den unterschiedlichen Fragestellungen sowie untersuchten Parkinson-Subgruppen. Außerdem wurden nicht in allen Studien die Ergebnisse für multiples Vergleichen korrigiert, was zu einer statistischen Liberalität zu Gunsten vermehrter und überschätzter signifikanter Ergebnisse führen kann (Lee et al., 2018). Diese Gegebenheiten machen es schwierig, die Ergebnisse der bisherigen Meta-Analysen zu generalisieren.

Um für die vorliegende Studie bestmögliche Ausgangsdaten zur Verfügung zu haben, wurde zunächst eine eigene groß angelegte Koordinaten-basierte Meta-Analyse angefertigt. Die methodische Durchführung dieser Studie orientiert sich an den aktuellen Leitlinien von Eickhoff et al. (2017) und Muller et al. (2018), ausgerichtet auf die beste wissenschaftliche Praxis in meta-analytischen Verfahren innerhalb der Neurowissenschaften. Durch Berücksichtigung dieser Leitfäden wurde eine fundierte Grundlage für die weitere Analyse geschaffen, wie etwa die ausnahmslose Berücksichtigung von „*whole brain*“-Studien und dem Ausschluss von ROI-basierten Arbeiten. Es wurde eine Gesamtzahl von 2660 Probanden (1799 Parkinson Patienten und 861 gesunde Kontrolle) in die Analyse eingeschlossen. Diese große Stichprobe ist, nach heutigem Kenntnisstand, die größte, die je für die systematische Analyse kortikaler Atrophie-Muster bei Morbus Parkinson herangezogen worden ist.

In der vorliegenden Meta-Analyse wurden drei Regionen mit signifikanter Konvergenz in Bezug auf regionale Atrophie der grauen Substanz gefunden. Diese Regionen sind der linke ACC, der linke IPL und der rechte IPS. Diese Ergebnisse stimmen zum Teil auch mit vorherigen Meta-Analysen über kortikale Atrophie beim Morbus Parkinson überein. Shao et

al. (2015) fanden ebenfalls eine Volumenreduktion bei Parkinson Patienten innerhalb des limbischen Systems im linken Gyrus cinguli Pars anterior. Im Gegensatz zu früheren Studien, konnte in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied zwischen der grauen Substanz von Parkinson Patienten und gesunden Kontrollen in Bezug auf okzipitale Regionen, wie von Shao et al. (2015) beschrieben, gezeigt werden. Die Diskrepanz zwischen früheren Studien und der hier vorliegenden Arbeit lässt sich durch mehrere Faktoren erklären. Zum einen unterscheiden sich die Charakteristika der Stichproben in der hier dargestellten Studie von denen der Stichproben, die z. B. Shao et al. (2015) eingeschlossen hat. Außerdem kann der Einschluss von ROI-Analysen, anstatt der Beschränkung auf „whole brain“-Analysen, dazu führen, dass die Ergebnisse zwischen den Studien variieren, da die Signifikanz für ROI-Regionen künstlich erhöht wird (Vgl. Kap. 3.1.1.). Zudem werden durch eine große Anzahl von inkludierten Probanden in der hier dargestellten Meta-Analyse, und einer damit erhöhten Power, sehr robuste Ergebnisse dargestellt.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Ergebnisse der im Zuge dieser Arbeit durchgeführten Koordinaten-basierten Meta-Analyse in Teilen mit einigen früheren Meta-Analysen übereinstimmen und diese unterstützen. Methodische Unterschiede scheinen teilweise die Variabilität der restlichen Ergebnisse zwischen dieser und früheren Meta-Analysen zu erklären. Die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie nur drei relativ kleine Regionen von konsistentem kortikalem Volumenverlust im Vergleich zu gesunden Kontrollen betroffen waren, weist möglicherweise darauf hin, dass die kortikale Atrophie bei Morbus Parkinson tatsächlich sehr divers ist und zudem einer Vielzahl an Ko-Faktoren unterliegt. Bereits frühere Meta-Analysen zeigten, dass Regionen kortikaler Atrophie bei Parkinsonpatienten sehr heterogen verteilt sind. Dennoch konnten in allen Regionen, die durch die Meta-Analyse detektiert worden sind, auch innerhalb der kleineren lokalen Stichprobe Atrophien lokalisiert werden, welche über den reinen Alterseffekt hinausgehen. Dies wiederum belegt, dass es sich bei diesen Regionen tatsächlich um konsistente Atrophie-Areale im Rahmen der Erkrankung handelt. Um die Frage zu beantworten, warum gerade diese spezifischen Regionen bei den meisten Patienten von Atrophie betroffen sind und welche Relevanz eine Verringerung der grauen Substanz oder der Verlust kortikaler Dicke für den Krankheitsverlauf haben, ist es notwendig, auch funktionelle Aspekte in die Analyse miteinzubeziehen. Dies soll im Rahmen der folgenden Diskussion für jede betroffene Region mit Blick auf bestehende Literatur aufgearbeitet werden.

## 5.2 Konsistente kortikale Atrophie-Muster bei Parkinsonpatienten

### 5.2.1 Anteriorer cingulärer Kortex (ACC)

Der ACC liegt als vorderster Teil des Gyrus cinguli auf der medialen Seite der beiden Hemisphären oberhalb des Corpus callosum. Funktionell ist der Gyrus cinguli ein Teil des limbischen Systems (Morgane et al., 2005; Vogt et al., 2019b). Der ACC ist beteiligt an kognitiven Prozessen und spielt eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung von Emotionen (Bush et al., 2000; Rolls et al., 2019) sowie bei der Verarbeitung exekutiver Funktionen des Gehirns, die mit dem Arbeitsgedächtnis verbunden sind (Osaka et al., 2004; Otsuka et al., 2006; Shenhav et al., 2013). Außerdem ist der ACC involviert in motorische und autonome Kontrolle (Albert et al., 2012; Gillies et al., 2019). Unter dem Begriff „exekutive Funktionen“ werden verschiedene höhere kognitive Leistungen wie z. B. die Planung von Handlungen und Problemlösungs-Prozesse zusammengefasst. Den vielen verschiedenen Funktionen gemeinsam ist, dass sie ein hohes Maß an bewusster Aufmerksamkeit erfordern (Blair et al., 2017; Norman et al., 1986).

Exekutive Funktionen ermöglichen es einem Individuum u.a. Handlungen an einem bestimmten Ziel zu orientieren und sind notwendig, um sich an neue Lebenssituationen anzupassen sowie neue Fertigkeiten zu erlernen, weshalb sie extrem wichtig für die soziale Interaktion des Menschen sind (Cristofori et al., 2019).

Der Gruppenvergleich innerhalb der PD-HHU Kohorte zeigte einen signifikanten Verlust der grauen Substanz im linken ACC bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. In der Literatur ist ein reduziertes Volumen der grauen Substanz im linken ACC mit beeinträchtigten exekutiven Funktionen bei Parkinsonpatienten beschrieben worden (Lewis et al., 2012). Es ist bekannt, dass im Rahmen der Parkinson-Erkrankung eine Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen häufig auftritt (McKinlay et al., 2010). Außerdem deutet eine Studie von Gallagher et al. (2015) darauf hin, dass Veränderungen im Dopamin-Stoffwechsel des ACCs zu einer Verschlechterung der exekutiven Funktionen bei Parkinson Patienten beizutragen scheinen. Auf der Ebene der funktionellen Konnektivität konnte die wesentliche Rolle des ACCs für exekutive Funktionen ebenfalls gezeigt werden. Eine Studie zum Konflikt-Monitoring bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen konnte zeigen, dass in Parkinsonpatienten der ACC eine reduzierte Verbindung mit parietalen Regionen (Precuneus und Lobus parietalis inferior) und dem Gyrus frontalis superior im Rahmen eines Stroop-Tests aufweist (Rosenberg-Katz et al., 2016). Rosenberg et al. folgerten



daraus, dass die Verminderte Vernetzung innerhalb des fronto-parietalen Netzwerkes in Hinsicht auf das Konflikt-Monitoring dazu beiträgt, dass Parkinsonpatienten eine kognitive Beeinträchtigung erfahren, gerade wenn verstärkt exekutive Funktionen gefordert sind. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass bei Parkinsonpatienten insbesondere der ACC eine wichtige Struktur darstellt, deren Funktionsverlust stark mit kognitiver Beeinträchtigung sogar schon in frühen Krankheitsstadien assoziiert ist (Vogt et al., 2019a). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen dies, indem sie zeigen, dass ein vermindertes Volumen der grauen Substanz im Bereich des linken ACC bei Parkinsonpatienten mit einem schlechteren Abschneiden sowohl im MoCA als auch im MDRS Score einhergeht. Beide Tests werden verwendet, um den kognitiven Status zu quantifizieren und finden auch für die MCI/Demenz-Diagnostik Anwendung (Vgl. Kap. 2.3.2 und 2.3.3). In Bezug auf eine Verschlechterung der exekutiven Funktionen liefern die Korrelation mit MoCA und MDRS Test-Werten ebenfalls zumindest indirekte Hinweise, indem beide Scores auch zu einem Teil das Abfragen der exekutiven Funktionen beinhalten, obgleich beide Tests keine spezifischen Verfahren zu Testung derselben darstellen (Hoops et al., 2009; Pirogovsky et al., 2014). Zusammenfassend untermauern die Belege der hier angeführten Studien, dass die kognitiven Funktionen, zu denen auch die exekutiven Funktionen zählen, im Rahmen der Erkrankung hervorgerufenen Beeinträchtigungen unterliegen.

### 5.2.2 Sulcus intraparietalis (IPS) und Lobus parietalis inferior (IPL)

Konsistente Volumenreduktion der grauen Substanz wurde zudem ebenfalls in parietalen Regionen detektiert. Genau genommen konnten Atrophien im rechten posterioren Sulcus intraparietalis (pIPS) und im linken caudalen Lobus parietalis inferior (IPL) im Rahmen dieser Studie aufgezeigt werden (Caspers et al., 2008; Richter et al., 2019). Der IPS liegt an der Schnittstelle zwischen visuellen, somatosensorischen und auditorischen Assoziations-Kortizes und ist in die Verarbeitung von multisensorischer Aufmerksamkeit involviert (Tang et al., 2016). Der pIPS ist insbesondere an höherer motorischer, visueller und kognitiver Funktion beteiligt (Richter et al., 2019). Ventrale Anteile des IPL, zu denen u.a. die cytoarchitektonischen Areale PGa und PGp gehören, spielen ebenfalls eine Rolle bei höheren Funktionen wie sozialer Kognition und Sprachfertigkeit (Bzdok et al., 2016). Störungen der sozialen Kognition, z. B. mangelnde soziale Interaktionsfähigkeit, sind bei Parkinsonpatienten häufig zu beobachten (Lyashenko et al., 2019). Außerdem konnte eine reduzierte Aktivität

des IPL mit kognitiver Beeinträchtigung bei Morbus Parkinson assoziiert werden (Iyer et al., 2019).

Auf der anderen Seite spielen innerhalb des IPS sogenannte „visotopischen“ Bereiche, insbesondere das Areal IPS1, wiederum eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung von räumlicher Information im Arbeitsgedächtnis und ist speziell aktiviert bei Aufgaben, die Aufmerksamkeit sowie die Aufrechterhaltung und Verarbeitung von Informationen im Arbeitsgedächtnis erfordern (Bray et al., 2015). Der IPS ist Teil des dorsalen Aufmerksamkeits-Netzwerks (*dorsal attention network*, DAN) und hat in diesem Kontext eine wichtige Funktion in der bewussten Steuerung von visuell-räumlicher Aufmerksamkeit sowie bei der top-down Kontrolle der räumlichen Aufmerksamkeit im visuellen Kortex (Bressler et al., 2008; Meehan et al., 2017). Neben dem DAN ist der IPS außerdem Teil des frontoparietalen Netzwerks, welches eine entscheidende Rolle in der kognitiven Kontrolle und dem Arbeitsgedächtnis spielt (Harding et al., 2015). Als ein Teil dieser beiden Netzwerke könnte eine Volumenabnahme der grauen Substanz im Bereich des IPS bei Parkinsonpatienten zu einer eingeschränkten Funktion sowie Interaktion und Effizienz dieser wichtigen Netzwerke innerhalb des Gehirns führen. Zum Beispiel führten Boord et al. (2017) eine Studie durch, in welcher sie den Mechanismus der dysfunktionalen Aufmerksamkeit in Parkinsonpatienten untersuchten. Eingeschränkte oder dysfunktionale Aufmerksamkeit ist ein häufiges Symptom der kognitiven Beeinträchtigung im Zuge einer (meist fortgeschrittenen) Parkinson-Erkrankung (Aarsland et al., 2010). Boord et al. (2017) fanden im Rahmen einer funktionellen MRT (fMRT) Studie heraus, dass Probanden während einer herausfordernden exekutiven Aufgabe vermehrte Aktivität in vier Regionen des DAN und frontoparietalen Netzwerkes zeigten. Diese Regionen waren das rechte frontale Augenfeld, der Precuneus und der bilaterale IPS. Sie fanden heraus, dass eine hohe aufgabenbezogene Aktivität im rechten IPS mit einer reduzierten Konnektivität im resting state (rs)fMRT zwischen rechtem IPS und Precuneus bei gesunden Kontrollen korreliert. Diese Korrelation konnte für Parkinsonpatienten nicht nachgewiesen werden. Auf Grund dieser Resultate vermuten Boord et al. (2017) eine veränderte Verarbeitung der exekutiven Antwort im Gehirn von Parkinsonpatienten. Um die Frage zu beantworten, in welcher Art und Weise eine Atrophie im Bereich des bilateralen IPS die exekutiven Funktionen bei Parkinsonpatienten verändert, ist weitere wissenschaftliche Arbeit notwendig. Zu diesem Zeitpunkt kann nur vermutet werden, dass auf Grund der Ergebnisse aus Forschungen zur physiologischen Rolle des IPS, die krankheitsbezogene Atrophie in diesem Bereich vielleicht einen Einfluss auf die kognitive Leistung bei Parkinsonpatienten haben könnte. Dies würde den IPS zu einem kortikalen Manifestationsort für die nicht-motorischen Symptome des Morbus Parkinson machen, obgleich in dieser Studie keine

direkte Korrelation des IPS oder IPL mit kognitiven Scores gezeigt werden konnte. Es wurde jedoch durch den lokalen Gruppenvergleich zwischen Patienten und gesunden Kontrollen (PD-HHU) gezeigt, dass sowohl der IPS auf der rechten, also auch der IPL auf der linken Hemisphäre in Patienten im Vergleich zu Kontrollen eine signifikante Abnahme im Volumen der grauen Substanz zeigte. Auch die kortikale Dicke war in beiden Regionen signifikant reduziert. Des Weiteren konnte sowohl für die kortikale Dicke als auch für das Volumen der grauen Substanz im Bereich des rechten IPS sowie des linken IPL eine negative Korrelation mit der Krankheitsdauer in der lokalen Parkinson-Kohorte nachgewiesen werden. D.h. mit zunehmender Krankheitsdauer zeigte sich auch eine zunehmend geringere kortikale Dicke sowie eine Abnahme des Gehirnvolumens in diesen Arealen. Dieses Ergebnis ist stimmig vor dem Hintergrund, dass in der Regel die kognitive Beeinträchtigung erst im späteren Verlauf des idiopathischen Parkinson Syndroms auftritt (Biundo et al., 2016).

### 5.3 Vergleich mit physiologischer Alterung

Neben der Identifikation von konsistenten Atrophie-Mustern war ein weiteres Ziel dieser Arbeit, auch den Einfluss des Faktors „Alter“ auf das Gehirn von Parkinsonpatienten zu untersuchen sowie diese altersbezogenen Unterschiede mit den Veränderungen im physiologischen Alterungsprozess zu vergleichen. Hierbei soll im Folgenden insbesondere auf die „accelerated aging“-Theorie eingegangen werden. Diese besagt, dass die molekularen Mechanismen neurodegenerative Erkrankungen in gewisser Hinsicht den physiologischen Alterungsmechanismen folgen, die Manifestationen dieser Alterungsprozesse dann aber im Kontext der Grunderkrankung entweder verfrüht oder besonders prononciert in Erscheinung treten können (Vgl. Kap. 1.2) (Franceschi et al., 2018). Die Untersuchung der großen populationsbasierten Kohorten-Studie 1000BRAINS zeigte, dass in der Tat auch im normalen Alterungsprozess eine Reduktion des Hirnvolumens mit zunehmendem Alter für alle drei untersuchten Regionen nachweisbar ist. Außerdem korrelierte auch verringerte kortikale Dicke im Bereich des linken IPL und rechten IPS mit dem Alter der untersuchten Probanden. Eine signifikante Abnahme sowohl des Volumens als auch der kortikalen Dicke in Bezug auf das Alter konnte in der Kontrollgruppe der PD-HHU Stichprobe nicht nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis ist am ehesten durch die geringe Größe der Stichprobe im Vergleich zur 1000BRAINS Kohorte und der damit verbundenen geringeren statistischen Power zu erklären. Diese Divergenz hinsichtlich der Ergebnisse aus kleiner und großer populationsbasierter Stichprobe zeigt, dass kleinere aber dennoch relevante Einflüsse von Alterung in typischen klinischen Studien, mit vergleichbaren Probandenzahlen wie in der vorliegenden

PD-HHU Stichprobe, verdeckt bleiben können. Folglich ist es schwer, unter solchen Studien-Bedingungen der Fragestellung nach „*accelerated aging*“- Prozessen nachzugehen. Im Folgenden sollen die einzelnen Seed-Regionen in Bezug auf ihre Beteiligung am natürlichen Alterungsprozess diskutiert werden.

### 5.3.1 Anteriorer cingulärer Kortex (ACC)

Altersspezifisch verringertes Volumen der grauen Substanz im Bereich des ACCs ist gut erforscht (Bergfield et al., 2010; Mann et al., 2011; Salat et al., 2009) und eine Assoziation zwischen dem ACC und kognitiver Leistungsfähigkeit wurde sowohl für gesunde ältere Menschen als auch für Parkinsonpatienten berichtet (Marengo et al., 2018; Pardo et al., 2007; Vogt et al., 2019a). In Bezug darauf zeigte Otsuka et al. (2006) eine verminderte Aktivierung des ACCs in älteren Menschen im Vergleich zu jüngeren während Aufgaben, die die Aktivität des verbalen Arbeitsgedächtnisses erfordern. Die verminderte Aktivität äußerte sich außerdem in einem schlechteren Abschneiden im „*Reading Span*“ Test, ein Test, der die Arbeitsgedächtniskapazität prüft. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die beobachteten Defizite im verbalen Arbeitsgedächtnis, welche der normalen Alterung geschuldet sind, von einer verminderten Aktivierung des ACCs herrühren (Otsuka et al., 2006). Andere Autoren berichten von sogenannten „*SuperAgers*“, Senioren mit einem Alter von über 80 Jahren, deren episodische Gedächtnisleistung mindestens so hoch ist wie die von durchschnittlichen 50-60 jährigen Menschen und deren kognitive Leistungsfähigkeit mindestens genauso gut oder sogar besser ist als ihr Altersdurchschnitt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine bestimmte Region innerhalb des ACCs, nämlich der rechte rostrale Anteil, bei den „*SuperAgers*“ signifikant größer ist als in der Kontrollgruppe (Gefen et al., 2015; Lin et al., 2017). Dies lässt vermuten, dass diese Region Einfluss auf die episodische Gedächtnisleistung zu nehmen scheint, und dass andersherum eine Abnahme der Hirnsubstanz in diesen Bereich auch mit einer reduzierten Gedächtnisleistung in älteren Menschen einhergehen könnte. Um den zugrunde liegenden Mechanismus herauszufinden, bedarf es weiterer Forschung. Es wäre zu untersuchen, ob der Einfluss des ACCs auf episodische Gedächtnisleistungen indirekt, z.B. über seine Exekutivfunktion, erfolgt. Bei Parkinsonpatienten konnte im Rahmen dieser Arbeit festgestellt werden, dass ein reduziertes Volumen der grauen Substanz im Bereich des linken ACCs mit schlechterem Abschneiden im MoCA und MDRS Test korrelierte. Eine Studie über die funktionelle Konnektivität des ACCs in älteren Menschen konnte zeigen, dass im Zuge der Alterung eine schwächere Vernetzung des ACC mit dem Hippocampus, dem Precuneus und dem Thalamus nachweisbar ist (Cao et al., 2014). Cao et al. vermuten, dass diese

schwächere Vernetzung das Korrelat zu einem Defizit im Arbeitsgedächtnis sein könnte und sich in Form von beeinträchtigter kognitiver Leistung in älteren Menschen äußert. Auch bei Parkinsonpatienten konnten Veränderungen in der Konnektivität des ACCs zum frontoparietalen Netzwerk beobachtet werden, welche ebenfalls mit einer Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen einhergingen (Rosenberg-Katz et al., 2016).

Der ACC ist außerdem an der Verarbeitung von Emotionen beteiligt (R. Smith et al., 2019). Die Aufrechterhaltung einer guten Hirnfunktion im Bereich des ACCs konnte mit dem Erhalt von wichtigen sozialen Fähigkeiten wie z. B. der Regulation und Kontrolle von Emotionen während des natürlichen Alterungsprozesses in Verbindung gebracht werden (Mather et al., 2012; Pressman et al., 2016). Dies unterstreicht nochmals die bedeutende Rolle dieser Hirnregion für den Erhalt kognitiver und sozialer Fähigkeiten bis ins hohe Alter hinein. Sowohl bei Morbus Parkinson als auch beim physiologischen Alterungsprozess lassen sich sowohl strukturelle als auch funktionelle Veränderungen im Bereich des ACCs nachweisen. Im Zuge dieser Arbeit konnte zudem gezeigt werden, dass die kortikale Dicke im Bereich des linken ACCs bei Parkinson-Patienten der PD-HHU Kohorte negativ mit dem Alter der Patienten korrelierte. Dieser Effekt war weder bei der Kontrollgruppe noch bei der 1000BRAINS Kohorte nachweisbar. Zudem zeigte der linke ACC, zusammen mit dem linken IPL, bei Parkinsonpatienten eine altersabhängige Reduktion beider untersuchter Messgrößen, der kortikalen Dicke und des Volumens der grauen Substanz. Es kann somit vermutet werden, dass Atrophie in diesem Bereich in einem starken Zusammenhang mit dem Alterungsprozess bei Parkinsonpatienten steht und von diesem maßgeblich beeinflusst wird.

### 5.3.2 Sulcus intraparietalis (IPS) und Lobulus parietalis inferior (IPL)

Physiologische Alterungsprozesse scheinen die Art und Weise zu verändern, wie parietale Gedächtnis-Netzwerke sich mit anderen Hirnarealen vernetzen (Oedekoven et al., 2013; Yamanaka et al., 2014). Abfrage von episodischer Gedächtnisleistung scheint in älteren Menschen zu einer Überaktivierung parietaler Gebiete zu führen, welche vermutlich durch einen höheren Aufwand begründbar ist (Oedekoven et al., 2013). Eine Überaktivierung des Lobulus parietalis inferior, im Bereich der Brodmann-Areale (BA)39 und BA40, ist assoziiert mit einer lokalen Atrophie in älteren Menschen (Kalpouzos et al., 2012). Innerhalb des Lobus parietalis hat der IPS die stärkste Aktivierung in Bezug auf episodische Gedächtnis-Netzwerke in gesunden jüngeren sowie älteren Probanden (Oedekoven et al., 2013). Für Parkinsonpatienten konnte diese Verbindung bisher noch nicht nachgewiesen werden.

Bekannt ist aber, u.a. durch Forschung von Boord et al. (2017), dass dysfunktionale Aufmerksamkeit in Parkinsonpatienten womöglich mit einer schwächeren Interaktion zwischen bestimmten Netzwerken innerhalb des Gehirns im Zusammenhang steht, welche zum Teil auch den IPS beinhalten. Diese Gegebenheit könnte die Art und Weise verändern, wie exekutive Antworten in Parkinsonpatienten verarbeitet werden (Boord et al., 2017).

#### 5.4 Morbus Parkinson und die Hypothese der beschleunigten Alterung

Die zahlreichen Nachweise aus den zitierten Studien sowie die vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen, dass die Regionen, die mit Hilfe der vorliegenden Meta-Analyse als Ort konsistenter kortikaler Atrophie in Parkinsonpatienten detektiert worden sind, ebenfalls einem physiologischen Alterungsmechanismus unterliegen. Die Experimente, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt worden sind, zeigen, dass der Faktor Alter in allen drei Seed-Regionen einen Einfluss auf das Volumen und teilweise sogar auf die kortikale Dicke der grauen Substanz hat. Der Effekt von Alterung auf Seed-Regionen gesunder Kontrollen konnte allerdings nur in der großen populationsbasierten 1000BRAINS Kohorte nachgewiesen werden und nicht in der lokalen PD-HHU Stichprobe. Die vorliegende Studie weist darauf hin, dass diese Regionen bei Parkinsonpatienten, verglichen mit der Kontrollgruppe, einem stärkerem Alterungseinfluss unterliegen. Diese Annahme konnte insbesondere durch die Interaktion zwischen Alter und Krankheitsstatus bekräftigt werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen vermuten, dass der alterungsabhängige Prozess kortikaler Atrophie in Parkinsonpatienten verstärkt stattfindet, also den normalen Umfang alterungsspezifischer Veränderungen in diesen Regionen übersteigt.

Der Morbus Parkinson zeigt eine sehr enge Verbindung mit dem Alter. Obwohl Parkinson eine chronische, progressive Erkrankung ist, hat ein fortgeschrittenes Alter von Patienten einen größeren Einfluss auf die Krankheitsprogression als die Erkrankungsdauer (Collier et al., 2011; Diederich et al., 2003; Levy et al., 2007). Das Alter selbst ist außerdem der größte Risikofaktor für die Entwicklung eines iPS (Collier et al., 2011; Driver et al., 2009). Levy (2007) bringt den Faktor Alter am ehesten mit der klinischen Progression der Erkrankung in Verbindung als mit der Krankheits-Initiierung oder dem klinischen Ausbruch derselben. Rodriguez et al. (2015) diskutiert in seiner Studie die parallelen Mechanismen, die sowohl zu der Entstehung eines iPS beitragen als auch beim physiologischen Alterungsprozess beteiligt sind wie z. B. der oxidative Stress, die Rolle der Genetik, die Degeneration an nicht-dopaminergen Neuronen sowie die physiologischen Vorgänge an den dopaminergen

Neuronen. Rodriguez et al. (2015) vermuten sogar, dass Morbus Parkinson ein Resultat des neurodegenerativen Alterungsprozesses, kombiniert mit neuronalem Schaden an den dopaminergen Strukturen des Gehirns, akkumuliert über die Lebenszeit, darstellt. Anknüpfend an diese These zeigt auch die hier vorliegende Studie die Parallele zwischen kortikalen Atrophie-Mustern bei Parkinsonpatienten und gesunden alternden Kontrollen auf. Die Hypothese eines verstärkten Alterungsprozesses ist nicht neu, sie wurde bereits häufig in Bezug auf andere neurodegenerative Erkrankungen, z. B. dem Morbus Alzheimer und geriatrische Syndrome wie Altersgebrechlichkeit (*Frailty-Syndrome*) oder Sarkopenie beschrieben (Franceschi et al., 2018; Fried L.P. et al., 2015; Isaev et al., 2018). In erster Linie wird eine beschleunigte Alterung jedoch mit einigen seltenen genetischen Erkrankungen wie z. B. der Hutchinson-Gilford Progerie, dem Werner's Syndrom und Aneuploidien wie dem Down Syndrom in Verbindung gebracht (Ahmed et al., 2018; Ghezzi et al., 2014; Guastafierro et al., 2017; Martin et al., 1978). Forschungsgrundlage der auf diesen Gedanken aufbauenden Gerowissenschaft bildet die Erkenntnis darüber, dass physiologische Alterungsprozesse und altersabhängige Erkrankungen zu einem Teil denselben basalen biologischen Mechanismen unterliegen. Dazu gehören Inflammation, Anpassung an Stress, metabolische Störungen, Stammzell-Erschöpfung, epigenetische Modifizierungen, Verlust der Proteostase und makromolekularer Schaden (Kennedy et al., 2014). Die „*accelerated aging*“- Hypothese besagt, dass der einzige Unterschied zwischen altersabhängigen degenerativen Erkrankungen und dem normalen Alterungsprozess in der Intensität und Progressionsrate dieser molekularen Prozesse begründet ist und durch den Lebensstil, Umweltfaktoren und individuelle genetische Variationen modifiziert wird (Franceschi et al., 2018). Es gibt Hinweise darauf, dass auch die pathophysiologische Grundlage des Morbus Parkinson einige molekulare Mechanismen mit der normalen Alterung gemein hat. Diese sind z. B. Inflammation, zelluläre Alterung und oxidativer Stress (Chinta et al., 2013; Puspita et al., 2017). Franceschi et al. (2018) beschreiben deshalb das iPS, ähnlich wie Rodriguez et al. (2015), als eine Art segmental verstärkten Alterungsprozess an spezifischen Neuronen.

Auch wenn diese Arbeit keine konkrete Antwort auf die komplexe Frage liefert, welcher Mechanismus Morbus Parkinson mit dem Vorgang des Alterns verknüpft, so zeigt sie doch deutlich, dass ein spezifisches Muster kortikaler Volumenreduktion in der grauen Substanz besteht, welches nicht nur Patienten, sondern auch Gesunde betrifft. Für Parkinsonpatienten konnte hierbei nachgewiesen werden, dass dieses Atrophie-Muster im Zuge der Erkrankung ausgeprägter als bei vergleichbaren gesunden Kontrollen auftritt. Somit unterstützt diese Arbeit die Hypothese der beschleunigten Alterung („*accelerated aging*“) beim Morbus

Parkinson. Zur detaillierten Untersuchung der zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen wird in Zukunft noch weitreichendere Forschung notwendig sein. Die zitierten Studien sowie die Resultate der vorliegenden Arbeit belegen außerdem, dass die identifizierten Regionen konsistenter kortikaler Atrophie in Parkinson Patienten parallel auch einem physiologischen Alterungsprozess zu unterliegen scheinen und somit nicht als spezifisch für Morbus Parkinson im Sinne einer reinen krankheitsbedingten Veränderung erachtet werden können. Eine klare Trennung zwischen altersabhängiger- und krankheitsbedingter Atrophie ist nicht möglich. Nicht nur das Muster der kortikalen Atrophie war mit normaler Alterung vergleichbar, es konnte auch gezeigt werden, dass die klinische Symptomatik, die aus einem Verlust an Hirnsubstanz in den untersuchten Regionen resultiert, vergleichbare Beeinträchtigungen sowohl in Patienten als auch in gesunden Kontrollen beinhaltet. So lassen sich beispielsweise die kortikale Atrophie bei Parkinsonpatienten mit bestimmten NMS, z. B. die Abnahme kognitiver Leistungsfähigkeit, in Verbindung bringen, welche in milderer Ausprägung auch bei gesunden älteren Menschen beobachtet werden kann.

## 5.5 Limitationen

Auch wenn mit größter Sorgfalt versucht wurde, eine hohe Reliabilität der erhobenen Daten durch die Durchführung einer Meta-Analyse mit über 40 inkludierten VBM-Studien und darauf aufbauender Analyse eines lokalen Patientenkollektivs zu gewährleisten, so unterliegt auch diese Arbeit gewissen Limitationen. Zum einen wurde in der Koordinaten-basierten Meta-Analyse eine heterogene Gruppe von VBM-Studien eingeschlossen, die viele verschiedene Fragestellungen, unterschiedliche Methodik, inhomogene statistische Verfahren, Verarbeitungsprotokolle und Diagnosekriterien beinhaltet. Zum anderen wurden die publizierten Koordinatenangaben und nicht die wahrscheinlich genaueren Rohdaten zur Auswertung herangezogen. Als Grundlage der Meta-Analyse dienten ausnahmslos Studien, die in englischer Sprache geschrieben und publiziert worden sind. Damit wurden möglicherweise einzelne formal passende Studien anderer Sprache von der Literatursuche ausgeschlossen.

Wie alle Methoden hat auch die hier verwendete VBM-Methode ihre Grenzen. Zum einen ist diese Methode stark abhängig von der Qualität der zu Grunde liegenden Einstellungen des MRT-Scanners und anfällig für Artefakte, die vor allem bei großen Stichproben zu falsch signifikanten Ergebnissen führen können. Auch in Bezug auf die Segmentation gibt es Schwächen. Die erfolgreiche Einteilung in die verschiedenen Gewebeklassen (GM, WM,



CSF) fußt auf einem guten Kontrast. Gerade in den basalen Hirnregionen lässt sich die graue Substanz oftmals nicht klar von den umliegenden Strukturen unterscheiden. Zum anderen obliegt der Methode die Annahme, dass ein Voxel immer nur aus einer Substanzklasse bestehen kann. Setzt sich ein Voxel aus mehreren unterschiedlichen Entitäten zusammen, dann wird der Intensitätswert gemittelt. Dies führt dazu, dass entlang der Ventrikel, wo ein Übergang von WM zu CSF besteht, ein Bereich von grauer Substanz errechnet werden kann, der anatomisch so gar nicht vorhanden ist. (Ashburner et al., 2000). Ein ähnliches Problem ergibt sich aus dem nicht geradlinigen Verlauf der Gyri und Sulci, deren Grenzen zum Teil innerhalb der Voxel verlaufen und daher nicht korrekt erfasst werden können (Lindberg et al., 2012).

Um die Frage nach dem Alterungseffekt an kortikalen Strukturen bei Morbus Parkinson im Vergleich zu Gesunden weitergehend zu analysieren, ist zusätzliche Forschung notwendig. Beispielsweise könnte eine longitudinale Fall-Kontroll-Studie über das Altern an Hirnstrukturen durchgeführt werden. Die Vorteile einer longitudinalen Studie liegen in der großen Probandenzahl, der Vermeidung eines Recall-Bias und der Korrektur für den Kohorten-Bias (Boord et al., 2017). Außerdem wäre auch eine zytoarchitektonische Aufarbeitung der beschriebenen Hirnareale interessant, um auf morphologischer Ebene Unterschiede zwischen Erkrankten und gesunden Kontrollen post-mortem zu untersuchen. Die Beantwortung der Fragestellung inwiefern Alterung den Krankheitsprozess in Parkinsonpatienten in Hinblick auf die kortikalen Strukturen beeinflusst, könnte dabei helfen, neben dem besseren Verständnis für den Pathomechanismus der Erkrankung, auch eine bessere Therapie sowie ggf. eine Prävention für die Entwicklung nicht-motorischer Symptome des Morbus Parkinson zu entwickeln.

## 6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der Fragestellung nach konsistenten kortikalen Atrophie-Mustern bei Morbus Parkinson und dem Vergleich zu physiologischer Alterung. Hierzu wurde eine dreistufige Analyse durchgeführt, welche zunächst auf einer systematischen Datenerhebung im Rahmen einer groß angelegten Meta-Analyse beruhte. Die so generierten Daten über Atrophie-Muster in Parkinsonpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen wurden im nächsten Schritt durch einen Gruppenvergleich an einem lokalen Patienten- und Kontrollkollektiv validiert. Außerdem wurden regionale Korrelations-Analysen der kortikalen Dicke sowie des Volumens der grauen Substanz mit Alterung und einigen krankheitsbezogenen klinischen Tests durchgeführt. Zudem wurde auch der Interaktionseffekt von Krankheitsstatus (erkrankt/nicht-erkrankt) und Alter untersucht. Im letzten Schritt wurde abschließend durch vergleichende Untersuchung einer populationsbasierten Kohorte von gesunden älteren Menschen der Einfluss von Alterung auf Volumen der grauen Substanz sowie Oberflächendicke des Kortex in den Atrophie-Regionen analysiert.

Es konnte durch die Meta-Analyse gezeigt werden, dass der linke anteriore cinguläre Kortex, der linke Lobulus parietalis inferior und der rechte Sulcus intraparietalis bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu Gesunden ein geringeres Volumen der grauen Substanz aufweisen. Auch innerhalb der lokalen PD-HHU Kohorte bestehen in diesen Regionen Atrophien, die über den normalen Alterseffekt hinausgehen. Der Vergleich mit struktureller und funktioneller Literatur zeigte, dass Verlust der grauen Substanz in allen drei Arealen zum einen mit bestimmten nicht-motorischen-Symptomen bei Parkinsonpatienten in Verbindung gebracht werden konnten und zum anderen, dass in denselben Arealen Substanzverluste auch im Zuge des physiologischen Alterungsprozesses beschrieben wurden. Ebenfalls führte die physiologische kortikale Atrophie im Rahmen des Alterungsprozesses teils zu ähnlichen funktionellen Defiziten wie sie auch in Parkinsonpatienten beschrieben wurden. Auch die durchgeführten Analysen zeigten, in Analogie zur Literaturrecherche, dass ein geringes Volumen der grauen Substanz, sowie die Abnahme der kortikale Dicke, im linken ACC bei Parkinsonpatienten signifikant mit einem schlechteren Abschneiden in kognitiven Tests korrelierte. Im Vergleich mit der populationsbasierten Kohortenstudie 1000BRAINS ergab sich, dass die Areale kortikale Atrophie nicht nur in Patienten, sondern auch in gesunden älteren Menschen aufweisen. Zudem ließ sich auch eine direkte Interaktion zwischen Alter und Erkrankung innerhalb der Parkinson-Stichprobe nachweisen.

Die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen lassen vermuten, dass die beschriebenen Areale zwar häufig in Parkinsonpatienten atrophiert zu sein scheinen, jedoch nicht spezifisch für die Erkrankung sind, da Atrophie in denselben Arealen im Zuge physiologischen Alterns auch in einer großen populationsbasierten Stichprobe nachgewiesen werden konnte, nicht jedoch in der kleineren Parkinson-Kontrollgruppe. Es scheint physiologisches Altern mit der Erkrankung zu interagieren, sodass bei Parkinsonpatienten der kortikale Alterungsprozess deutlicher und ggf. auch schneller stattfindet. Somit könnten sich einige der nicht-motorischen Symptome des Morbus Parkinson auf einen verstärkten bzw. beschleunigten kortikalen Alterungsprozess zurückführen lassen. Das Verständnis über den Zusammenhang von Morbus Parkinson und Alterung könnte ein wichtiges Puzzleteil in der Erforschung von neuen Therapiemöglichkeiten sein. Diese Arbeit leistet damit einen kleinen Beitrag auf dem großen Gebiet der Parkinson-Forschung. Aber auch in Hinblick auf die Grundlagenforschung, im Speziellen der Alterungsforschung und Gerowissenschaft, bietet diese Arbeit ein weiteres Beispiel dafür, wie eng degenerative Veränderungen des Kortex während normaler Alterung und Pathologien im Rahmen einer neurodegenerativen Erkrankung beieinander liegen können.

## Literaturverzeichnis

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., Nielsen, H., & Kragh-Sorensen, P. (2001). Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*, 56(6), 730-736. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11274306>
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., . . . Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75(12), 1062-1069. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e
- Adams, J. W., Alvarez, V. E., Mez, J., Huber, B. R., Tripodis, Y., Xia, W., . . . Stein, T. D. (2018). Lewy Body Pathology and Chronic Traumatic Encephalopathy Associated With Contact Sports. *J Neuropathol Exp Neurol*, 77(9), 757-768. doi:10.1093/jnen/nly065
- Ahmed, M. S., Ikram, S., Bibi, N., & Mir, A. (2018). Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A Premature Aging Disease. *Mol Neurobiol*, 55(5), 4417-4427. doi:10.1007/s12035-017-0610-7
- Albert, J., Lopez-Martin, S., Tapia, M., Montoya, D., & Carretie, L. (2012). The role of the anterior cingulate cortex in emotional response inhibition. *Hum Brain Mapp*, 33(9), 2147-2160. doi:10.1002/hbm.21347
- Alves, G., Wentzel-Larsen, T., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2005). Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: a population-based study. *Neurology*, 65(9), 1436-1441. doi:10.1212/01.wnl.0000183359.50822.f2
- Arendt, T., Stieler, J. T., & Holzer, M. (2016). Tau and tauopathies. *Brain Res Bull*, 126(Pt 3), 238-292. doi:10.1016/j.brainresbull.2016.08.018
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 11(6 Pt 1), 805-821. doi:10.1006/nimg.2000.0582
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2001). Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage*, 14(6), 1238-1243. doi:10.1006/nimg.2001.0961
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, 26(3), 839-851. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.018
- Bergfield, K. L., Hanson, K. D., Chen, K., Teipel, S. J., Hampel, H., Rapoport, S. I., . . . Alexander, G. E. (2010). Age-related networks of regional covariance in MRI gray matter: reproducible multivariate patterns in healthy aging. *Neuroimage*, 49(2), 1750-1759. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.09.051
- Biundo, R., Weis, L., & Antonini, A. (2016). Cognitive decline in Parkinson's disease: the complex picture. *NPJ Parkinsons Dis*, 2, 16018. doi:10.1038/npjparkd.2016.18
- Blair, C. (2017). Educating executive function. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, 8(1-2). doi:10.1002/wcs.1403
- Boord, P., Madhyastha, T. M., Askren, M. K., & Grabowski, T. J. (2017). Executive attention networks show altered relationship with default mode network in PD. *Neuroimage Clin*, 13, 1-8. doi:10.1016/j.nicl.2016.11.004

- Bouchard, T. P., Malykhin, N., Martin, W. R., Hanstock, C. C., Emery, D. J., Fisher, N. J., & Camicioli, R. M. (2008). Age and dementia-associated atrophy predominates in the hippocampal head and amygdala in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, *29*(7), 1027-1039. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.002
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2008). Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology*, *70*(20), 1916-1925. doi:10.1212/01.wnl.0000312279.49272.9f
- Braak, H., Rub, U., Gai, W. P., & Del Tredici, K. (2003). Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm (Vienna)*, *110*(5), 517-536. doi:10.1007/s00702-002-0808-2
- Bray, S., Almas, R., Arnold, A. E., Iaria, G., & MacQueen, G. (2015). Intraparietal sulcus activity and functional connectivity supporting spatial working memory manipulation. *Cereb Cortex*, *25*(5), 1252-1264. doi:10.1093/cercor/bht320
- Bressler, S. L., Tang, W., Sylvester, C. M., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2008). Top-down control of human visual cortex by frontal and parietal cortex in anticipatory visual spatial attention. *J Neurosci*, *28*(40), 10056-10061. doi:10.1523/jneurosci.1776-08.2008
- Brown, G. G., Rahill, A. A., Gorell, J. M., McDonald, C., Brown, S. J., Sillanpaa, M., & Shults, C. (1999). Validity of the Dementia Rating Scale in assessing cognitive function in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, *12*(4), 180-188. doi:10.1177/089198879901200403
- Bruce Fischl, D. H. S., Evelina Busa, Marilyn Albert, Megan Dieterich, & Christian Haselgrove, A. v. d. K., Ron Killiany, David Kennedy, Shuna Klaveness, Albert Montillo, Nikos Makris, Bruce Rosen, and Anders M. Dale. (2002). Whole Brain Segmentation: Neurotechnique Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain.
- Burre, J. (2015). The Synaptic Function of alpha-Synuclein. *J Parkinsons Dis*, *5*(4), 699-713. doi:10.3233/jpd-150642
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, *4*(6), 215-222. Retrieved from [https://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/fulltext/S1364-6613\(00\)01483-2?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1364661300014832%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/fulltext/S1364-6613(00)01483-2?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1364661300014832%3Fshowall%3Dtrue)
- Bzdok, D., Hartwigsen, G., Reid, A., Laird, A. R., Fox, P. T., & Eickhoff, S. B. (2016). Left inferior parietal lobe engagement in social cognition and language. *Neurosci Biobehav Rev*, *68*, 319-334. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.02.024
- Cacabelos, R. (2017). Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *Int J Mol Sci*, *18*(3). doi:10.3390/ijms18030551
- Cao, W., Luo, C., Zhu, B., Zhang, D., Dong, L., Gong, J., . . . Yao, D. (2014). Resting-state functional connectivity in anterior cingulate cortex in normal aging. *Front Aging Neurosci*, *6*, 280. doi:10.3389/fnagi.2014.00280
- Caspers, S., Eickhoff, S. B., Geyer, S., Scheperjans, F., Mohlberg, H., Zilles, K., & Amunts, K. (2008). The human inferior parietal lobule in stereotaxic space. *Brain Struct Funct*, *212*(6), 481-495. doi:10.1007/s00429-008-0195-z

- Caspers, S., Moebus, S., Lux, S., Pundt, N., Schutz, H., Muhleisen, T. W., . . . Amunts, K. (2014). Studying variability in human brain aging in a population-based German cohort-rationale and design of 1000BRAINS. *Front Aging Neurosci*, *6*, 149. doi:10.3389/fnagi.2014.00149
- Chagas, M. H. N., Tumas, V., Pena-Pereira, M. A., Machado-de-Sousa, J. P., Carlos Dos Santos, A., Sanches, R. F., . . . Crippa, J. A. S. (2017). Neuroimaging of major depression in Parkinson's disease: Cortical thickness, cortical and subcortical volume, and spectroscopy findings. *J Psychiatr Res*, *90*, 40-45. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.02.010
- Chau, W., & McIntosh, A. R. (2005). The Talairach coordinate of a point in the MNI space: how to interpret it. *Neuroimage*, *25*(2), 408-416. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.12.007
- Chen, Y. S., Chen, H. L., Lu, C. H., Chen, M. H., Chou, K. H., Tsai, N. W., . . . Lin, W. C. (2019). Reduced lateral occipital gray matter volume is associated with physical frailty and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Eur Radiol*, *29*(5), 2659-2668. doi:10.1007/s00330-018-5855-7
- Chiappelli, J., Kochunov, P., Savransky, A., Fisseha, F., Wisner, K., Du, X., . . . Hong, L. E. (2017). Allostatic load and reduced cortical thickness in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, *77*, 105-111. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.11.021
- Chinta, S. J., Lieu, C. A., Demaria, M., Laberge, R. M., Campisi, J., & Andersen, J. K. (2013). Environmental stress, ageing and glial cell senescence: a novel mechanistic link to Parkinson's disease? *J Intern Med*, *273*(5), 429-436. doi:10.1111/joim.12029
- Cigdem, O., Beheshti, I., & Demirel, H. (2018). Effects of different covariates and contrasts on classification of Parkinson's disease using structural MRI. *Comput Biol Med*, *99*, 173-181. doi:10.1016/j.combiomed.2018.05.006
- Claassen, D. O., Adler, C. H., Hewitt, L. A., & Gibbons, C. (2018). Characterization of the symptoms of neurogenic orthostatic hypotension and their impact from a survey of patients and caregivers. *BMC Neurol*, *18*(1), 125. doi:10.1186/s12883-018-1129-x
- Collier, T. J., Kanaan, N. M., & Kordower, J. H. (2011). Ageing as a primary risk factor for Parkinson's disease: evidence from studies of non-human primates. *Nat Rev Neurosci*, *12*(6), 359-366. doi:10.1038/nrn3039
- Cristofori, I., Cohen-Zimmerman, S., & Grafman, J. (2019). Executive functions. *Handb Clin Neurol*, *163*, 197-219. doi:10.1016/b978-0-12-804281-6.00011-2
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, *9*(2), 179-194. doi:10.1006/nimg.1998.0395
- Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A., & Halgren, E. (2010). Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*, *53*(1), 1-15. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.010
- Dias, V., Junn, E., & Mouradian, M. M. (2013). The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*, *3*(4), 461-491. doi:10.3233/jpd-130230
- Dickson, D. W. (2018). Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *46 Suppl 1*, S30-s33. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.07.033
- Diederich, N. J., Moore, C. G., Leurgans, S. E., Chmura, T. A., & Goetz, C. G. (2003). Parkinson disease with old-age onset: a comparative study with subjects with middle-age onset. *Arch Neurol*, *60*(4), 529-533. doi:10.1001/archneur.60.4.529

- Donald A. Norman, T. S. (1986). *Attention to Action: willed and automatic control of behavior* (Vol. 4). New York: Plenum.
- Doty, R. L. (2012). Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis*, *46*(3), 527-552. doi:10.1016/j.nbd.2011.10.026
- Driver, J. A., Logroscino, G., Gaziano, J. M., & Kurth, T. (2009). Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology*, *72*(5), 432-438. doi:10.1212/01.wnl.0000341769.50075.bb
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A., . . . Emre, M. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*, *22*(16), 2314-2324. doi:10.1002/mds.21844
- Eggert KM, O. W., Reichmann H et al. . (2008). *Parkinson-Syndrome: Diagnostik und Therapie. In: Leitlinien für Therapie und Diagnostik in der Neurologie*: Thieme, Stuttgart.
- Eickhoff S.B., B. D. (2013). Meta-Analyses in Basic and Clinical Neuroscience: State of the Art and Perspective. In S. U. Jansen (Ed.), *fMRI Basics and Clinical Applications* : Springer, Berlin, Heidelberg.
- Eickhoff, S. B., Bzdok, D., Laird, A. R., Kurth, F., & Fox, P. T. (2012). Activation likelihood estimation meta-analysis revisited. *Neuroimage*, *59*(3), 2349-2361. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.017
- Eickhoff, S. B., Laird, A. R., Fox, P. M., Lancaster, J. L., & Fox, P. T. (2017). Implementation errors in the GingerALE Software: Description and recommendations. *Hum Brain Mapp*, *38*(1), 7-11. doi:10.1002/hbm.23342
- Eickhoff, S. B., Laird, A. R., Grefkes, C., Wang, L. E., Zilles, K., & Fox, P. T. (2009). Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: a random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. *Hum Brain Mapp*, *30*(9), 2907-2926. doi:10.1002/hbm.20718
- Evans, A. C., Collins, D. L., Mills, S. R., Brown, E. D., Kelly, R. L., and Peters, T. M. (1993). 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *In Proc. IEEE—Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, pp. 1813–1817.
- Evans, A. C., Janke, A. L., Collins, D. L., & Baillet, S. (2012). Brain templates and atlases. *Neuroimage*, *62*(2), 911-922. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.024
- Fahn S, E. R., UPDRS program members. (1987). *Recent Developments in Parkinson's Disease* (Vol. 2). Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information.
- Falkenburger, B. H., Saridaki, T., & Dinter, E. (2016). Cellular models for Parkinson's disease. *J Neurochem*, *139 Suppl 1*, 121-130. doi:10.1111/jnc.13618
- Fasano, A., Visanji, N. P., Liu, L. W., Lang, A. E., & Pfeiffer, R. F. (2015). Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, *14*(6), 625-639. doi:10.1016/s1474-4422(15)00007-1
- Ferreira, J. J., Katzenschlager, R., Bloem, B. R., Bonuccelli, U., Burn, D., Deuschl, G., . . . Oertel, W. H. (2013). Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, *20*(1), 5-15. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *Neuroimage*, *62*(2), 774-781. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.021

- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *97*(20), 11050-11055. doi:10.1073/pnas.200033797
- Fischl, B., Salat, D. H., van der Kouwe, A. J., Makris, N., Segonne, F., Quinn, B. T., & Dale, A. M. (2004). Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage*, *23 Suppl 1*, S69-84. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.016
- Fjell, A. M., Grydeland, H., Krogstad, S. K., Amlie, I., Rohani, D. A., Ferschmann, L., . . . Walhovd, K. B. (2015). Development and aging of cortical thickness correspond to genetic organization patterns. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *112*(50), 15462-15467. doi:10.1073/pnas.1508831112
- Fjell, A. M., McEvoy, L., Holland, D., Dale, A. M., & Walhovd, K. B. (2014). What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol*, *117*, 20-40. doi:10.1016/j.pneurobio.2014.02.004
- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Grydeland, H., Amlie, I., Espeseth, T., Reinvang, I., . . . Alzheimer Disease Neuroimaging, I. (2014). Accelerating cortical thinning: unique to dementia or universal in aging? *Cereb Cortex*, *24*(4), 919-934. doi:10.1093/cercor/bhs379
- Fleming, L., Mann, J. B., Bean, J., Briggler, T., & Sanchez-Ramos, J. R. (1994). Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *Ann Neurol*, *36*(1), 100-103. doi:10.1002/ana.410360119
- Franceschi, C., Garagnani, P., Morsiani, C., Conte, M., Santoro, A., Grignolio, A., . . . Salvioli, S. (2018). The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Front Med (Lausanne)*, *5*, 61. doi:10.3389/fmed.2018.00061
- Fried L.P., F. L. (2015). *Etiological Role of Aging in Chronic Diseases: From Epidemiological Evidence to the New Geroscience*. In *Advances in Geroscience (pp. 37-51)*. Springer International Publishing
- Gallagher, C. L., Bell, B., Palotti, M., Oh, J., Christian, B. T., Okonkwo, O., . . . Holden, J. E. (2015). Anterior cingulate dopamine turnover and behavior change in Parkinson's disease. *Brain Imaging Behav*, *9*(4), 821-827. doi:10.1007/s11682-014-9338-4
- Gao, Y., Nie, K., Huang, B., Mei, M., Guo, M., Xie, S., . . . 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. doi:10.1016/j.neulet.2017.08.028
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., . . . Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, *367*(9518), 1262-1270. doi:10.1016/s0140-6736(06)68542-5
- Gefen, T., Peterson, M., Papastefan, S. T., Martersteck, A., Whitney, K., Rademaker, A., . . . Geula, C. (2015). Morphometric and histologic substrates of cingulate integrity in elders with exceptional memory capacity. *J Neurosci*, *35*(4), 1781-1791. doi:10.1523/jneurosci.2998-14.2015
- Gelb, D. J., Oliver, E., & Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*, *56*(1), 33-39. Retrieved from <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/articlepdf/774675/nsa7701.pdf>
- Gerlach, M. R., Heinz; Riederer, Peter (2001). *Die Parkinson-Krankheit: Grundlagen, Klinik, Therapie*: Springer-Verlag, Wien



- Ghatak, S., Trudler, D., Dolatabadi, N., & Ambasadhan, R. (2018). Parkinson's disease: what the model systems have taught us so far. *J Genet*, *97*(3), 729-751.
- Ghezzi, A., Salvioli, S., Solimando, M. C., Palmieri, A., Chiostergi, C., Scurti, M., . . . Franceschi, C. (2014). Age-related changes of adaptive and neuropsychological features in persons with Down Syndrome. *PLoS One*, *9*(11), e113111. doi:10.1371/journal.pone.0113111
- Gillies, M. J., Huang, Y., Hyam, J. A., Aziz, T. Z., & Green, A. L. (2019). Direct neurophysiological evidence for a role of the human anterior cingulate cortex in central command. *Auton Neurosci*, *216*, 51-58. doi:10.1016/j.autneu.2018.09.004
- Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. (2017). *Lancet Neurol*, *16*(11), 877-897. doi:10.1016/s1474-4422(17)30299-5
- Goetz, C. G., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stebbins, G. T., . . . LaPelle, N. (2007). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord*, *22*(1), 41-47. doi:10.1002/mds.21198
- Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., & Sampaio, C. (2005). Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord*, *20*(5), 523-539. doi:10.1002/mds.20464
- Goodarzi, Z., Mele, B., Guo, S., Hanson, H., Jette, N., Patten, S., . . . Holroyd-Leduc, J. (2016). Guidelines for dementia or Parkinson's disease with depression or anxiety: a systematic review. *BMC Neurol*, *16*(1), 244. doi:10.1186/s12883-016-0754-5
- Gorell, J. M., Johnson, C. C., Rybicki, B. A., Peterson, E. L., & Richardson, R. J. (1998). The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology*, *50*(5), 1346-1350.
- Guastafierro, T., Bacalini, M. G., Marcoccia, A., Gentilini, D., Pisoni, S., Di Blasio, A. M., . . . Bondanini, F. (2017). Genome-wide DNA methylation analysis in blood cells from patients with Werner syndrome. *Clin Epigenetics*, *9*, 92. doi:10.1186/s13148-017-0389-4
- Haidich, A. B. (2010). Meta-analysis in medical research. *Hippokratia*, *14*(Suppl 1), 29-37. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3049418/pdf/hippokratia-14-29.pdf>
- Hanganu, A., Bruneau, M. A., Degroot, C., Bedetti, C., Mejia-Constain, B., Lafontaine, A. L., . . . Monchi, O. (2017). Depressive symptoms in Parkinson's disease correlate with cortical atrophy over time. *Brain Cogn*, *111*, 127-133. doi:10.1016/j.bandc.2016.11.001
- Harding, I. H., Yucel, M., Harrison, B. J., Pantelis, C., & Breakspear, M. (2015). Effective connectivity within the frontoparietal control network differentiates cognitive control and working memory. *Neuroimage*, *106*, 144-153. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.11.039
- Harris, E. D. (2003). Basic and clinical aspects of copper. *Crit Rev Clin Lab Sci*, *40*(5), 547-586. Retrieved from <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/10408360390250649?needAccess=true>
- Hawkes, C. H., Del Tredici, K., & Braak, H. (2007). Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*, *33*(6), 599-614. doi:10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x

- Hayes, M. T. (2019). Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Am J Med*, *132*(7), 802-807. doi:10.1016/j.amjmed.2019.03.001
- Hilker, R., Benecke, R., Deuschl, G., Fogel, W., Kupsch, A., Schrader, C., . . . Lange, M. (2009). [Deep brain stimulation for Parkinson's disease. Consensus recommendations of the German Deep Brain Stimulation Association]. *Nervenarzt*, *80*(6), 646-655. doi:10.1007/s00115-009-2695-3
- Hirsch, L., Jette, N., Frolkis, A., Steeves, T., & Pringsheim, T. (2016). The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*, *46*(4), 292-300. doi:10.1159/000445751
- Hobson, P., & Meara, J. (2004). Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord*, *19*(9), 1043-1049. doi:10.1002/mds.20216
- Homayoun, H. (2018). Parkinson Disease. *Ann Intern Med*, *169*(5), Itc33-itc48. doi:10.7326/aitc201809040
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, *73*(21), 1738-1745. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c34b47
- Hubbard, P. S., Esiri, M. M., Reading, M., McShane, R., & Nagy, Z. (2007). Alpha-synuclein pathology in the olfactory pathways of dementia patients. *J Anat*, *211*(1), 117-124. doi:10.1111/j.1469-7580.2007.00748.x
- Hughes, T. A., Ross, H. F., Musa, S., Bhattacharjee, S., Nathan, R. N., Mindham, R. H. S., & Spokes, E. G. S. (2000). A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, *54*(8), 1596-1603. doi:10.1212/wnl.54.8.1596
- Isaev, N. K., Genrikhs, E. E., Oborina, M. V., & Stelmashook, E. V. (2018). Accelerated aging and aging process in the brain. *Rev Neurosci*, *29*(3), 233-240. doi:10.1515/revneuro-2017-0051
- Isotalo, J., Vahlberg, T., & Kaasinen, V. (2017). Unchanged long-term rural-to-urban incidence ratio of Parkinson's disease. *Mov Disord*, *32*(3), 474-475. doi:10.1002/mds.26862
- Iyer, K. K., Au, T. R., Angwin, A. J., Copland, D. A., & Dissanayaka, N. N. W. (2019). Source activity during emotion processing and its relationship to cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Affect Disord*, *253*, 327-335. doi:10.1016/j.jad.2019.05.012
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *79*(4), 368-376. doi:10.1136/jnnp.2007.131045
- Jankovic, J., & Kapadia, A. S. (2001). Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol*, *58*(10), 1611-1615. Retrieved from <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/articlepdf/780617/NOC10129.pdf>
- Kalaitzakis, M. E., Graeber, M. B., Gentleman, S. M., & Pearce, R. K. (2009). Evidence against a reliable staging system of alpha-synuclein pathology in Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*, *35*(1), 125-126. doi:10.1111/j.1365-2990.2008.00998.x
- Kalpouzos, G., Persson, J., & Nyberg, L. (2012). Local brain atrophy accounts for functional activity differences in normal aging. *Neurobiol Aging*, *33*(3), 623.e621-623.e613. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.02.021

- Kempfner, J., Jennum, P., Nikolic, M., Christensen, J. A., & Sorensen, H. B. (2013). Sleep phenomena as an early biomarker for Parkinsonism. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2013*, 5773-5776. doi:10.1109/embc.2013.6610863
- Kennedy, B. K., Berger, S. L., Brunet, A., Campisi, J., Cuervo, A. M., Epel, E. S., . . . Sierra, F. (2014). Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell, 159*(4), 709-713. doi:10.1016/j.cell.2014.10.039
- Kovacs, G. G. (2017). Tauopathies. *Handb Clin Neurol, 145*, 355-368. doi:10.1016/b978-0-12-802395-2.00025-0
- Kulkarni, O., Lafaver, K., & Tarsy, D. (2013). The "floating door sign" in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord, 19*(9), 825-826. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.04.013
- Laird, A. R., Lancaster, J. L., & Fox, P. T. (2005). BrainMap: the social evolution of a human brain mapping database. *Neuroinformatics, 3*(1), 65-78.
- Laird, A. R., Robinson, J. L., McMillan, K. M., Tordesillas-Gutierrez, D., Moran, S. T., Gonzales, S. M., . . . Lancaster, J. L. (2010). Comparison of the disparity between Talairach and MNI coordinates in functional neuroimaging data: validation of the Lancaster transform. *Neuroimage, 51*(2), 677-683. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.02.048
- Lancaster, J. L., Tordesillas-Gutierrez, D., Martinez, M., Salinas, F., Evans, A., Zilles, K., . . . Fox, P. T. (2007). Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. *Hum Brain Mapp, 28*(11), 1194-1205. doi:10.1002/hbm.20345
- Lee, S., & Lee, D. K. (2018). What is the proper way to apply the multiple comparison test? *Korean J Anesthesiol, 71*(5), 353-360. doi:10.4097/kja.d.18.00242
- Levy, G. (2007). The relationship of Parkinson disease with aging. *Arch Neurol, 64*(9), 1242-1246. doi:10.1001/archneur.64.9.1242
- Levy, G., Louis, E. D., Cote, L., Perez, M., Mejia-Santana, H., Andrews, H., . . . Marder, K. (2005). Contribution of aging to the severity of different motor signs in Parkinson disease. *Arch Neurol, 62*(3), 467-472. doi:10.1001/archneur.62.3.467
- Lewis, S. J., Shine, J. M., Duffy, S., Halliday, G., & Naismith, S. L. (2012). Anterior cingulate integrity: executive and neuropsychiatric features in Parkinson's disease. *Mov Disord, 27*(10), 1262-1267. doi:10.1002/mds.25104
- Lin, F., Ren, P., Mapstone, M., Meyers, S. P., Porsteinsson, A., & Baran, T. M. (2017). The Cingulate Cortex of Older Adults with Excellent Memory Capacity. *Cortex, 86*, 83-92. doi:10.1016/j.cortex.2016.11.009
- Lindberg, O., Manzouri, A., Westman, E., & Wahlund, L. O. (2012). A comparison between volumetric data generated by voxel-based morphometry and manual parcellation of multimodal regions of the frontal lobe. *AJNR Am J Neuroradiol, 33*(10), 1957-1963. doi:10.3174/ajnr.A3093
- Litvan, I., Goldman, J. G., Troster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., . . . Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord, 27*(3), 349-356. doi:10.1002/mds.24893
- Llebaria, G., Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Garcia-Sanchez, C., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., & Martinez-Corral, M. (2008). Cut-off score of the Mattis Dementia

- Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23(11), 1546-1550. doi:10.1002/mds.22173
- Longhena, F., Faustini, G., Missale, C., Pizzi, M., & Bellucci, A. (2018). Dopamine Transporter/alpha-Synuclein Complexes Are Altered in the Post Mortem Caudate Putamen of Parkinson's Disease: An In Situ Proximity Ligation Assay Study. *Int J Mol Sci*, 19(6). doi:10.3390/ijms19061611
- Lorca-Puls, D. L., Gajardo-Vidal, A., White, J., Seghier, M. L., Leff, A. P., Green, D. W., . . . Price, C. J. (2018). The impact of sample size on the reproducibility of voxel-based lesion-deficit mappings. *Neuropsychologia*, 115, 101-111. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2018.03.014
- Lunati, A., Lesage, S., & Brice, A. (2018). The genetic landscape of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. doi:10.1016/j.neurol.2018.08.004
- Lyashenko, E. A., & Iakovleva, O. V. (2019). [Social cognition impairments in Parkinson's disease]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 119(9. Vyp. 2), 37-43. doi:10.17116/jnevro201911909237
- Mak, E., Zhou, J., Tan, L. C., Au, W. L., Sitoh, Y. Y., & Kandiah, N. (2014). Cognitive deficits in mild Parkinson's disease are associated with distinct areas of grey matter atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85(5), 576-580. doi:10.1136/jnnp-2013-305805
- Mann, S. L., Hazlett, E. A., Byne, W., Hof, P. R., Buchsbaum, M. S., Cohen, B. H., . . . Chu, K. W. (2011). Anterior and posterior cingulate cortex volume in healthy adults: effects of aging and gender differences. *Brain Res*, 1401, 18-29. doi:10.1016/j.brainres.2011.05.050
- Marenco, S., Meyer, C., van der Veen, J. W., Zhang, Y., Kelly, R., Shen, J., . . . Berman, K. F. (2018). Role of gamma-amino-butyric acid in the dorsal anterior cingulate in age-associated changes in cognition. *Neuropsychopharmacology*, 43(11), 2285-2291. doi:10.1038/s41386-018-0134-5
- Marinus, J., Zhu, K., Marras, C., Aarsland, D., & van Hilten, J. J. (2018). Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 17(6), 559-568. doi:10.1016/s1474-4422(18)30127-3
- Martin, G. M. (1978). Genetic syndromes in man with potential relevance to the pathobiology of aging. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 14(1), 5-39.
- Mather, M. (2012). The emotion paradox in the aging brain. *Ann N Y Acad Sci*, 1251, 33-49. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06471.x
- McGinnis, S. M., Brickhouse, M., Pascual, B., & Dickerson, B. C. (2011). Age-related changes in the thickness of cortical zones in humans. *Brain Topogr*, 24(3-4), 279-291. doi:10.1007/s10548-011-0198-6
- McKinlay, A., Grace, R. C., Dalrymple-Alford, J. C., & Roger, D. (2010). Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *J Int Neuropsychol Soc*, 16(2), 268-277. doi:10.1017/s1355617709991299
- Meehan, T. P., Bressler, S. L., Tang, W., Astafiev, S. V., Sylvester, C. M., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2017). Top-down cortical interactions in visuospatial attention. *Brain Struct Funct*, 222(7), 3127-3145. doi:10.1007/s00429-017-1390-6
- Metman, L. V., Myre, B., Verwey, N., Hassin-Baer, S., Arzbaecher, J., Sierens, D., & Bakay, R. (2004). Test-retest reliability of UPDRS-III, dyskinesia scales, and timed motor tests in patients with advanced Parkinson's disease: an argument against multiple baseline assessments. *Mov Disord*, 19(9), 1079-1084. doi:10.1002/mds.20101

- Morgane, P. J., Galler, J. R., & Mokler, D. J. (2005). A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. *Prog Neurobiol*, 75(2), 143-160. doi:10.1016/j.pneurobio.2005.01.001
- Moussaud, S., Jones, D. R., Moussaud-Lamodiere, E. L., Delenclos, M., Ross, O. A., & McLean, P. J. (2014). Alpha-synuclein and tau: teammates in neurodegeneration? *Mol Neurodegener*, 9, 43. doi:10.1186/1750-1326-9-43
- Muller, V. I., Cieslik, E. C., Laird, A. R., Fox, P. T., Radua, J., Mataix-Cols, D., . . . Eickhoff, S. B. (2018). Ten simple rules for neuroimaging meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 84, 151-161. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.11.012
- Muller-Rebstein, S., Trenkwalder, C., Oertel, W. H., Culmsee, C., Eckermann, G., & Hoglinger, G. U. (2017). [Pharmacotherapy of Parkinson's disease : Aspects of drug safety]. *Nervenarzt*, 88(8), 888-894. doi:10.1007/s00115-017-0345-8
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53(4), 695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Nemoto, K. (2017). [Understanding Voxel-Based Morphometry]. *Brain Nerve*, 69(5), 505-511. doi:10.11477/mf.1416200776
- Nopoulos, P. C., Aylward, E. H., Ross, C. A., Johnson, H. J., Magnotta, V. A., Juhl, A. R., . . . Group, P.-H. I. C. o. H. S. (2010). Cerebral cortex structure in prodromal Huntington disease. *Neurobiol Dis*, 40(3), 544-554. doi:10.1016/j.nbd.2010.07.014
- Nord, C. L., Valton, V., Wood, J., & Roiser, J. P. (2017). Power-up: A Reanalysis of 'Power Failure' in Neuroscience Using Mixture Modeling. *J Neurosci*, 37(34), 8051-8061. doi:10.1523/jneurosci.3592-16.2017
- Obeso, J. A., Olanow, C. W., & Nutt, J. G. (2000). Levodopa motor complications in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*, 23(10 Suppl), S2-7. Retrieved from [https://ac.els-cdn.com/S1471193100000318/1-s2.0-S1471193100000318-main.pdf?\\_tid=2bbe69f5-00b3-4cca-b4f2-940c19b9624f&acdnat=1541361305\\_22a2b34defc2efd8a18efb3274509735](https://ac.els-cdn.com/S1471193100000318/1-s2.0-S1471193100000318-main.pdf?_tid=2bbe69f5-00b3-4cca-b4f2-940c19b9624f&acdnat=1541361305_22a2b34defc2efd8a18efb3274509735)
- Oedekoven, C. S., Jansen, A., Kircher, T. T., & Leube, D. T. (2013). Age-related changes in parietal lobe activation during an episodic memory retrieval task. *J Neural Transm (Vienna)*, 120(5), 799-806. doi:10.1007/s00702-012-0904-x
- Okun, M. S. (2012). Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 367(16), 1529-1538. doi:10.1056/NEJMct1208070
- Osaka, N., Osaka, M., Kondo, H., Morishita, M., Fukuyama, H., & Shibasaki, H. (2004). The neural basis of executive function in working memory: an fMRI study based on individual differences. *Neuroimage*, 21(2), 623-631. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.09.069
- Otsuka, Y., Osaka, N., Morishita, M., Kondo, H., & Osaka, M. (2006). Decreased activation of anterior cingulate cortex in the working memory of the elderly. *Neuroreport*, 17(14), 1479-1482. doi:10.1097/01.wnr.0000236852.63092.9f
- Outeiro, T. F., Harvey, K., Dominguez-Meijide, A., & Gerhardt, E. (2019). LRRK2, alpha-synuclein, and tau: partners in crime or unfortunate bystanders? *Biochem Soc Trans*, 47(3), 827-838. doi:10.1042/bst20180466

- Pagano, G., Ferrara, N., Brooks, D. J., & Pavese, N. (2016). Age at onset and Parkinson disease phenotype. *Neurology*, 86(15), 1400-1407. doi:10.1212/wnl.0000000000002461
- Pan, P. L., Shi, H. C., Zhong, J. G., Xiao, P. R., Shen, Y., Wu, L. J., . . . Li, H. L. (2013). Gray matter atrophy in Parkinson's disease with dementia: evidence from meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Neurol Sci*, 34(5), 613-619. doi:10.1007/s10072-012-1250-3
- Pan, P. L., Song, W., & Shang, H. F. (2012). Voxel-wise meta-analysis of gray matter abnormalities in idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 19(2), 199-206. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03474.x
- Pan-Montojo, F., & Reichmann, H. (2014). Considerations on the role of environmental toxins in idiopathic Parkinson's disease pathophysiology. *Transl Neurodegener*, 3, 10. doi:10.1186/2047-9158-3-10
- Pardo, J. V., Lee, J. T., Sheikh, S. A., Surerus-Johnson, C., Shah, H., Munch, K. R., . . . Dysken, M. W. (2007). Where the brain grows old: decline in anterior cingulate and medial prefrontal function with normal aging. *Neuroimage*, 35(3), 1231-1237. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.12.044
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14(2), 223-236; discussion 222. doi:10.1176/jnp.14.2.223
- Parkkinen, L., Kauppinen, T., Pirttila, T., Autere, J. M., & Alafuzoff, I. (2005). Alpha-synuclein pathology does not predict extrapyramidal symptoms or dementia. *Ann Neurol*, 57(1), 82-91. doi:10.1002/ana.20321
- Parkkinen, L., Pirttila, T., & Alafuzoff, I. (2008). Applicability of current staging/categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol*, 115(4), 399-407. doi:10.1007/s00401-008-0346-6
- Pereira, J. B., Svenningsson, P., Weintraub, D., Bronnick, K., Lebedev, A., Westman, E., & Aarsland, D. (2014). Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson disease. *Neurology*, 82(22), 2017-2025. doi:10.1212/wnl.0000000000000483
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56(3), 303-308. Retrieved from <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/articlepdf/774828/noc7845.pdf>
- Pirogovsky, E., Schiehser, D. M., Litvan, I., Obtera, K. M., Burke, M. M., Lessig, S. L., . . . Filoteo, J. V. (2014). The utility of the Mattis Dementia Rating Scale in Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Parkinsonism Relat Disord*, 20(6), 627-631. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.03.010
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., . . . Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17013. doi:10.1038/nrdp.2017.13
- Pressman, P. S., Noniyeva, Y., Bott, N., Dutt, S., Sturm, V., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2016). Comparing Volume Loss in Neuroanatomical Regions of Emotion versus Regions of Cognition in Healthy Aging. *PLoS One*, 11(8), e0158187. doi:10.1371/journal.pone.0158187
- Puspita, L., Chung, S. Y., & Shim, J. W. (2017). Oxidative stress and cellular pathologies in Parkinson's disease. *Mol Brain*, 10(1), 53. doi:10.1186/s13041-017-0340-9

- Radua, J., Mataix-Cols, D., Phillips, M. L., El-Hage, W., Kronhaus, D. M., Cardoner, N., & Surguladze, S. (2012). A new meta-analytic method for neuroimaging studies that combines reported peak coordinates and statistical parametric maps. *Eur Psychiatry*, *27*(8), 605-611. doi:10.1016/j.eurpsy.2011.04.001
- Radua, J., van den Heuvel, O. A., Surguladze, S., & Mataix-Cols, D. (2010). Meta-analytical comparison of voxel-based morphometry studies in obsessive-compulsive disorder vs other anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry*, *67*(7), 701-711. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.70
- Ramaker, C., Marinus, J., Stiggelbout, A. M., & Van Hilten, B. J. (2002). Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *17*(5), 867-876. doi:10.1002/mds.10248
- Ramirez-Ruiz, B., Marti, M. J., Tolosa, E., Gimenez, M., Bargallo, N., Valldeoriola, F., & Junque, C. (2007). Cerebral atrophy in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Eur J Neurol*, *14*(7), 750-756. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.01768.x
- Reichmann, H. (2015). (Vol. 6): Pentenried : Westermayer.
- Richter, M., Amunts, K., Mohlberg, H., Bludau, S., Eickhoff, S. B., Zilles, K., & Caspers, S. (2019). Cytoarchitectonic segregation of human posterior intraparietal and adjacent parieto-occipital sulcus and its relation to visuomotor and cognitive functions. *Cereb Cortex*, *29*(3), 1305-1327. doi:10.1093/cercor/bhy245
- Rocca, W. A. (2018). The burden of Parkinson's disease: a worldwide perspective. *Lancet Neurol*. doi:10.1016/s1474-4422(18)30355-7
- Rodriguez, M., Rodriguez-Sabate, C., Morales, I., Sanchez, A., & Sabate, M. (2015). Parkinson's disease as a result of aging. *Aging Cell*, *14*(3), 293-308. doi:10.1111/acel.12312
- Rodriguez-Molinero, A., Sama, A., Perez-Lopez, C., Rodriguez-Martin, D., Alcaine, S., Mestre, B., . . . Cabestany, J. (2017). Analysis of Correlation between an Accelerometer-Based Algorithm for Detecting Parkinsonian Gait and UPDRS Subscales. *Front Neurol*, *8*, 431. doi:10.3389/fneur.2017.00431
- Rolls, E. T. (2019). The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory. *Brain Struct Funct*, *224*(9), 3001-3018. doi:10.1007/s00429-019-01945-2
- Rose, O. (2016). Parkinson's Disease: Basic knowledge. *Med Monatsschr Pharm*, *39*(7), 277-281.
- Rosenberg-Katz, K., Maidan, I., Jacob, Y., Giladi, N., Mirelman, A., & Hausdorff, J. M. (2016). Alterations in conflict monitoring are related to functional connectivity in Parkinson's disease. *Cortex*, *82*, 277-286. doi:10.1016/j.cortex.2016.06.014
- Ryan, B. J., Hoek, S., Fon, E. A., & Wade-Martins, R. (2015). Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's: from familial to sporadic disease. *Trends Biochem Sci*, *40*(4), 200-210. doi:10.1016/j.tibs.2015.02.003
- Saczynski, J. S., Inouye, S. K., Guess, J., Jones, R. N., Fong, T. G., Nemeth, E., . . . Marcantonio, E. R. (2015). The Montreal Cognitive Assessment: Creating a Crosswalk with the Mini-Mental State Examination. *J Am Geriatr Soc*, *63*(11), 2370-2374. doi:10.1111/jgs.13710
- Salat, D. H., Lee, S. Y., van der Kouwe, A. J., Greve, D. N., Fischl, B., & Rosas, H. D. (2009). Age-associated alterations in cortical gray and white matter signal intensity and gray

- to white matter contrast. *Neuroimage*, 48(1), 21-28. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.06.074
- Samartsidis, P., Montagna, S., Nichols, T. E., & Johnson, T. D. (2017). The coordinate-based meta-analysis of neuroimaging data. *Stat Sci*, 32(4), 580-599. doi:10.1214/17-sts624
- Sanford, A. M. (2018). Lewy Body Dementia. *Clin Geriatr Med*, 34(4), 603-615. doi:10.1016/j.cger.2018.06.007
- Sauerbier, A., Cova, I., Rosa-Grilo, M., Taddei, R. N., Mischley, L. K., & Chaudhuri, K. R. (2017). Treatment of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*, 132, 361-379. doi:10.1016/bs.irm.2017.03.002
- Sauerbier, A., Jenner, P., Todorova, A., & Chaudhuri, K. R. (2016). Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 22 Suppl 1, S41-46. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.09.027
- Savica, R., Grossardt, B. R., Bower, J. H., Ahlskog, J. E., & Rocca, W. A. (2016). Time Trends in the Incidence of Parkinson Disease. *JAMA Neurol*, 73(8), 981-989. doi:10.1001/jamaneurol.2016.0947
- Scarpazza C, D. S. M. (2016). Voxel-based morphometry: current perspectives. doi:<https://doi.org/10.2147/NAN.S66439>
- Schaeffer, E., & Berg, D. (2017). Dopaminergic Therapies for Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease. *CNS Drugs*, 31(7), 551-570. doi:10.1007/s40263-017-0450-z
- Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*, 18(7), 435-450. doi:10.1038/nrn.2017.62
- Schneider, C. B., Donix, M., Linse, K., Werner, A., Fauser, M., Klingelhoefer, L., . . . Storch, A. (2017). Accelerated Age-Dependent Hippocampal Volume Loss in Parkinson Disease With Mild Cognitive Impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 32(6), 313-319. doi:10.1177/1533317517698794
- Schrag, A., & Taddei, R. N. (2017). Depression and Anxiety in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*, 133, 623-655. doi:10.1016/bs.irm.2017.05.024
- Shao, N., Yang, J., & Shang, H. (2015). Voxelwise meta-analysis of gray matter anomalies in Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease using anatomic likelihood estimation. *Neurosci Lett*, 587, 79-86. doi:10.1016/j.neulet.2014.12.007
- Shenhav, A., Botvinick, M. M., & Cohen, J. D. (2013). The expected value of control: an integrative theory of anterior cingulate cortex function. *Neuron*, 79(2), 217-240. doi:10.1016/j.neuron.2013.07.007
- Sierra, F., & Kohanski, R. (2017). Geroscience and the trans-NIH Geroscience Interest Group, GSIG. *Geroscience*, 39(1), 1-5. doi:10.1007/s11357-016-9954-6
- Smith, A. M., Depp, C., Ryan, B. J., Johnston, G. I., Alegre-Abarrategui, J., Evetts, S., . . . Wade-Martins, R. (2018). Mitochondrial dysfunction and increased glycolysis in prodromal and early Parkinson's blood cells. *Mov Disord*. doi:10.1002/mds.104
- Smith, R., Ahern, G. L., & Lane, R. D. (2019). The role of anterior and midcingulate cortex in emotional awareness: A domain-general processing perspective. *Handb Clin Neurol*, 166, 89-101. doi:10.1016/b978-0-444-64196-0.00006-6
- Sobreira, E. S. T., Pena, M. C. S., Silva Filho, J. H., Souza, C. P., Oliveira, G. N., Tumas, V., & do Vale, F. A. C. (2008). Executive cognitive tests for the evaluation of patients with Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol*, 2(3), 206-210. doi:10.1590/s1980-57642009dn20300008



- Song, S. K., Lee, J. E., Park, H. J., Sohn, Y. H., Lee, J. D., & Lee, P. H. (2011). The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. *Mov Disord*, *26*(2), 289-296. doi:10.1002/mds.23477
- Spillantini, M. G., & Goedert, M. (2000). The alpha-synucleinopathies: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Ann N Y Acad Sci*, *920*, 16-27. Retrieved from <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06900.x>
- Stroup, T. S., & Gray, N. (2018). Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*, *17*(3), 341-356. doi:10.1002/wps.20567
- Talairach J, T. P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. New York: Thieme.
- Tang, H., Huang, J., Nie, K., Gan, R., Wang, L., Zhao, J., . . . Wang, L. (2016). Cognitive profile of Parkinson's disease patients: a comparative study between early-onset and late-onset Parkinson's disease. *Int J Neurosci*, *126*(3), 227-234. doi:10.3109/00207454.2015.1010646
- Tang, X., Wu, J., & Shen, Y. (2016). The interactions of multisensory integration with endogenous and exogenous attention. *Neurosci Biobehav Rev*, *61*, 208-224. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.11.002
- Tench, C. R., Tanasescu, R., Constantinescu, C. S., Auer, D. P., & Cottam, W. J. (2017). Coordinate based random effect size meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, *153*, 293-306. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.04.002
- Titova, N., & Chaudhuri, K. R. (2017). Personalized Medicine and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*, *134*, 1257-1281. doi:10.1016/bs.irn.2017.05.015
- Tolosa, E., Wenning, G., & Poewe, W. (2006). The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, *5*(1), 75-86. doi:10.1016/s1474-4422(05)70285-4
- Trikalinos, T. A., Salanti, G., Zintzaras, E., & Ioannidis, J. P. (2008). Meta-analysis methods. *Adv Genet*, *60*, 311-334. doi:10.1016/s0065-2660(07)00413-0
- Turkeltaub, P. E., Eden, G. F., Jones, K. M., & Zeffiro, T. A. (2002). Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *Neuroimage*, *16*(3 Pt 1), 765-780. doi:10.1006/nimg.2002.1131
- Turkeltaub, P. E., Eickhoff, S. B., Laird, A. R., Fox, M., Wiener, M., & Fox, P. (2012). Minimizing within-experiment and within-group effects in Activation Likelihood Estimation meta-analyses. *Hum Brain Mapp*, *33*(1), 1-13. doi:10.1002/hbm.21186
- Visser, M., van Rooden, S. M., Verbaan, D., Marinus, J., Stiggelbout, A. M., & van Hilten, J. J. (2008). A comprehensive model of health-related quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol*, *255*(10), 1580-1587. doi:10.1007/s00415-008-0994-4
- Vogt, B. A. (2019a). Cingulate cortex in Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol*, *166*, 253-266. doi:10.1016/b978-0-444-64196-0.00013-3
- Vogt, B. A. (2019b). Cingulate cortex in the three limbic subsystems. *Handb Clin Neurol*, *166*, 39-51. doi:10.1016/b978-0-444-64196-0.00003-0
- von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Botzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., . . . Dodel, R. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*, *15*(4), 473-490. doi:10.1016/j.euroneuro.2005.04.007
- W.D. Penny, A. P. H., and K.J. Friston. (2003). *Random effects analysis*: Academic Press.

- Wager, T. D., Lindquist, M., & Kaplan, L. (2007). Meta-analysis of functional neuroimaging data: current and future directions. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2(2), 150-158. doi:10.1093/scan/nsm015
- Wakabayashi, K., Takahashi, H., Takeda, S., Ohama, E., & Ikuta, F. (1988). Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta Neuropathol*, 76(3), 217-221. Retrieved from <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F00687767.pdf>
- Wang, Y., Yu, X., Zhang, P., Ma, Y., Wang, L., Xu, H., & Sui, D. (2018). Neuroprotective effects of pramipexole transdermal patch in the MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease. *J Pharmacol Sci*. doi:10.1016/j.jphs.2018.08.008
- Weston, P. S., Nicholas, J. M., Lehmann, M., Ryan, N. S., Liang, Y., Macpherson, K., . . . Fox, N. C. (2016). Presymptomatic cortical thinning in familial Alzheimer disease: A longitudinal MRI study. *Neurology*, 87(19), 2050-2057. doi:10.1212/WNL.0000000000003322
- Wright Willis, A., Evanoff, B. A., Lian, M., Criswell, S. R., & Racette, B. A. (2010). Geographic and ethnic variation in Parkinson disease: a population-based study of US Medicare beneficiaries. *Neuroepidemiology*, 34(3), 143-151. doi:10.1159/000275491
- Xia, R., & Mao, Z. H. (2012). Progression of motor symptoms in Parkinson's disease. *Neurosci Bull*, 28(1), 39-48. doi:10.1007/s12264-012-1050-z
- Xu, Y., Yang, J., Hu, X., & Shang, H. (2016). Voxel-based meta-analysis of gray matter volume reductions associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol*, 263(6), 1178-1187. doi:10.1007/s00415-016-8122-3
- Yamanaka, K., Tomioka, H., Kawasaki, S., Noda, Y., Yamagata, B., Iwanami, A., & Mimura, M. (2014). Effect of parietal transcranial magnetic stimulation on spatial working memory in healthy elderly persons--comparison of near infrared spectroscopy for young and elderly. *PLoS One*, 9(7), e102306. doi:10.1371/journal.pone.0102306
- Zilles, K. (1990). *The Human Nervous System*. Academic, San Diego.

# Anhang

## Anhang 1 Übersicht aller eingeschlossener VBM Studien mit Koordinaten

Studie	Experiment	Cluster Größe	Focus			MNI/TAL
			x	y	z	
Beyer et al. 2007	PD>PD-MCI	420	-30	21	-28	TAL
		103	-58	-5	11	
		75	55	-20	-21	
		79	-62	-22	3	
		107	-42	-5	56	
				-39	3	
Biundo et al. 2011	HC>PD	201	44	-1	48	TAL
			32	16	49	
		130	-46	12	38	
			-38	10	49	
	PD <-> TMTB-A time scores	327	2	-29	46	
			-4	-48	31	
		309	0	4	44	
			0	-3	52	
			0	20	36	
Borroni et al. 2015	HC> PDD	281	8	10	4	MNI
		281	-6	6	8	
	HC> DLB	281	8	10	4	
		281	-6	6	8	
Burton et al. 2004	HC>PDD	38364	-33	-70	-11	TAL
			-45	-15	-13	
			-47	2	0	
			-25	-30	-16	
			-48	-53	-19	
			-26	-38	-2	
			-19	-99	10	
			-24	-96	14	
			-26	-94	23	
			-45	15	-11	
			-16	4	-19	
			-24	-82	37	
			-42	-84	23	
		44909	9	-3	13	
			27	-34	-15	
			46	-14	-17	
			30	-14	20	
			58	-18	-18	
			60	-11	-11	
			32	-30	2	
			55	-8	-28	

Studie	Experiment	Cluster Größe	Focus			MNI/TAL	
			x	y	z		
	HC> PDD	8466	49	-16	-2		
			40	-20	-6		
			23	-13	10		
			30	-9	-9		
			45	17	-9		
			46	7	-13		
			38	-10	25		
			47	-31	-11		
			43	40	-5		
			50	46	12		
			40	56	-2		
			34	45	1		
			6047	-3	41		31
			4269	-28	-60		49
				-25	-40		60
			-53	-38	46		
			8	-2	14		
		15087	16	-33	-4		
			32	-31	1		
			-5	-6	13		
			12	20	7		
			14	24	4		
			-3	-19	13		
		HC>PD	10670	44	41		-3
				49	22		-4
				47	37		3
				30	53		-2
				18	61		-6
				28	61		4
				37	12		2
		37	37	22			
PD> PDD	4364	-32	-60	-5			
		-16	-75	-10			
		-30	-38	-7			
Camicoli et al. 2009	HC>PD	17,573	-16	-53	-21	MNI	
		17,573	20	-59	-20		
		17,573	7	-61	-38		
	PD <+> CVLT-II long delay free recall	4863	-60	-36	-6		
		4863	-62	-31	2		
		4863	-51	-26	-31		

Studie	Experiment	Cluster Größe	Focus			MNI/TAL		
			x	y	z			
Chen, Boyu et al. 2017	PD <+> composite executive frontal measure	1548	-65	-34	2	MNI		
		1548	-58	-55	0			
		806	16	-4	22			
		695	63	-20	-5			
		458	-48	-59	-39			
		299	-9	-79	39			
		252	-14	2	20			
	PD <+> dopamine non-responsive symptoms	669	-9	7	15			
		722	18	-58	-42			
	Chen, Fu-Xiang et al. 2016	HC>PD	185	-6	0		-6	
			189	40	-4		-32	
			179	16	26		-20	
			165	10	0		-8	
			146	12	-72		4	
			158	18	-40		-2	
			116	-32	-10		8	
			110	-12	-72		20	
			111	-40	-46		-6	
			HC> PD-MCI	307	18		20	-18
				269	-16		-62	-26
				221	40		-10	38
				204	34		2	-28
				153	24		-40	-34
		157		-12	-52		20	
		136		12	-48		18	
		109		-46	-6		22	
		118		34	-8		2	
106		40		-64	40			
PD <+> MMSE		222	-22	-56	6			
		350	66	-12	6			
		127	-54	12	-4			
PD <+> MoCa		1046	-40	16	0			
		619	44	24	0			
		385	-56	-48	-14			
		556	-10	-66	16			
	221	4	42	-2				
	466	8	-60	4				
	314	-60	-28	16				
	360	-47	20	-18				
Chen, Fu-Xiang et al. 2016	HC>PD	360	-47	20	-18	MNI		

Studie	Experiment	Cluster Größe	Focus			MNI/TAL
			x	y	z	
	PD>PD-MCI	82	32	-22	-28	
		152	-8	42	22	
		112	-56	-26	-2	
		115	16	-52	4	
		101	46	4	-2	
		151	-14	-12	22	
		440	-36	-28	14	
		121	-54	-26	44	
		267	-36	-24	14	
		82	32	-22	-28	
	HC>PD-MCI	152	-8	42	22	
		112	-56	-26	-2	
		115	16	-52	4	
		101	46	4	-2	
		151	-14	-12	22	
		440	-36	-28	14	
		267	-36	-24	-14	
		121	-54	-26	44	
		365	27	4	-26	
		613	-24	-39	-17	
Chen, Meng-Hsiang et al. 2016	HC>PD	706	40	3	-12	MNI
		272	-38	3	-14	
		165	12	10	-5	
		270	-10	14	12	
		193	36	-55	-44	
		1104	-45	-46	-38	
		188	38	-61	-17	
		325	-48	11	42	
		21914	56	6	-36	
		21914	24	-11	-37	
Compta et al. 2012	PDND>PDD	21914	-56	-8	-37	TAL
		1143	-50	-30	26	
		1143	-48	-19	29	
		1143	-63	-29	38	
		1347	27	-87	39	
	HC>PDD	1347	34	-71	34	
		1347	30	-78	19	
		456	-22	-90	35	
		4580	12	-54	51	

Studie	Experiment	Cluster Größe	Focus			MNI/TAL
			x	y	z	
		4580	2	-65	33	
		4580	8	-61	22	
		4717	26	18	-30	
		4717	18	6	-33	
		4717	17	-1	-13	
		1152	32	-1	49	
		1152	32	5	38	
	HC>PDND	570	6	-72	29	
		621	34	-84	39	
		621	20	-89	39	
		281	61	-54	44	
		206	0	-60	51	
Cordato et al. 2005	HC > PD		-42	-42	1,5	MNI
Dalaker et al. 2011	PD <+> GM/attention-executive test	383	0,3	49	-15	TAL
		383	2	27	-7	
		487	35	33	-9	
		278	43	-74	20	
		207	-34	29	-13	
Duncan et al. 2016	PD <+> semantic fluency scores		45	-12	10	MNI
			59	12	10	
			30	59	1	
			-48	-18	16	
			-3	-9	45	
	HC>PD-impaired-semantic fluency		63	-19	27	
			-51	-21	12	
	PD-NC>PD-impaired-semantic fluency		64	-19	27	
			-42	-18	12	
			-4	-10	45	
	PD <+> performance on TOL task		41	21	0	
			39	-12	15	
			9	-30	45	
			-39	17	3	MNI
Feldmann et al. 2008	NDPD>DPD	456	-27	37	-9	MNI
		456	-15	29	-15	
		456	-35	37	-8	
		148	29	13	-29	
		69	14	29	-16	
	DPD <-> MADRS	202	47	-15	-11	
		201	16	-12	-28	

Studie	Experiment	Cluster Größe	Focus			MNI/TAL
			x	y	z	
Firoavanti et al. 2005	HC>PD	624	4	-12	36	MNI
		624	5	1	35	
		44	-23	42	-17	
		28	17	39	-22	
		26	16	-44	-26	
		257	48	-72	45	
		257	39	-65	32	
		57	26	-3	9	
		449	48	-72	46	
		449	39	-69	31	
Gao et al. 2017	HC>PD	25	24	-3	10	MNI
		176	2	-27	-17	
		1910	-48	-13	-38	
		85	17	-39	-44	
		94	28	0	-41	
		379	-18	39	-25	
		73	-44	-12	-16	
		151	-46	-51	1	
		75	25	-12	12	
		158	-17	-39	29	
	HC>PD-MCI	2461	-16	35	4	MNI
		4208	25	20	22	
		490	-13	-56	-39	
		110	14	-54	-38	
		1447	-47	-8	-41	
		215	46	-7	-41	
		64	-23	56	-16	
		110	38	45	10	
		98	-39	35	15	
		392	18	46	392	
	PD <+> MMSE PD <+> MoCa	648	-1	17	-32	
		1363	14	9	-26	
		373	-25	32	17	
		175	-14	68	-16	
		1028	16	-9	-37	
		533	-17	-16	-40	
		238	-22	-92	36	
		1000	-49	-44	-46	
		954	-7	-79	-26	
		413	-10	-39	-48	
529	-25	-11	1			



Studie	Experiment	Cluster Größe	Focus			MNI/TAL
			x	y	z	
Gee et al. 2017	PDND>PDD	557	-23	0	-32	TAL
		2915	-33	-18	-13	
		2915	-20	4	-25	
		2915	-30	-50	0	
Gerrits et al. 2014	HC>PD	415	38	-64	40	MNI
		1072	62	-21	-23	
		772	-47	-8	49	
		639	62	-56	-9	
		715	6	21	61	
		50	29	35	46	
		126	59	9	-21	
		287	26	-87	-39	
	PD <+> ROCFT recall score	156	-44	-59	1	
		735	22	4	-4	
		256	51	-11	43	
		258	54	-26	-6	
	PD <+> RAVLT total immediate recall score	549	38	-26	-15	
		312	-15	-89	-8	
	PD <+> RAVLT delayed recall score	679	-19	-66	27	
		87	38	-28	-13	
	PD <+> TMTB-A score	190	55	-44	43	
	PD <+> category fluency score	100	-11	29	-26	
		449	-64	-42	1	
	PD <+> letter fluency score	63	36	-26	-20	
		78	7	52	31	
Goldman et al. 2014	PD > PDVH	482	1	-72	19	TAL
		335	43	-5	-22	
		187	-39	-51	38	
		169	-61	-11	39	
		140	9	-97	15	
		140	36	-75	7	
		139	-18	-78	5	
		113	19	-64	3	
		105	40	-53	43	
		89	9	0	29	
		53	0	5	40	
		39	-43	-13	-20	
		38	-16	-42	55	
		37	-30	-80	1	

Studie	Experiment	Cluster Größe	Focus			MNI/TAL
			x	y	z	
Hong et al. 2012	HC>PD SMC -	23	-15	-36	36	TAL
		21	-52	-78	5	
		18	65	6	19	
		17	6	-83	-5	
		366	8	-87	39	
		100	-33	2	58	
		101	0	-63	-3	
		120	-35	-55	55	
		126	50	-19	-3	
		197	32	-25	70	
		181	-42	-15	-26	
		108	-26	-76	45	
		136	51	5	-15	
		158	-59	-43	-8	
Jha et al. 2015	PD SMC - > PD SMC +	93	-9	38	10	TAL
		116	57	-61	36	
		107	-8	36	36	
		126	5	20	-9	
		100	9	48	-5	
		13	-75	-24		
Karagukke-Kendi et al. 2008	PD FOG -ve > PD FOG + ve		-54	-24	-9,7	MNI
			11,8	44,7	-10	
			36,5	-71	-21	
			-48	-45	4,57	
			47,3	-9,6	24,4	
Karagukke-Kendi et al. 2008	HC>PD		-4	14	46	MNI
			4	26	52	
			6	18	60	
			6	46	36	
			0	-6	46	
			-6	34	46	
			0	14	38	
			-8	26	28	
			10	30	18	
			-8	44	2	
			-8	46	22	
			18	44	32	
			28	42	14	
			42	34	6	
	20	46	10			

Studie	Experiment	Cluster Größe	Focus			MNI/TAL	
			x	y	z		
Kobayakawa et al 2017	HC>PD		-28	42	8	MNI	
			30	26	16		
			-16	34	10		
			47	36	22		
			218	9	26		-26
			61	-6	26		-26
			82	54	-27		-30
			123	-57	-42		-23
				-59	-33		-27
			PD <+> disease duration	214	15		-55
				9	-60		-11
			78	-35	-93		-11
			70	-36	-87		10
			69	62	5		-5
			236	54	12		-8
		PD <+> Hoehn & Yahr stage	76	15	-55		-6
			81	-36	-87		10
			51	-35	-93		-11
			590	38	33		37
		PD <+> total Levodopa equivalent daily dose		2	-60		-8
			9	-55	-9		
		62	0	-45	-9		
Kostic' et al. 2010	HC>NDPD		21	-78	51		
			12	30	18		
			-28	33	-11		
			38	17	-15		
			8	24	-15		
			32	36	22		
			-33	27	24		
			-50	8	12		
			37	-4	10		
		52	-18	46			
		40	-61	34			
		-39	-60	34			
		-54	-42	36			
		-9	52	19			
		43	-45	10			
		36	-43	-11			
		HC>DPD	12	30	16		
				-28	33		-9

Studie	Experiment	Cluster Größe	Focus			MNI/TAL
			x	y	z	
			26	30	-11	
			22	17	-15	
			39	29	24	
			-42	14	39	
			-46	8	13	
			36	-1	19	
			54	-18	46	
			37	-60	37	
			-39	-55	33	
			12	-48	24	
			52	-54	-6	
			34	-45	-12	
			28	-12	-11	
	HC>PD		12	30	16	
			-42	14	39	
			36	-3	13	
			-39	-57	34	
Lee, Eun-Young et al. 2015	HC>PDL	3047	2	-76	36	MNI
	HC>PDR	40	-20	102	4	
	PDR>PDL	40	38	32	22	
		36	48	22	8	
		47	14	-58	34	
Lee, Ji E. et al. 2010	PDD>DLB		-34	-88	-8	TAL
			-24	14	7	
			-48	-36	26	
Lee, Seung-Hwan et al. 2013	PD>PDD		-22	45	23	TAL
			-41	-1	1	
			40	-5	4	
			-48	-7	-9	
			46	3	-14	
			-9	-58	38	
			6	-60	42	
Li et al. 2016	HC>PD	5	-26	62	-14	MNI
		9	-42	8	58	
		6	-4	-38	52	
Liang et al. 2016	HC>DPD	22	9	15	6	
		21	-9	69	15	
		27	-18	30	33	
	DPD>NDPD	190	-3	-48	75	
		27	6	-69	-54	
	DPD>MDD	22	0	-48	72	

Studie	Experiment	Cluster Größe	Focus			MNI/TAL
			x	y	z	
Lin et al. 2013	HC>PD	434	-50	4	-4	MNI
		60	-50	-48	28	
		826	28	-4	14	
		101	-30	12	-50	
		53	36	42	4	
		32	-52	-28	-30	
		60	42	22	0	
		241	-34	-20	10	
		67	42	-68	-8	
		258	-4	54	-10	
		39	-2	-68	-40	
		31	44	-38	-28	
		42	-48	-58	-20	
		34	54	-22	-32	
		37	-28	-22	-18	
		30	32	-14	-36	
		33	-28	30	28	
		47	58	-40	22	
		47	-10	18	-20	
		86	12	-34	4	
		78	50	2	-10	
		77	20	-10	-28	
		38	4	-68	-4	
Mak et al. 2014	PD>PD-MCI		-36	20	-9	TAL
			-44	-4	-17	
			-12	48	25	
Meppelink et al. 2011	HC> PD	6480	-18	-60	64	MNI
			-48	-62	30	
			-4	-54	50	
			-40	-56	46	
			-30	-74	40	
		2764	-46	18	-14	
			-50	16	4	
		1472	26	-62	48	
			18	-50	68	
			16	-70	50	
		2338	20	32	-18	
			36	36	-18	
		556	12	6	64	
		284	-40	-36	-24	
			-46	-46	-22	

Studie	Experiment	Cluster Größe	Focus			MNI/TAL
			x	y	z	
	HC>PDNVH	288	52	28	26	
		2672	-30	-74	42	
			-20	-60	64	
			-48	-62	30	
			-8	-66	58	
			-40	-56	48	
		1968	-40	16	-24	
			-54	4	-34	
			-48	30	12	
			-38	-16	-42	
		1727	20	32	-18	
			20	42	-16	
	275	28	-60	46		
		24	-60	58		
	HC>PDVH	5231	-8	-66	58	
			-46	-68	14	
			-18	-60	64	
			-48	-64	30	
			-40	-56	46	
		1368	18	-50	68	
			16	-72	50	
			28	-72	42	
		1014	-48	18	-14	
			-60	-22	2	
			-50	16	4	
		493	18	56	28	
			32	56	20	
752		26	4	68		
		8	4	62		
	8	30	54			
331	52	28	26			
Nagano-Saito et al. 2005	HC>PD	1,143	0	28	-26	MNI
	PD>PDD	635	52	13	15	
		380	-13	-40	-6	
		2,761	-47	20	-18	
		1,286	-24	2	-16	
		1,211	12	1	18	
		1,034	36	9	-17	
		705	-7	-27	2	
		524	32	-17	-17	
464	-11	0	14			

Studie	Experiment	Cluster Größe	Focus			MNI/TAL
			x	y	z	
	PD <+> RCPM	365	42	47	15	
		678	27	-40	-14	
		611	-25	55	13	
		511	-30	-56	-2	
		509	38	11	2	
		441	45	8	37	
		418	-22	-13	-14	
Paes-Guimarães et al. 2016	HC>PD		-30	14	9	MNI
			-30	14	9	
			-35	14	3	
			-35	14	3	
			-35	14	3	
			0	41	25	
			0	41	25	
			0	33	36	
Pagonabarraga et al. 2014	HC>PDVH	872	-25	-73	43	MNI
		2124	10	-85	27	
		243	-23	-91	24	
		238	-7	-30	-19	
		622	6	-50	2	
		291	6	-70	42	
		2380	-31	-73	-38	
		286	-19	14	-19	
Pereira et al. 2009	HC > PD	6049	-6	57	12	TAL
		6670	-40	20	-23	
		925	46	-22	-17	
		561	-34	-44	-33	
		322	50	45	3	
		29	42	28	21	
		102	55	10	-27	
		102	63	-60	0	
		799	4	-78	-3	
		50	-10	-4	43	
		43	16	-14	41	
		148	67	-10	-6	
		41	-6	18	14	
		100	-14	-71	-23	
		183	10	-87	-23	
		17	-20	-46	10	
		419	42	6	11	
		86	28	22	-28	

Studie	Experiment	Cluster Größe	Focus			MNI/TAL
			x	y	z	
		92	-61	-49	-9	
		108	-65	-33	35	
		104	-46	12	36	
		35	22	-41	68	
		31	52	23	-10	
		39	63	-45	-13	
		112	16	-48	2	
		23	50	17	38	
		33	4	-56	56	
		43	18	-8	-35	
		11	50	20	8	
		16	-26	-74	-42	
	PD <+> GM/Benton's facial recognition test	328	-44	-49	-18	
		328	-40	-65	-14	
		328	-48	-42	-21	
		209	30	-8	-8	
		209	38	-14	-11	
		246	-44	21	-6	
		94	14	-44	6	
		94	24	-42	8	
		16	-40	-84	21	
Potgieser et al. 2014	HC>PD		32	14	-28	MNI
			50	4	-42	
			26	-70	-14	
			8	-68	58	
			46	-4	10	
			52	16	36	
			-30	18	-32	
			-44	20	-2	
			-56	-6	-34	
			-24	-10	-12	
			-28	-74	-16	
			-12	-36	-6	
			-50	-76	0	
			-24	-92	26	
			-2	-84	34	
	PD short > PD long		54	-42	-4	
			36	-40	-20	
			62	-26	46	
			60	32	16	



Studie	Experiment	Cluster Größe	Focus			MNI/TAL
			x	y	z	
			-54	-46	-14	
			-54	-58	-4	
			-56	-56	20	
			-54	-72	4	
Ramirez-Ruiz et al. 2005	PD > PD follow up	8482	1	31	19	TAL
		6179	44	-65	0	
		3241	-32	2	9	
		1612	37	-6	0	
		1614	11	-49	30	
		982	-37	-62	12	
		1314	1	-9	-5	
		921	-22	-19	-11	
	PDD > PDD follow up	4773	26	-56	-8	
		1059	40	-56	6	
		781	42	-18	-6	
Ramirez-Ruiz et al. 2007	HC>PDVH	14487	-26	-69	48	TAL
		14487	27	-69	55	
		9038	4	41	37	
		2691	1	-76	-11	
		1850	-43	-77	33	
		1505	-28	-91	-11	
		1168	29	-70	15	
		642	44	6	51	
		438	33	41	23	
		324	21	-90	-10	
	PDNVH>PDVH	5921	-1	-70	-12	
		1972	25	-70	57	
		1889	-26	-73	49	
	HC>PDNVH	751	7	5	68	
Shin et al. 2012	PDNVH>PDVH	425	13	35	-21	TAL
		330	-4	-7	11	
		130	-23	-1	-34	
		172	-31	-17	-22	
		117	-35	-34	-8	
Song et al. 2011	PD>PD-MCI	78	24	14	52	TAL
	PD>PDD	53	35	23	-8	
		52	33	11	0	
		62	47	9	36	
		399	40	-40	45	
		399	36	-51	48	
	PD-MCI>PDD	55	54	-4	-32	

Studie	Experiment	Cluster Größe	Focus			MNI/TAL
			x	y	z	
		95	54	-16	-30	
		95	60	-19	-23	
		82	-46	-15	-12	
		53	-30	59	1	
		53	-26	51	6	
Tessitore et al. 2012	PD FOG - > PD FOG +	785	-1	-62	9	TAL
			-7	-78	2	
			-12	-78	14	
			-4	-61	20	
	HC > PD FOG +	374	-2	-68	6	
			-7	-81	1	
Tir et al. 2009	PD>MSA-P		-52	-10	51	MNI
	HC>PD		50	-34	-4	
			53	-39	16	
Xia et al. 2013	HC>PD	3191	46	7	0	MNI
			46	11	-7	
			50	22	0	
		1870	39	-9	-41	
			47	-18	-31	
		3485	51	-66	-10	
			57	-61	-1	
		1826	5	59	10	
		1239	12	-6	-22	
		289	27	-70	-17	
		458	6	35	-24	
			-2	43	-23	
		3956	-44	8	-4	
			-53	9	-4	
		230	-47	25	2	
		276	-61	-21	14	
		389	-5	46	22	
		248	-52	-72	3	

**Anhang 1:** Eine Übersicht aller eingeschlossener VBM Studien mit Koordinaten. PD = Parkinson's disease; HC= healthy controls; PDD = Parkinson's with dementia; PDND= Parkinson's without dementia; PD-MCI = Parkinson's with mild cognitive impairment; PD-NMCI= Parkinson's without mild cognitive impairment; DPD = Parkinson's with depression; NDPD= Parkinson's without depression; PD-CI = Parkinson's with cognitive impairment; PDVH = Parkinson's with visual hallucinations; PDNVH = Parkinson's without visual hallucinations; PD-ICD= Parkinson's with impulse control disorders; PD-CNTR= Parkinson's without impulse control disorders; PD- FOG+ = Parkinson's with freezing of gait, PD-FOG- = Parkinson's without freezing of gait; PDL = Parkinson's left side onset ; PDR= Parkinson's right side onset; PD SMC+ = Parkinson's with subjective memory complains; PD SMC- = Parkinson's without subjective memory complains; MMSE = mini-mental state examination; MoCA = Montreal cognitive assessment; UPDRSIII = unified Parkinson's disease rating scale; FWHM = full width at half maximum; TMT = trail making test ; CVLT = California verbal learning test; TOL = Tower of London test; MADRS = Montgomery-Asberg depression rating scale; ROCFT = Rey- Osterrieh complex figure test; RAVLT = Rey auditory verbal learning test; DLB = Dementia with Lewy Bodies; RCPM = Raven colored progressive matrices; MSA-P = Multiple System Atrophy of Parkinson type

Beyer, M. K., Janvin, C. C., Larsen, J. P., & Aarsland, D. (2007). A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-

based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(3), 254-259.  
doi:10.1136/jnnp.2006.093849

- Biundo, R., Formento-Dojot, P., Facchini, S., Vallelunga, A., Ghezzi, L., Foscolo, L., . . . Antonini, A. (2011). Brain volume changes in Parkinson's disease and their relationship with cognitive and behavioural abnormalities. *J Neurol Sci*, 310(1-2), 64-69. doi:10.1016/j.jns.2011.08.001
- Borroni, B., Premi, E., Formenti, A., Turrone, R., Alberici, A., Cottini, E., . . . Padovani, A. (2015). Structural and functional imaging study in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Parkinsonism Relat Disord*, 21(9), 1049-1055. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.06.013
- Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., Williams, E. D., & O'Brien, J. T. (2004). Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*, 127(Pt 4), 791-800. doi:10.1093/brain/awh088
- Camicioli, R., Gee, M., Bouchard, T. P., Fisher, N. J., Hanstock, C. C., Emery, D. J., & Martin, W. R. (2009). Voxel-based morphometry reveals extra-nigral atrophy patterns associated with dopamine refractory cognitive and motor impairment in parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*, 15(3), 187-195. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.05.002
- Chen, B., Wang, S., Sun, W., Shang, X., Liu, H., Liu, G., . . . Fan, G. (2017). Functional and structural changes in gray matter of parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Eur J Radiol*, 93, 16-23. doi:10.1016/j.ejrad.2017.05.018
- Chen, F. X., Kang, D. Z., Chen, F. Y., Liu, Y., Wu, G., Li, X., . . . Lin, Z. Y. (2016). Gray matter atrophy associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 617, 160-165. doi:10.1016/j.neulet.2015.12.055
- Chen, Y. C., Chen, C. C., Decety, J., & Cheng, Y. (2014). Aging is associated with changes in the neural circuits underlying empathy. *Neurobiol Aging*, 35(4), 827-836. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.080
- Compta, Y., Ibarretxe-Bilbao, N., Pereira, J. B., Junque, C., Bargallo, N., Tolosa, E., . . . Marti, M. J. (2012). Grey matter volume correlates of cerebrospinal markers of Alzheimer-pathology in Parkinson's disease and related dementia. *Parkinsonism Relat Disord*, 18(8), 941-947. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.04.028
- Cordato, N. J., Duggins, A. J., Halliday, G. M., Morris, J. G., & Pantelis, C. (2005). Clinical deficits correlate with regional cerebral atrophy in progressive supranuclear palsy. *Brain*, 128(Pt 6), 1259-1266. doi:10.1093/brain/awh508
- Dalaker, T. O., Zivadinov, R., Ramasamy, D. P., Beyer, M. K., Alves, G., Bronnick, K. S., . . . Larsen, J. P. (2011). Ventricular enlargement and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease. *Mov Disord*, 26(2), 297-301. doi:10.1002/mds.23443
- Duncan, G. W., Firbank, M. J., Yarnall, A. J., Khoo, T. K., Brooks, D. J., Barker, R. A., . . . O'Brien, J. T. (2016). Gray and white matter imaging: A biomarker for cognitive impairment in early Parkinson's disease? *Mov Disord*, 31(1), 103-110. doi:10.1002/mds.26312
- Feldmann, A., Illes, Z., Kosztolanyi, P., Illes, E., Mike, A., Kover, F., . . . Nagy, F. (2008). Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord*, 23(1), 42-46. doi:10.1002/mds.21765
- Fioravanti, V., Benuzzi, F., Codeluppi, L., Contardi, S., Cavallieri, F., Nichelli, P., & Valzania, F. (2015). MRI correlates of Parkinson's disease progression: a voxel based morphometry study. *Parkinsons Dis*, 2015, 378032. doi:10.1155/2015/378032

- Gao, Y., Nie, K., Huang, B., Mei, M., Guo, M., Xie, S., . . . 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. doi:10.1016/j.neulet.2017.08.028
- Gee, M., Dukart, J., Draganski, B., Wayne Martin, W. R., Emery, D., & Camicioli, R. (2017). Regional volumetric change in Parkinson's disease with cognitive decline. *J Neurol Sci*, *373*, 88-94. doi:10.1016/j.jns.2016.12.030
- Gerrits, N. J., van der Werf, Y. D., Hofman, M., Foncke, E. M., Klein, M., Berendse, H. W., & van den Heuvel, O. A. (2014). Gray matter differences contribute to variation in cognitive performance in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, *21*(2), 245-252. doi:10.1111/ene.12269
- Goldman, J. G., Stebbins, G. T., Dinh, V., Bernard, B., Merkitich, D., deToledo-Morrell, L., & Goetz, C. G. (2014). Visuo-perceptive region atrophy independent of cognitive status in patients with Parkinson's disease with hallucinations. *Brain*, *137*(Pt 3), 849-859. doi:10.1093/brain/awt360
- Guimaraes, R. P., Arci Santos, M. C., Dagher, A., Campos, L. S., Azevedo, P., Piovesana, L. G., . . . D'Abreu, A. C. (2016). Pattern of Reduced Functional Connectivity and Structural Abnormalities in Parkinson's Disease: An Exploratory Study. *Front Neurol*, *7*, 243. doi:10.3389/fneur.2016.00243
- Hong, J. Y., Lee, J. E., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2012). Neurocognitive and atrophic patterns in Parkinson's disease based on subjective memory complaints. *J Neurol*, *259*(8), 1706-1712. doi:10.1007/s00415-011-6404-3
- Jha, M., Jhunjhunwala, K., Sankara, B. B., Saini, J., Kumar, J. K., Yadav, R., & Pal, P. K. (2015). Neuropsychological and imaging profile of patients with Parkinson's disease and freezing of gait. *Parkinsonism Relat Disord*, *21*(10), 1184-1190. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.08.009
- Karagulle Kendi, A. T., Lehericy, S., Luciana, M., Ugurbil, K., & Tuite, P. (2008). Altered diffusion in the frontal lobe in Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, *29*(3), 501-505. doi:10.3174/ajnr.A0850
- Kobayakawa, M., Tsuruya, N., & Kawamura, M. (2017). Decision-making performance in Parkinson's disease correlates with lateral orbitofrontal volume. *J Neurol Sci*, *372*, 232-238. doi:10.1016/j.jns.2016.11.046
- Lee, E. Y., Sen, S., Eslinger, P. J., Wagner, D., Kong, L., Lewis, M. M., . . . Huang, X. (2015). Side of motor onset is associated with hemisphere-specific memory decline and lateralized gray matter loss in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *21*(5), 465-470. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.02.008
- Lee, J. E., Park, B., Song, S. K., Sohn, Y. H., Park, H. J., & Lee, P. H. (2010). A comparison of gray and white matter density in patients with Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies using voxel-based morphometry. *Mov Disord*, *25*(1), 28-34. doi:10.1002/mds.22858
- Lee, S. H., Kim, S. S., Tae, W. S., Lee, S. Y., Lee, K. U., & Jhoo, J. (2013). Brain volumetry in Parkinson's disease with and without dementia: where are the differences? *Acta Radiol*, *54*(5), 581-586. doi:10.1177/0284185113476029
- Li, Y., Liang, P., Jia, X., & Li, K. (2016). Abnormal regional homogeneity in Parkinson's disease: a resting state fMRI study. *Clin Radiol*, *71*(1), e28-34. doi:10.1016/j.crad.2015.10.006
- Liang, P., Deshpande, G., Zhao, S., Liu, J., Hu, X., & Li, K. (2016). Altered directional connectivity between emotion network and motor network in Parkinson's disease with depression. *Medicine (Baltimore)*, *95*(30), e4222. doi:10.1097/MD.0000000000004222

- Lin, C. H., Chen, C. M., Lu, M. K., Tsai, C. H., Chiou, J. C., Liao, J. R., & Duann, J. R. (2013). VBM Reveals Brain Volume Differences between Parkinson's Disease and Essential Tremor Patients. *Front Hum Neurosci*, 7, 247. doi:10.3389/fnhum.2013.00247
- Mak, E., Zhou, J., Tan, L. C., Au, W. L., Sitoh, Y. Y., & Kandiah, N. (2014). Cognitive deficits in mild Parkinson's disease are associated with distinct areas of grey matter atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85(5), 576-580. doi:10.1136/jnnp-2013-305805
- Meppelink, A. M., de Jong, B. M., Teune, L. K., & van Laar, T. (2011). Regional cortical grey matter loss in Parkinson's disease without dementia is independent from visual hallucinations. *Mov Disord*, 26(1), 142-147. doi:10.1002/mds.23375
- Nagano-Saito, A., Washimi, Y., Arahata, Y., Kachi, T., Lerch, J. P., Evans, A. C., . . . Ito, K. (2005). Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 64(2), 224-229. doi:10.1212/01.WNL.0000149510.41793.50
- Pagonabarraga, J., Soriano-Mas, C., Llebaria, G., Lopez-Sola, M., Pujol, J., & Kulisevsky, J. (2014). Neural correlates of minor hallucinations in non-demented patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 20(3), 290-296. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.11.017
- Pereira, J. B., Junque, C., Marti, M. J., Ramirez-Ruiz, B., Bargallo, N., & Tolosa, E. (2009). Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuoperceptual impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24(8), 1193-1199. doi:10.1002/mds.22560
- Potgieser, A. R., van der Hoorn, A., Meppelink, A. M., Teune, L. K., Koerts, J., & de Jong, B. M. (2014). Anterior temporal atrophy and posterior progression in patients with Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*, 14(3), 125-132. doi:10.1159/000363245
- Ramirez-Ruiz, B., Marti, M. J., Tolosa, E., Bartres-Faz, D., Summerfield, C., Salgado-Pineda, P., . . . Junque, C. (2005). Longitudinal evaluation of cerebral morphological changes in Parkinson's disease with and without dementia. *J Neurol*, 252(11), 1345-1352. doi:10.1007/s00415-005-0864-2
- Ramirez-Ruiz, B., Marti, M. J., Tolosa, E., Gimenez, M., Bargallo, N., Valldeoriola, F., & Junque, C. (2007). Cerebral atrophy in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Eur J Neurol*, 14(7), 750-756. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.01768.x
- Shin, S., Lee, J. E., Hong, J. Y., Sunwoo, M. K., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2012). Neuroanatomical substrates of visual hallucinations in patients with non-demented Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83(12), 1155-1161. doi:10.1136/jnnp-2012-303391
- Song, S. K., Lee, J. E., Park, H. J., Sohn, Y. H., Lee, J. D., & Lee, P. H. (2011). The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. *Mov Disord*, 26(2), 289-296. doi:10.1002/mds.23477
- Tessitore, A., Amboni, M., Cirillo, G., Corbo, D., Picillo, M., Russo, A., . . . Tedeschi, G. (2012). Regional gray matter atrophy in patients with Parkinson disease and freezing of gait. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33(9), 1804-1809. doi:10.3174/ajnr.A3066
- Tir, M., Delmaire, C., le Thuc, V., Duhamel, A., Destee, A., Pruvo, J. P., & Defebvre, L. (2009). Motor-related circuit dysfunction in MSA-P: Usefulness of combined whole-brain imaging analysis. *Mov Disord*, 24(6), 863-870. doi:10.1002/mds.22463
- V.S. Kostic ´, M. F. A., MD, I. Petrovic ´, M., S. Galantucci, M. V. S., MD, M. Jec´menica-Lukic, M., & M. Filippi, M. (2010). Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease.

Xia, J., Wang, J., Tian, W., Ding, H., Wei, Q., Huang, H., . . . Tang, L. (2013). Magnetic resonance morphometry of the loss of gray matter volume in Parkinson's disease patients. *Neural Regen Res*, 8(27), 2557-2565. doi:10.3969/j.issn.1673-5374.2013.27.007