

Aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften
und Medizinische Psychologie der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Untersuchungen zum Ruhe-EEG bei Parkinson-Patienten mit
leichten kognitiven Beeinträchtigungen und dem Einfluss
kognitiven Trainings beziehungsweise Bewegungstrainings

Dissertation

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

vorgelegt von
Paula Kerrin Marie Trauberg

2024

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Lars Wojtecki

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Thomas Beez

Widmung

Für meine Eltern

Auflistung eigener Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht.

Trenado, C., Trauberg, P., Elben, S. *et al.* Resting state EEG as biomarker of cognitive training and physical activity's joint effect in Parkinson's patients with mild cognitive impairment. *Neurol. Res. Pract.* **5**, 46 (2023). <https://doi.org/10.1186/s42466-023-00273-5>

In dieser Dissertation wird aus Gründen der Leserlichkeit lediglich die maskuline Form verwendet, es ist mir jedoch äußerst wichtig zu betonen, dass hierbei jeweils feminine, maskuline und diverse Geschlechteridentitäten gleichermaßen gemeint sind.

Zusammenfassung

Abgesehen von motorischen Beeinträchtigungen leiden 27% der Parkinson-Patienten unter leichten kognitiven Beeinträchtigungen (PD-MCI), wodurch deren Lebensqualität negativ beeinflusst wird (Litvan, Aarsland, Adler et al., 2011). Die pharmakologischen Optionen bei PD-MCI sind begrenzt (Goldman & Litvan, 2011). Nicht-medikamentöse Therapieoptionen haben zuletzt an Stellenwert gewonnen. Daher wurde im Rahmen der TrainParC-Studie der Effekt kognitiven Trainings NEUROvitalis (Baller, Kalbe, Kaesberg et al., 2009) im Vergleich zu Bewegungstraining auf die Kognition von PD-MCI-Patienten untersucht (Kalbe, Folkerts, Ophéy et al., 2020). In dieser TrainParC-EEG-Substudie aus Düsseldorf wurden zusätzlich zu neuropsychologischen Testungen EEGs untersucht. Ziel war es zu verifizieren, dass eine bessere Kognition mit niedrigeren Thetaoszillationen und erhöhten Alphaoszillationen insbesondere in frontotemporalen Ableitungen einhergeht (Cozac, Gschwandtner, Hatz et al., 2016). Weiterhin sollte ein elektrophysiologischer Biomarker für Therapieansprechen gefunden werden. Es wurden 19 PD-MCI Patienten zwischen 50 und 80 Jahren in die Subkohorte eingeschlossen. Zehn Patienten erhielten über sechs Wochen lang zweimal wöchentlich à 90 Minuten NEUROvitalis Training, neun Patienten Bewegungstraining. 128-Kanal Ruhe-EEGs mit geöffneten Augen wurden vor und nach dem Training abgeleitet und danach eine Frequenzanalyse durchgeführt. Zweites *Outcome* waren neuropsychologische Tests (Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Visuokonstruktion und Gedächtnis).

In der Düsseldorfer Kohorte gab es signifikante Verbesserungen über die Zeit in den Exekutivfunktionen und einen Trend für Aufmerksamkeit, jedoch keinen signifikanten Zwischengruppeneffekt. Daher wurde die Gesamtgruppe für die Inferenzstatistik verwendet. Negative Korrelationen ergaben sich wie vermutet zwischen Theta in frontal links und rechts sowie zentral links abgeleiteten EEG-Clustern und Aufmerksamkeit sowie zwischen Theta und Gedächtnis in parietal rechts. Entgegen der Hypothese zeigten sich für Alphaoszillationen und Aufmerksamkeit ebenfalls negative Korrelationen in frontozentralen Ableitungen in der Prätestung. Zwar fanden sich auch zwei positive Korrelationen zwischen Alpha und Exekutivfunktionen in der Posttestung, dennoch besteht der Verdacht, dass die Studie *underpowered* ist oder ein Artefakt in den erhobenen Daten vorliegt, sodass es zu inkonsistenten Ergebnissen kam. Als Biomarker konnte eine niedrige Deltatheta-Power Prä in okzipital links und parietal links als prognostisch günstig für therapeutischen Erfolg im Bereich Aufmerksamkeit bestimmt werden.

Beide Trainingsformen sind wirksame Therapieoptionen gegen kognitiven Abbau. Niedrige Theta-Power korreliert mit besserer Kognition, niedrige Deltatheta-Power kann einen *Statemarker* für eine Therapieindikation darstellen. Widersprüchliche Alpha-Ergebnisse sollten zunächst mit dem gesamten Datensatz der Studie (n=64) nachuntersucht werden. Biomarker sollten zukünftig mit höherer Probandenanzahl verifiziert werden.

Summary

Besides motoric impairment, 27% of Parkinson's patients suffer from mild cognitive impairment (PD-MCI), which affects their quality of life immensely (Litvan, Aarsland, Adler et al., 2011). The pharmacological treatment options are limited (Goldman & Litvan, 2011). Non-pharmacological treatments have gained more attention recently. For that reason, the TrainParC study investigates the effect of cognitive training NEUROvitalis (Baller, Kalbe, Kaesberg et al., 2009) and physical training on the cognitive functions of PD-MCI-Patients (Kalbe, Folkerts, Ophéy et al., 2020). In this subgroup analysis from Düsseldorf, EEG oscillations have been investigated in addition to the neuropsychological values. We aimed to verify the hypothesis that a better cognition is associated with lower theta waves and higher alpha waves especially in the frontotemporal regions (Cozac, Gschwandtner, Hatz et al., 2016). Furthermore, we tried to find a prognostic EEG-biomarker for therapeutic response.

19 patients aged between 50 and 80 years were included in the subgroup analysis. Ten patients received cognitive training while nine patients got an active control intervention during a six-week period. A 128-channel resting state EEG was recorded with eyes open condition before and after the training period for ten minutes followed by an EEG frequency analysis. Second outcome was a neuropsychological test battery including tests for attention, executive functions, visuoconstruction and memory.

In the Düsseldorf' group significant improvements over time in executive functions and a trend for attention were found in the whole group, not was a significant between groups effect. Therefore, the whole group (n= 19) was set for further inference statistics.

Negative correlations, as expected, were found between theta frontal left, frontal right and central left and attention, such as between theta parietal right and memory.

Opposite to our hypothesis, alpha also showed negative correlations with attention in frontocentral clusters in baseline testing. Even though there were two positive correlations with alpha and executive functions in the posttest, the inconsistent findings were suspected to be due to underpowering of the study or an artefact in the study group.

Lower deltatheta activity pre in occipital left and parietal left was found to be a possible predictor for therapeutic success in attention abilities through training.

To sum up, both trainings are effective treatment options against cognitive decline in PD-MCI patients. Lower theta power correlates with better cognition, lower deltatheta power could be a statemarker for sensefully indicating a training intervention.

Alpha contradictions should be proved with the whole study group EEGs (n=64). The search for electrophysiological biomarkers should be expanded in future studies with a higher amount of patients.

Abkürzungsverzeichnis

ADLs	Activities of daily living
AUC	Area under curve
BDI	Beck's Depression Inventory
BJLO	Benton Judgment of Line Orientation
BNT	Boston Naming Test
CL	zentral links
cMRT	Kranielle Magnetresonanztomographie
COG	Center of gravity
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CR	zentral rechts
CT	Kognitives Training
CVLT	California Verbal Learning Test
d2	d2-Konzentrationstest
DaTSCAN	Dopamintransporter-Szintigraphie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
dMSNs	direct medium spiny neurons
EEG	Elektroenzephalogramm
FDG-PET	Fluoresoxglukose beladene Positronenemissionstomographie
FFT	Fast Fourier Transformation
FL	frontal links
FR	frontal rechts
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
Hz	Hertz
ICA	Independent Component Analysis
iMSNs	indirect medium spiny neurons
KI	Konfidenzintervall
L-Dopa	Levodopa
MAO-B	Monoaminoxidase B
MCI	Mild cognitive impairment
MDS	Movement Disorder Society
MEG	Magnetencephalographie
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
MSA-P	Multisystematrophie vom Parkinson-Typ
MT	Movement training/Bewegungstraining

OL	okzipital links
OR	okzipital rechts
PD	Parkinson's Disease/ Morbus Parkinson
PD-D	Parkinson-Patienten mit Demenz
PD-MCI	Parkinson-Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen
PD-NC	Parkinson-Patienten mit normaler Kognition
PINK1	PTEN Induced Kinase 1
PL	parietal links
PR	parietal rechts
PSP	Progressive Supranukleäre Blickparese
rANOVA	Messwiederholte Varianzanalyse
RBD	REM-Schlaf-Verhaltensstörung
REM	Rapid Eye Movement
ROCFT	Rey Osterrieth Complex Figure Test
ROI	Region of interest
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SCI	Subjective Cognitive Impairment Questionnaire
SD	Standard deviation/ Standardabweichung
SEM	Square error mean/ Standardfehler
SPECT	Single-Photon-Emission-Tomographie
STN	Nucleus subthalamicus
TL	temporal links
TR	temporal rechts
TrainParC	Training Parkinson's Patients Cognition
UKPDSBB	UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WIE	Buchstaben/ Zahlen-Folge

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Überblick	1
1.2	Morbus Parkinson	1
1.2.1	Epidemiologie	1
1.2.2	Ätiologie	2
1.2.3	Symptome und Diagnostik	2
1.2.3.1	Klinik	2
1.2.3.2	Mild Cognitive Impairment	6
1.2.3.2.1	Movement Disorder Society Task Force Guidelines	6
1.2.3.2.2	Exekutivfunktionen	7
1.2.3.2.3	Aufmerksamkeit	7
1.2.3.2.4	Gedächtnis	8
1.2.3.2.5	Visuokonstruktion	8
1.2.4	Pathophysiologie	8
1.2.5	Therapie	10
1.2.6	Prognose	11
1.3	Aktueller wissenschaftlicher Kenntnisstand zu therapeutischen Interventionen und EEG-Ableitungen bei PD-MCI	12
1.3.1	TrainParC	12
1.3.2	TrainParC-EEG	14
1.3.3	Aktueller Kenntnisstand EEG als Diagnostikum bei Parkinsonpatienten	14
1.4	Relevanz	16
1.5	Ziele der Arbeit	18
2	MATERIAL UND METHODEN	20
2.1	Überblick	20
2.2	Patienten	20
2.2.1	Einschlusskriterien	20
2.2.2	Ausschlusskriterien	21
2.2.3	Düsseldorfer Subgruppe	21
2.2.4	Deskriptive Statistik	22
2.3	Interventionen	22
2.3.1	Randomisierung	22
2.3.2	NEUROvitalis	22
2.3.3	Bewegungstraining	24

2.4	Datenerhebung Prä- und Posttest	25
2.4.1	Neuropsychologische Testungen	25
2.4.2	EEG-Messungen	28
2.5	EEG-Analyse	29
2.6	Statistik	32
2.6.1	Hypothese 1	32
2.6.2	Hypothese 2	34
2.6.3	Hypothese 3	34
2.7	Aktenzeichen des Ethikvotums	36
3	ERGEBNISSE	37
3.1	Deskriptive Statistik	37
3.2	Hypothese 1	38
3.2.1	Messwiederholte Varianzanalyse (rANOVA)	38
3.2.1.1	Exekutivfunktionen	39
3.2.1.2	Aufmerksamkeit	41
3.2.1.3	Gedächtnis	42
3.2.1.4	Visuokonstruktion	44
3.2.2	Nonparametrische Mann-Whitney-U-Testung und Wilcoxon-Testung	46
3.3	Hypothese 2	47
3.3.1	EEG-Diagramme	47
3.3.1.1	Absolute EEG-Werte	47
3.3.1.2	Relative EEG-Werte	51
3.3.2	Korrelationen Baseline	55
3.3.2.1	Theta	56
3.3.2.2	Deltatheta	58
3.3.2.3	Alpha	58
3.3.3	Entwicklung über die Zeit Δt	61
3.3.3.1	Theta	61
3.3.3.2	Deltatheta	62
3.4	Hypothese 3	64
3.4.1	Responder/ Nonresponder	64
3.4.2	Regressionsanalyse (binär logistische Regression)	65
3.4.2.1	Exekutivfunktionen	65
3.4.2.2	Aufmerksamkeit	65
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	66
4	DISKUSSION	68
4.1	Hypothese: Theta-Verringerung korreliert mit besserer Kognition	70

4.2	Hypothese: Alpha–Erhöhung korreliert mit besserer Kognition	72
4.3	Das EEG als prognostischer Marker auf Therapieerfolg	76
4.4	Limitationen	77
4.5	Schlussfolgerungen	79
5	LITERATUR-UND QUELLENVERZEICHNIS	81
6	ANHANG	88
6.1	Übersicht der nicht signifikanten Ergebnisse (Hypothese 2)	88
6.2	Danksagung	90

Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Morbus Parkinson Leitsymptome.....	3
Abb.2: Basalganglienschleife bei Gesunden und Parkinson-Patienten.....	9
Abb.3: Klinische Symptome und zeitlicher Verlauf der Parkinson-Erkrankung.....	12
Abb.4: Unbereinigte EEG-Rohdaten eines Patienten mit geöffneten Augen.....	30
Abb.5: Cluster der zehn verschiedenen Hirnregionen.....	31
Abb.6: Säulendiagramm Exekutivfunktionen aufgeteilt nach Intervention.....	40
Abb.7: Säulendiagramm Exekutivfunktionen Gesamtgruppe.....	40
Abb.8: Säulendiagramm Aufmerksamkeit aufgeteilt nach Intervention.....	41
Abb.9: Säulendiagramm Aufmerksamkeit Gesamtgruppe.....	42
Abb.10: Säulendiagramm Gedächtnis aufgeteilt nach Intervention.....	43
Abb.11: Säulendiagramm Gedächtnis Gesamtgruppe.....	44
Abb.12: Säulendiagramm Visuokonstruktion aufgeteilt nach Intervention.....	45
Abb.13: Säulendiagramm Visuokonstruktion Gesamtgruppe.....	45
Abb.14: Absolute EEG-Power in CL.....	48
Abb.15: Absolute EEG-Power in CR.....	48
Abb.16: Absolute EEG-Power in FL.....	49
Abb.17: Absolute EEG-Power in PL.....	49
Abb.18: Absolute EEG-Power in PR.....	50
Abb.19: Absolute EEG-Power in TL.....	50
Abb.20: Absolute EEG-Power in TR.....	51
Abb.21: Relative EEG-Power in CL.....	52
Abb.22: Relative EEG-Power in CR.....	52
Abb.23: Relative EEG-Power in FL.....	53
Abb.24: Relative EEG-Power in FR.....	53
Abb.25: Relative EEG-Power in PL.....	54
Abb.26: Relative EEG-Power in PR.....	54
Abb.27: Relative EEG-Power in TR.....	55
Abb.28: Korrelation CL und Aufmerksamkeit Prä.....	56
Abb.29: Korrelation FL und Aufmerksamkeit Prä.....	57
Abb.30: Korrelation FR und Aufmerksamkeit Prä.....	57
Abb.31: Korrelation PR und Gedächtnis Prä.....	58
Abb.32: Korrelation CL und Aufmerksamkeit Prä.....	59
Abb.33: Korrelation FL und Aufmerksamkeit Prä.....	59
Abb.34: Korrelation FR und Aufmerksamkeit Prä.....	60
Abb.35: Übersichtsdarstellung relevanter Ergebnisse der Korrelationen.....	61
Abb.36: Korrelation Veränderung Prä-Post FR Theta und Aufmerksamkeit.....	62
Abb.37: Korrelation Veränderung Prä-Post Gedächtnis und PR Deltatheta.....	63

Abb.38: Korrelation Veränderung Prä-Post TR und Exekutivfunktion	64
Abb.39: Exekutivfunktionen Post und FL Alpha Post	74
Abb.: 40 Exekutivfunktionen Post und TL Alpha Post.....	74
Abb.41: Absolute EEG-Power in FR	88
Abb.42: Absolute EEG-Power in OR.....	88
Abb.43: Absolute EEG-Power in OL	89
Abb.44: Relative EEG-Power in TL	89

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Testwerte der vier untersuchten kognitiven Domänen.....	28
Tabelle 2: Deskriptive Statistik aufgeteilt nach Intervention	37
Tabelle 3: Deskriptive Statistik Exekutivfunktionen Prä, Post	39
Tabelle 4: Deskriptive Statistik Aufmerksamkeit Prä, Post	42
Tabelle 5: Deskriptive Statistik Gedächtnis Prä, Post	44
Tabelle 6: Deskriptive Statistik Visuokonstruktion Prä, Post	46
Tabelle 7: Ergebnisse der binär logistischen Regression mit OL, OR	66
Tabelle 8: Ergebnisse der binär logistischen Regression mit PL, PR	66

1 Einleitung

„Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured.“

(Parkinson, 1817)

So beschrieb James Parkinson vor über 200 Jahren bildhaft das durch ihn beobachtete Erscheinungsbild eines Parkinson-Patienten, das er damals als „*Shaking Palsy*“ bezeichnete. Heutzutage ist hinlänglich bekannt, dass neben den motorischen Kardinalsymptomen Tremor, Rigor und Akinese sehr wohl auch nicht-motorische Funktionen und damit auch die Kognition betroffen sein können. Während es bei motorischen Symptomen zwar nicht kausal, aber symptomatisch gut wirksame Therapien gibt, ist der therapeutische Nutzen von Antidementiva zum Schutz vor kognitivem Abbau begrenzt (Sun & Armstrong, 2021). Ergebnisse mehrerer Studien belegen jedoch, dass die Lebensqualität der Parkinson-Patienten durch eine beeinträchtigte Kognition kompromittiert ist (Fan, Liang, Han et al., 2020; Wiesli, Meyer, Fuhr et al., 2017).

1.1 Überblick

Die TrainParC-Studie (*Training Parkinson's Patients Cognition*) befasst sich mit der neuropsychologischen und neurophysiologischen Auswirkung kognitiven Trainings und der Vergleichsgruppe Physiotherapie auf die Kognition von Parkinson-Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (PD-MCI) und deren objektivierbarem Nutzen. Hierzu wurde in dieser Subgruppenanalyse die Veränderung der Frequenzen im Oberflächen-EEG (Elektroenzephalogramm) analysiert und diese elektrisch abgeleitete Hirnaktivität mit den bei den PD-MCI-Patienten erhobenen Werten neuropsychologischer Testverfahren korreliert.

1.2 Morbus Parkinson

1.2.1 Epidemiologie

Die Prävalenz des idiopathischen Parkinson-Syndroms variiert durchschnittlich zwischen 100 – 200 Fällen/ 100 000 Einwohner in Europa (von Campenhausen, Bornschein, Wick et al., 2005). Die Inzidenz liegt bei fünf bis zehn neuen Fällen pro 100 000 Einwohner pro Jahr (Simon, Tanner & Brundin, 2020). Das Lebenszeitrisiko beträgt in etwa eins zu 40 (Armstrong, 2008). Die Geschlechterverteilung ist drei zu zwei zu Ungunsten der männlichen Bevölkerung (Kalia & Lang, 2015).

Circa 30% der Betroffenen leiden an kognitiven Beeinträchtigungen (Monastero,

Cicero, Baschi et al., 2018). Zehn Jahre nach Erstdiagnose beträgt die Inzidenz von Demenz bei Parkinson-Patienten ca. 46% (Williams-Gray, Mason, Evans et al., 2013).

1.2.2 Ätiologie

Bislang konnte keine singuläre und eindeutige Ursache für den nigrostriatalen Dopaminmangel und damit für die Entstehung des idiopathischen Parkinson-Syndroms gefunden werden. Vielmehr handelt es sich um eine multifaktorielle Ätiologie, die nach aktuellem Stand der Wissenschaft hauptsächlich als ein Zusammenspiel aus Umwelt – und Lifestylefaktoren einzuordnen ist, sowie zu einem kleineren Anteil auch genetisch bedingt ist (Simon, Tanner & Brundin, 2020). Zu externen Einflussfaktoren zählen die Toxizität bestimmter Chemikalien, vorherige Schädelhirntraumata, das Leben im ländlichen Raum sowie die Einnahme von β -Blockern (Kalia & Lang, 2015). Zu bekannten genetischen Mutationen gehören beispielsweise die autosomal rezessiv vererbten PARKIN¹- (Kitada, Asakawa, Hattori et al., 1998) und PINK1²-Mutationen (Valente, Abou-Sleiman, Caputo et al., 2004), bei denen es durch verminderte Mitophagie³ zu einer Anhäufung dysfunktionaler Mitochondrien kommt (Simon, Tanner & Brundin, 2020).

Zusätzlich gibt es Hinweise auf einen geringen Anteil an Parkinson-Erkrankten, die eine autosomal dominante Vererbung innerhalb der Verwandtschaft aufweisen. Dabei handelt es sich um eine Mutation auf dem Alpha-Synuklein-Gen, welche dazu führt, dass Alpha-Synuklein vermehrt produziert wird (Simon, Tanner & Brundin, 2020).

Die Pathophysiologie wird in einem separaten Abschnitt erläutert.

1.2.3 Symptome und Diagnostik

1.2.3.1 Klinik

Die Diagnose des Morbus Parkinson wird standardmäßig klinisch gestellt. Ein L-Dopa-Test (Levodopa) sowie apparative Diagnostik können bei Unsicherheiten zusätzlich durchgeführt werden, diese werden weiter unten im Text erläutert. Zur klinischen Diagnosestellung eines idiopathischen Parkinson-Syndroms werden vorzugsweise die *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria* (UKPDSBB) verwendet (Gibb & Lees, 1988). Dazu gehört im ersten Diagnoseschritt das Vorliegen des Hauptkriteriums Bradykinese sowie mindestens eines weiteren Kriteriums der Auswahl aus Rigor, Ruhetremor mit einer Frequenz von vier bis sechs Hz (Hertz) sowie posturaler Instabilität, welche nicht durch eine andere Krankheitsentität wie eine primär visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive

¹ Name eines Gens

² Name eines Gens, PTEN-induced kinase 1

³ Selektiver Abbau von Mitochondrien durch Autophagie (Behrendt, Zimmermann & Reichert, 2016)

Störung erklärt werden können. Zusätzlich tritt bei Parkinson-Patienten häufig ein kleinschrittiges, schlurfendes Gangbild auf (Beitz, 2014). In folgender Abbildung (siehe Abb. 1) werden wichtige Merkmale übersichtlich zusammengefasst.

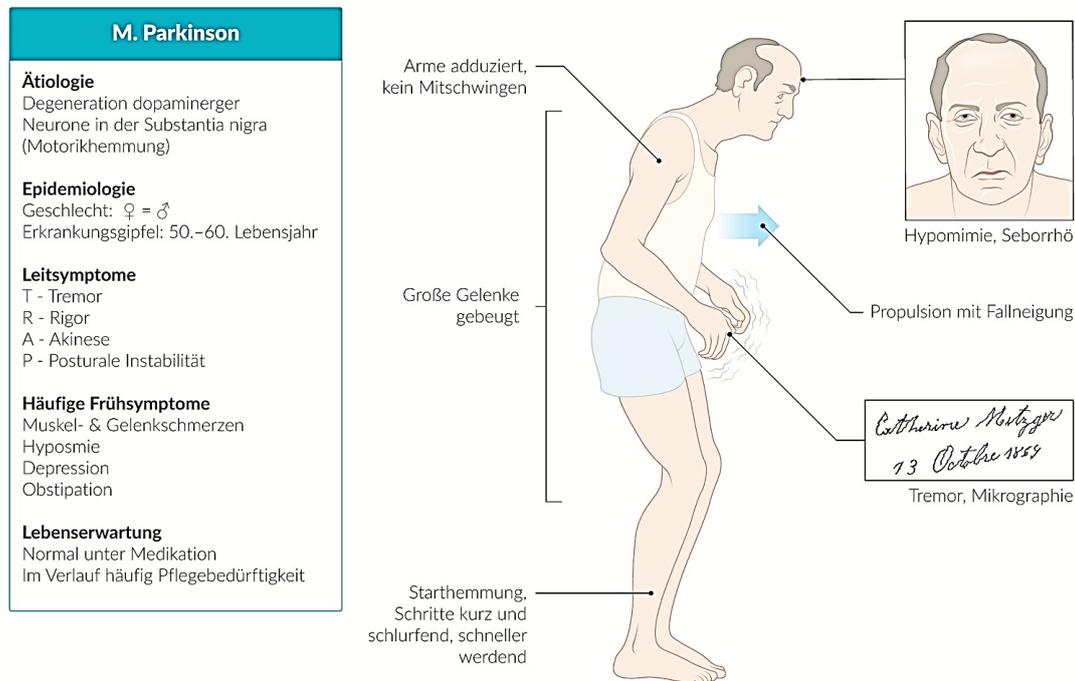


Abb.1: Morbus Parkinson Leitsymptome

Darstellung der Kardinalsymptome des Morbus Parkinson, es fehlt die Darstellung der kognitiven Einschränkungen (AMBOSSGmbH, 2022b).

Folgende Ausschlusskriterien (Diagnoseschritt 2) dürfen für die Diagnose eines klassischen Parkinson-Syndroms anhand des oben genannten Leitfadens nicht vorhanden sein (Gibb & Lees, 1988):

- Multiple Hirninfarkte, die in der Summe zu parkinsonoiden Symptomen geführt haben
- Wiederholte Schädelhirntraumata
- Zustand nach Enzephalitis
- Okulogyre Krise⁴
- Therapie mit Neuroleptika
- Mehr als ein Betroffener in der nahen Verwandtschaft
- Dauerhafte Remission der Krankheitssymptome
- Strikte unilaterale Symptomatik auch drei Jahre nach Krankheitsbeginn
- Supranukleäre Blickparese
- Kleinhirnsymptomatik

⁴ Dystonieerkrankung, bei der paroxysmal eine Sekunden bis Stunden andauernde konjugierte Blickbewegung nach oben auftritt (Mahal, Suthar & Nebhinani, 2021)

- Frühe autonome Beschwerden
- Im frühen Krankheitsverlauf schwere Demenz mit Störungen des Gedächtnisses und der Sprache
- Positiver Babinskireflex
- Nachweis eines hirneigenen Tumors oder Hydrozephalus
- Fehlendes Ansprechen auf große Dosen L-Dopa
- Exposition gegenüber MPTP (*1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin*)

Im dritten Diagnostikschritt von Gibb und Lees wurde beschrieben, dass weitere Nebenkriterien die Diagnose des Morbus Parkinson wahrscheinlicher machen. Dazu zählen ein unilateraler Beginn, ein vorhandener Ruhetremor, voranschreitende Behinderung, bleibende Symptomasymmetrie im Krankheitsverlauf, ein Ansprechen von 70-100% auf Levodopa, starke Levodopa induzierte Chorea, positives Therapieansprechen auf L-Dopa für fünf Jahre oder mehr und die klinische Ausprägung der beschriebenen Symptome über mehr als zehn Jahre. Von diesen Nebenkriterien sollen laut der UKPDSBB mindestens drei erfüllt sein, um einen Morbus Parkinson definitiv diagnostizieren zu können (Gibb & Lees, 1988).

Die hier beschriebenen Diagnostikschritte wurden für alle Patienten verwendet, die als Parkinson-Patienten in diese Studie eingeschlossen wurden.

Mit dem Zugewinn der wissenschaftlichen Erkenntnisse kristallisierten sich weitere, allen voran nicht-motorische Symptome heraus, die ebenfalls einen bedeutenden Teil des Krankheitsbildes Morbus Parkinson darstellen: Dazu gehören Durchschlafstörungen, die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD), exzessive Tagesmüdigkeit, autonome Dysfunktionen wie Obstipation, Dranginkontinenz und orthostatische Dysregulation. Außerdem können Hyposmie sowie psychiatrische Symptome, darunter depressive Episoden, Angststörungen und Halluzinationen auftreten (Postuma, Berg, Stern et al., 2015). Einen weiteren großen Bereich stellen die neurokognitiven Symptome dar, die sich vom sogenannten *mild cognitive impairment* (MCI) bis hin zur Parkinson-Demenz ausprägen können. In den 1988 von Gibb und Lees veröffentlichten Kriterien zählte eine frühe starke Demenz mit Beeinträchtigungen von Gedächtnis, Sprache und Exekutivfunktionen als Ausschlusskriterium für ein typisches Parkinson-Syndrom. In diesem Fall wurde daraufhin empfohlen, die Diagnose der Lewy-Body-Demenz zu stellen (Gibb & Lees, 1988). In den 2015 veröffentlichten aktuellen Diagnosekriterien, den sogenannten MDS-PD-Kriterien (*Movement Disorder Society Parkinson's Disease*) wurde dies revidiert. In dieser Publikation gelten kognitive Einschränkungen, auch bis zur fortgeschrittenen Demenz, als mögliches nicht-motorisches Kriterium für eine Parkinson-Erkrankung. Die vorbestehende Diagnose einer Lewy-Body-Demenz kann

auch nachträglich zu einer Parkinson-Demenz umdefiniert werden (Postuma, Berg, Stern et al., 2015).

Das positive Ansprechen auf eine probatorische Gabe von L-DOPA wird in den MDS *clinical diagnostic criteria* als ein supportiver Faktor benannt, der bei gleichzeitigem Vorhandensein der Kardinalsymptome einen wichtigen Beitrag zur definitiven Diagnosestellung leistet. Dabei wird eine deutliche Verbesserung der Beweglichkeit nach L-DOPA-Gabe entweder objektiv anhand der UPDRS III-Kriterien (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), diese müssen im Punktwert um 30% zur Voruntersuchung steigen, oder subjektiv („klar dokumentierte Krankheitsgeschichte durch einen verlässlichen Patienten oder Gesundheitsbeauftragten“) definiert (Postuma, Berg, Stern et al., 2015). Zu den UPDRS III-Kriterien, die ausschließlich die motorischen Fähigkeiten der Patienten objektivieren sollen, gehören die Bewertung des Sprechens (Phonation), des Gesichtsausdrucks, des Rigors, beidseitigen Fingertippens, schneller Handbewegungen, alternierender Pro – und Supinationsbewegungen der Hände (Diadochokinese), Vorfußstippen, Stampfen mit den Beinen, Aufstehen vom Stuhl, die allgemeine Beurteilung des Gangbildes, das Auftreten von *Freezing* beim Gehen, Posturale Stabilität, Körperhaltung, allgemeine Spontanität der Bewegungen, Halte- und Bewegungstremor der Hände, Ruhetremor sowie die Amplitude und Konstanz des Ruhetremors (Goetz, Fahn, Martinez-Martin et al., 2007).

Zusammenfassend steht die klinische Diagnosestellung im Vordergrund.

Bei diagnostischen Unsicherheiten können jedoch zum Ausschluss von Differentialdiagnosen, insbesondere sind hierbei vaskuläre und atypische Parkinson-Syndrome zu nennen, bildgebende Verfahren hinzugezogen werden. Mittels einer strukturellen cMRT-Bildgebung (kranielle Magnetresonanztomographie) kann ein vaskulär bedingtes oder tumorassoziertes Parkinson-Syndrom festgestellt werden (Pagano, Niccolini & Politis, 2016). Eine Dopamintransporter-Szintigraphie (DaTSCAN) kann bei Bedarf eingesetzt werden, um einen Parkinson-Tremor von einem essenziellen Tremor zu unterscheiden und ebenfalls von nicht-degenerativen Parkinson-Syndromen, die beispielsweise vaskulär-, drogen- oder medikamenteninduziert sind, zu differenzieren. Des Weiteren werden in Zweifelsfällen radioaktiv markierte *Single-Photon-Emission-Tomographien* (SPECT) oder mit radioaktiv markierter Fluordesoxyglukose beladene Positronenemissionstomographien (FDG-PET) durchgeführt, um atypische Parkinson-Syndrome wie die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) und die Multisystematrophie vom Parkinsontyp (MSA-P) auszuschließen (Pagano, Niccolini & Politis, 2016).

1.2.3.2 Mild Cognitive Impairment

Mild cognitive impairment bei Parkinson, zu Deutsch leichte kognitive Beeinträchtigungen, werden beschrieben als „schleichender Abbau der kognitiven Fähigkeiten hauptsächlich hervorgerufen durch die zugrunde liegende Krankheit“ (Litvan, Goldman, Tröster et al., 2012). Dabei sind hauptsächlich jene kognitiven Funktionen beeinträchtigt, die nicht direkt mit dem Abrufen von Gedächtnisinhalten in Zusammenhang stehen. Häufig kompromittiert sind demnach die Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit sowie Visuokonstruktion. Die kognitive Dysfunktion ähnelt der klinischen Präsentation einer subkortikalen Demenz (Goldman & Litvan, 2011). Konkret bedeutet dies, dass die Verarbeitungsgeschwindigkeit des Gehirns verlangsamt ist, die Patienten verminderte Fähigkeiten für *Multitasking* und das Planen von Handlungsabläufen haben, Konzentrations – und Aufmerksamkeitsstörungen zeigen sowie Wortfindungsstörungen aufweisen (Goldman & Litvan, 2011).

Dass das Gedächtnis zumindest in einigen PD-MCI-Subgruppen ebenfalls betroffen sein kann, belegt die LANDCAPE-Studie von Kalbe und weiteren Autoren, weshalb im Rahmen dieser Dissertation die Gedächtnisleistung der Patienten mituntersucht wurde (Kalbe, Rehberg, Heber et al., 2016).

Seit 2012 liegen von der MDS *Task Force* mehrere Leitlinien vor, die genau beschreiben, wann ein Patient nach den oben genannten Kriterien entsprechend diagnostiziertem Morbus Parkinson ebenfalls die Diagnose PD-MCI erhält. In einem *Review* über PD-MCI wurde 2011 von der MDS *Task Force* zusammengefasst, dass die Auftretenswahrscheinlichkeit von PD-MCI mit höherem Lebensalter, der Länge der Krankheitsdauer und der Erkrankungsschwere korreliert (Litvan, Aarsland, Adler et al., 2011).

1.2.3.2.1 Movement Disorder Society Task Force Guidelines

Die MDS *Task Force* hat 2012 zwei unterschiedliche Diagnostikleitfäden entwickelt, um die Diagnosestellung von PD-MCI zu vereinheitlichen. Es gibt auf der einen Seite Level-I-Kriterien, welche eine vereinfachte Diagnosemöglichkeit in vielen verschiedenen klinischen Settings darstellt, jedoch eine etwas erhöhte diagnostische Unschärfe mit sich bringt.

Auf der anderen Seite gibt es die in der TrainParC-Studie verwendeten Level II-Kriterien, welche eine ausführlichere Beurteilung der Kognition beinhalten und damit auch höhere diagnostische Sicherheit mit sich bringen. Um einen Parkinson-Patienten formal korrekt als leicht kognitiv beeinträchtigt zu beschreiben, müssen für jede der im Folgenden genannten kognitiven Domänen zwei Tests durchgeführt werden. Es müssen mindestens zwei von zehn Tests auffällig sein, um einen Parkinson-Patienten als PD-MCI bezeichnen zu können. Zu diesen kognitiven Bereichen gehören

Aufmerksamkeit, (Arbeits-)Gedächtnis, Exekutivfunktionen, Visuokonstruktion und Sprache. Dabei ist es ebenso möglich, in einer kognitiven Domäne zwei auffällige Tests („PD-MCI *single domain*“) sowie in zwei unterschiedlichen kognitiven Bereichen („PD-MCI *multiple domain*“) jeweils ein auffälliges Testergebnis zu erhalten (Litvan, Goldman, Tröster et al., 2012).

Häufig werden in der Literatur dabei die kognitiven Beeinträchtigungen in vier verschiedene Subtypen eingeteilt. Zur Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen Subtypen gibt es dabei in der Literatur unterschiedliche Angaben. Während in einer Studie der „*non-amnestic single domain*“-Typ, wobei das Gedächtnis nicht betroffen und eine andere oben genannte kognitive Domäne singular beeinträchtigt ist, am häufigsten vorkommt, kommt in der anderen Studie der „*amnestic multiple domain*“-Subtyp am häufigsten vor, wobei Gedächtnis und mindestens eine weitere kognitive Funktion beeinträchtigt sind. Seltener treten die „*non-amnestic multiple domain*“ und danach „*amnestic single domain*“-Gruppe auf (Kalbe, Rehberg, Heber et al., 2016; Monastero, Cicero, Baschi et al., 2018).

1.2.3.2.2 Exekutivfunktionen

Die Exekutivfunktionen sind bei PD-MCI-Patienten am häufigsten beeinträchtigt und daher von höchster Relevanz (Kalbe, Rehberg, Heber et al., 2016). Dies äußert sich klinisch durch eine verminderte Fähigkeit von Handlungsplanung-, Organisation- und Initiierung sowie dem Unvermögen, Ziele zu setzen und zu erreichen (Goldman & Litvan, 2011).

Pathophysiologisch sind die Exekutivfunktionen durch eine Hemmung frontostriataler Bahnen aufgrund eines Mangels an Dopamin zu erklären, sodass es zu einer Dysfunktion des dorsolateralen Präfrontalen Kortex kommt (Goldman & Litvan, 2011; Kalbe, Rehberg, Heber et al., 2016). In verschiedenen neuropsychologischen Tests spiegelt sich dies auch in einer verminderten Wortflüssigkeit wider (Emre, Aarsland, Brown et al., 2007).

1.2.3.2.3 Aufmerksamkeit

Die Fähigkeit aufmerksam zu sein beeinflusst maßgeblich die Lebensqualität von Parkinson-Patienten (Lawson, Yarnall, Duncan et al., 2016) und sollte daher gezielt gefördert werden. Mitunter sind die Aufmerksamkeitseinbußen bei Patienten mit Parkinson-Demenz im Vergleich zur Alzheimer-Demenz sogar größer. Um die Aufmerksamkeit von PD-Patienten zu messen, sollten Tests durchgeführt werden, welche die Wachheit, die Reaktionsgeschwindigkeit und das Arbeitsgedächtnis untersuchen (Emre, Aarsland, Brown et al., 2007).

1.2.3.2.4 Gedächtnis

Das Gedächtnis von PD-MCI Patienten oder Parkinson-Patienten mit Demenz (PD-D) ist häufig auf mehreren Ebenen beeinträchtigt. Dazu zählt sowohl der Abruf von Gedächtnisinhalten, das Wiedererkennen verbaler und non-verbaler Impulse sowie die aktive Wiedergabe von bereits Erlerntem (Emre, Aarsland, Brown et al., 2007). Wichtig zu erwähnen ist, dass nicht alle PD-MCI-Patienten eine Störung der Gedächtnisleistung aufweisen. Im Patientenkollektiv der LANDSCAPE-Studie wiesen beispielweise 62,8% der PD-MCI Patienten keine Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung auf (Kalbe, Rehberg, Heber et al., 2016).

1.2.3.2.5 Visuokonstruktion

Sind visuelle Funktionen beeinträchtigt, so haben Parkinson-Patienten mitunter Probleme Distanzen korrekt einzuschätzen und Formen wahrzunehmen. Zusätzlich zeigen sie häufig auch eine Beeinträchtigung darin, die Position verschiedener Körperteile im Raum richtig zu erfassen (Armstrong, 2008).

1.2.4 Pathophysiologie

Primär ursächlich für die motorischen Symptome des Morbus Parkinson ist ein Mangel an Dopamin in der Substantia Nigra, welcher durch Lewykörperchen, die hauptsächlich Proteinablagerungen aus Alpha-Synuclein beinhalten, entsteht (Gibb & Lees, 1988; Simon, Tanner & Brundin, 2020). Der Beeinträchtigung motorischer Funktionen zugrunde liegt ein komplexer Regelkreis zwischen verschiedenen Kerngebieten im Groß- und Mittelhirn, der sogenannten Basalganglienschleife. Dabei wird über Verschaltungen zwischen dem Striatum, das aus Nucleus caudatus und Putamen besteht, dem Globus pallidus internus (GPi) bzw. Globus pallidus externus (GPe), dem Nucleus subthalamicus (STN) sowie dem Thalamus die Feinjustierung der Motorik gesteuert. Der Thalamus leitet dann die Zusammenfassung der generierten Informationen (*Output*) an den motorischen Kortex weiter. Abbildung 3 zeigt im linken Schema der Vollständigkeit halber alle Interaktionen zwischen den einzelnen Kerngebieten, die in dieser Dissertation jedoch nicht in Gänze erläutert werden. Zum Verständnis der Beeinträchtigung motorischer Funktionen ist es wichtig, den Unterschied zwischen der gesunden Normalbevölkerung („*classic model (healthy)*“) und dem Parkinson-Patienten mit Dopaminmangel („*classic model (PD)*“) zu verstehen. Dopamin-D1-Rezeptoren führen bei den *direct medium spiny neurons* (dMSNs) nach Transmitterbindung zu einer Aktivierung des direkten Weges (*direct pathway*) und bewirken über eine Disinhibition von GPi und Thalamus die Förderung von Bewegungen. Dopamin-D2-Rezeptoren hingegen führen bei den striatalen *indirect medium spiny neurons* (iMSNs) über Ligandenbindung zu einer Hemmung

des GPe, was wiederum zu einer verminderten Hemmung des STN und somit exzitatorisch auf den GPi wirkt. Dieser führt dann zu einer Hemmung des Thalamus und zu weniger Bewegung. Es wird vermutet, dass Dopamin gegensätzliche Effekte auf iMSN und dMSN hat und seine Motorik-fördernde Wirkung im Wesentlichen über den direkten Weg und die Hemmung des GPi hervorruft. Die Auswirkung eines Dopaminmangels wird in dem rechten Schema der Abbildung 3 verdeutlicht. Er führt zu einer verminderten Aktivierung des direkten und vermehrten Aktivierung des indirekten Weges, also insgesamt zu Bewegungsarmut bzw. Bradykinese. Es wird postuliert, dass dies über eine vermehrte Hemmung des GPe reguliert wird, es somit zu einer verminderten Hemmung des STN und damit zu einer stärkeren Aktivierung des GPi kommt, welcher dann konsekutiv den Thalamus hemmt (McGregor & Nelson, 2019). Die zusätzliche Rolle exzitatorischer und inhibitorischer Transmitter soll an dieser Stelle nicht vertieft werden, da die Beeinträchtigung motorischer Funktionen von PD-Patienten nicht Bestandteil dieser Arbeit ist.

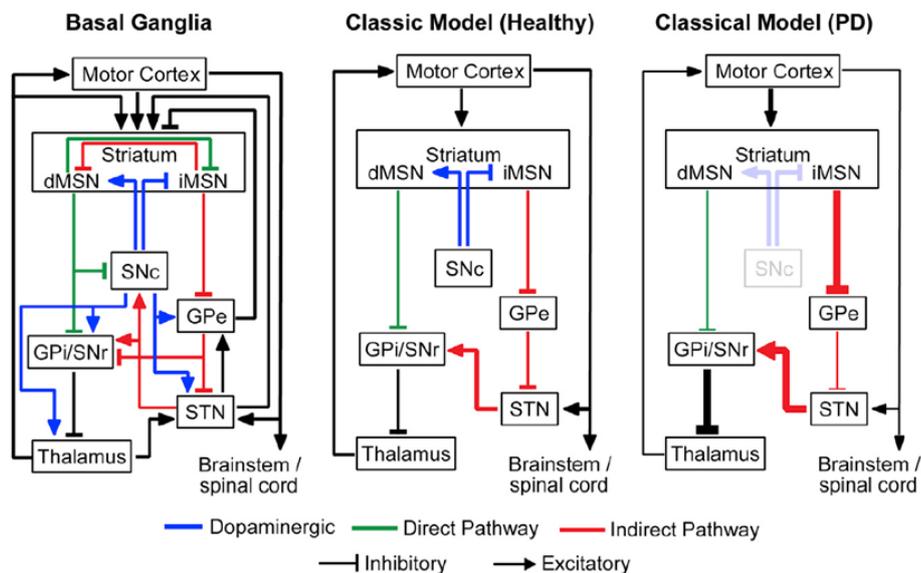


Abb.2: Basalganglienschleife bei Gesunden und Parkinson-Patienten

Zitiert aus (McGregor & Nelson, 2019), modifiziert nach (DeLong, 1990)

Schematische Darstellung der Basalganglienkerne und deren Verbindungen zum Thalamus, Hirnstamm und Kortex. „Basal Ganglia“ zeigt die komplexe Verschaltung aller Strukturen, „Classic Model (Healthy)“ die Wirkung von Dopamin bei Gesunden auf den direkten (Motorik fördernden) und indirekten (Motorik hemmenden) Weg und „Classical Model (PD)“ die Auswirkungen bei Dopaminmangel. Abkürzungen: dMSN = *direct medium spiny neurons*; iMSN = *indirect medium spiny neurons*; SNc = Substantia Nigra pars compacta, GPe = Globus Pallidus externus; GPi = Globus Pallidus internus; SNr = Substantia Nigra pars reticularis; STN = Nucleus Subthalamicus

Für die nicht-motorischen Symptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms scheint hauptsächlich der Mangel an Acetylcholin, Noradrenalin und Serotonin verantwortlich zu sein (Goldman & Litvan, 2011). Es gibt Hinweise darauf, dass auch Acetylcholin aufgrund von Alpha-Synukleinablagerungen im Nucleus Basalis Meynert vermindert ausgeschüttet wird, was die Funktion des Kortex maßgeblich kompromittiert (Magen,

Fleming, Zhu et al., 2012; McGregor & Nelson, 2019). Auch der Mangel dopaminerger Neurone wird postuliert mitbeteiligt an den kognitiven Einschränkungen zu sein. So wurde beispielsweise in Tiermodellen gezeigt, dass bei exklusiver striataler Alpha-Synukleinopathie ebenfalls früh kognitive Funktionen beeinträchtigt sind (Magen, Fleming, Zhu et al., 2012).

1.2.5 Therapie

Für die motorischen Symptome der Parkinson-Patienten ist das Ziel der medikamentösen Therapie eine Symptomlinderung-/kontrolle und damit das Vorhandensein von Dopamin im synaptischen Spalt zu erhöhen. Hierzu stehen mehrere Substanzklassen zur Verfügung. Das klassische Präparat ist L-Dopa, welches in der Regel mit einem Decarboxylasehemmer, beispielsweise Benserazid, kombiniert wird, und vorwiegend bei älteren Patienten als Erstlinientherapie eingesetzt wird. Bei jüngerem Patientenalter kommen häufig zunächst MAO-B-Hemmer (Monoaminoxidase B) wie Selegelin oder Rasagilin sowie Non-Ergot-Dopaminagonisten wie Ropinirol oder Pramipexol in Frage. Ergot-Dopaminagonisten werden aufgrund potenzieller schwerwiegender Nebenwirkungen wie Lungen-, Herzklappen- und Retroperitonealfibrosen im klinischen Setting nicht mehr regelhaft eingesetzt. Handelt es sich um einen Tremordominanztyp, kommt mitunter die Gabe anticholinergischer Medikamente wie Biperiden zum Einsatz. Diese werden jedoch für geriatrische Patienten nicht mehr empfohlen. Bei über 70-Jährigen kommen in Ergänzung zur L-Dopa-Gabe COMT-Hemmer (Catechol-O-Methyltransferase) wie Entacapon oder Tolcapon zum Einsatz (Beitz, 2014).

Bei langjähriger Einnahme von Dopaminagonisten oder L-Dopa kommt es zu verminderter Wirkung und Wirkungsfluktuationen, sodass die Patienten häufig zwischen hyper – und hypokinetischen Phasen (medikamentöses „Off“) kaum Zeiten am Tag mit einer physiologischen Beweglichkeit (medikamentöses „On“) haben. Aus diesem Grund bieten sich bei einem L-Dopa-Langzeit-Syndrom andere Applikationsformen für eine kontinuierliche medikamentöse Therapie an, wie zum Beispiel Duodopa-Pumpen, die das L-Dopa direkt am Aufnahmeort im Duodenum verabreichen bzw. die kontinuierliche subkutane Gabe von Apomorphin über eine Pumpe (Antonini, Odin, Pahwa et al., 2021; Carbone, Djamshidian, Seppi et al., 2019). Probleme in der medikamentösen Behandlung bestehen folglich einerseits in der Zunahme von Wirkungsfluktuationen und dem immer höher werdenden Bedarf an L-Dopa. Andererseits stehen dem die dosisbezogenen Nebenwirkungen einer dopaminergen Therapie gegenüber. Beispielsweise ist die dopaminerge Therapie zu 40% mit visuellen Halluzinationen vergesellschaftet (Beitz, 2014). Weiterhin kann es auch zu Impulskontrollstörungen kommen, die das Alltagsleben und die Interaktion mit Angehörigen und medizinischem Personal stark beeinträchtigen können.

Vornehmlich bei Parkinson-Patienten vom Tremor-Dominanz-Typ bietet sich die Implantation eines Tiefenhirnschrittmachers in verschiedene Kernareale der Basalganglien an. Eine Implantation von Elektroden in den Nucleus subthalamicus, Globus pallidus oder in Anteile des Thalamus haben einen großen Stellenwert in der parkinsonoiden Tremortherapie eingenommen (Beitz, 2014). Darüber hinaus können sich zusätzlich auch nicht-motorische Wirkungsfluktuationen, Schlaf – und Verhaltensstörungen durch die Tiefenhirnstimulation verbessern (Kalia & Lang, 2015).

Das derzeit einzig zugelassene Medikament in der Behandlung der Parkinson-Demenz ist der Acetylcholinesteraseinhibitor Rivastigmin. Für PD-MCI gibt es noch keine Zulassung dieses Medikamentes, es wird ebenso wie Memantine im Rahmen von Studien getestet. Für PD-D werden ansonsten mitunter Donepezil und Galantamin *off-label* verwendet (Sun & Armstrong, 2021). Zur Behandlung psychotischer Symptome sind darüber hinaus Quetiapin und Clozapin zugelassen (Kalia & Lang, 2015).

1.2.6 Prognose

In der Regel ergeben sich bei Parkinson-Patienten acht bis zehn Jahre nach der Erstdiagnose größere Probleme. Insbesondere L-Dopa-Wirkungsfluktuationen und kognitiver Abbau sind dabei zu erwähnen. Im Rahmen einer prospektiven Studie zehn Jahre nach Erstdiagnose an Parkinson Erkrankter wurde festgestellt, dass 55% der Patienten in der Zwischenzeit verstorben, 46% der Patienten dement waren und 68% eine posturale Instabilität aufwiesen (Williams-Gray, Mason, Evans et al., 2013). Weiterhin wiegen Komorbiditäten schwerer, beispielsweise können Lungenentzündungen aufgrund von Speichelaspiration bei Dysphagie rezidivierend auftreten. Es kommt zu einem voranschreitenden Grad an körperlicher Behinderung einhergehend mit Immobilität (Armstrong, 2008; Kalia & Lang, 2015).

Die Mortalität der Patienten ist in einem altersadaptierten Vergleich mit der Gesamtbevölkerung nicht wesentlich erhöht (Williams-Gray, Mason, Evans et al., 2013). Die rasche Entwicklung einer Parkinson-Demenz kann sowohl durch “visuelle Halluzinationen, höheres Alter, Veränderungen in den Biomarkern wie kortikale Atrophie, genauso wie Alzheimer-typische Veränderungen in funktionellen Bildgebungen und im Nervenwasser, als auch durch eine Verlangsamung und Frequenzalterationen im EEG“ begünstigt sein (Aarsland, Batzu, Halliday et al., 2021).

Der zeitliche Verlauf der Erkrankung mit motorischen und nicht-motorischen Symptomen kann anhand der Abbildung von Kalia und Lang gut nachvollzogen werden (s. Abb. 3).

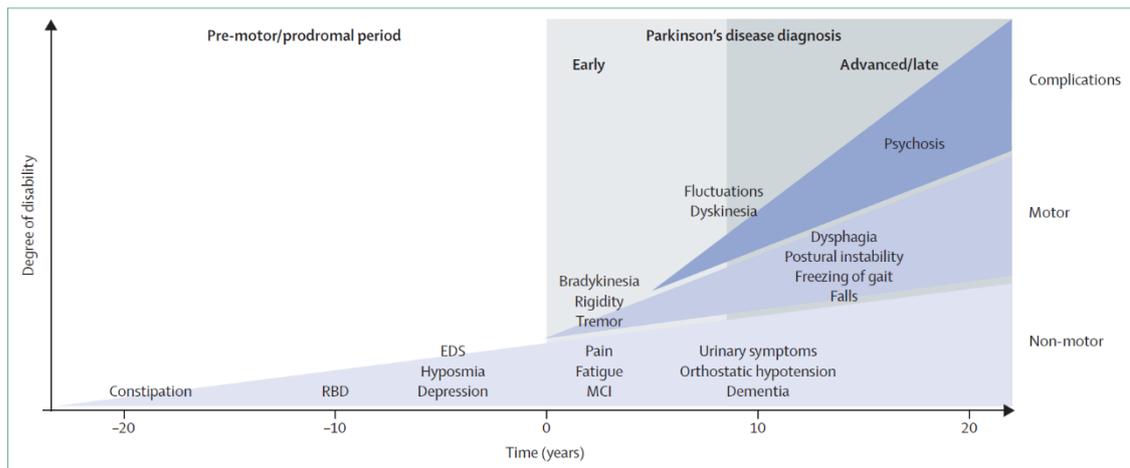


Abb.3: Klinische Symptome und zeitlicher Verlauf der Parkinson-Erkrankung

aus „*Parkinson's Disease*“ von Kalia & Lang, 2015. Abgebildet ist der zeitliche Verlauf der Erkrankung mit Darstellung des Prodromalstadiums vor der Erstdiagnose und dem Krankheitsverlauf danach mit zunehmenden Beeinträchtigungen. Abkürzungen: RBD = *REM sleep behavior disorder*; EDS = *excessive daytime sleepiness*; MCI = *mild cognitive impairment*

Für die Lebensqualität und den Funktionserhalt im Krankheitsverlauf sind eine engmaschige Patientenbetreuung und das Wahrnehmen verschiedener Therapieformen entscheidend. Neben den medikamentösen Therapien besteht nach der aktuellen S3-Leitlinie von 2016 starke Evidenz (Evidenzgrad A) für regelmäßige Physiotherapie, gute Evidenz (Evidenzgrad B) für Logopädie zur Verbesserung Parkinson assoziierter Sprechstörungen und gute Evidenz (Evidenzgrad B) ebenso für Ergotherapie, sodass dies standardmäßig bei Parkinson-Patienten verordnet werden sollte. Bezüglich kognitiver Beeinträchtigungen empfiehlt die Fachgesellschaft für Neurologie aktuell mit einem hohen Evidenzgrad A den Einsatz von Rivastigmin als Antidementivum bei Parkinson-Demenz, bei jeglichen kognitiven Beeinträchtigungen kann Donepezil verabreicht werden, wobei hier ein *off-label* Gebrauch besteht. Keine Expertenmeinung wurde bislang zur Effektivität von kognitivem Training veröffentlicht, was einen zusätzlichen Anreiz darstellt, das Augenmerk der Fachgesellschaft durch Studien wie diese auf das Therapieverfahren zu lenken und zukünftig evidenzbasiert im ambulanten und stationären Sektor anbieten zu können (Deutsche-Gesellschaft-für-Neurologie, 2016).

1.3 Aktueller wissenschaftlicher Kenntnisstand zu therapeutischen Interventionen und EEG-Ableitungen bei PD-MCI

1.3.1 TrainParC

Die TrainParC-Studie ist eine multizentrische Längsschnittstudie, bei der PD-MCI-Patienten ein sechswöchiges kognitives Training (CT) beziehungsweise

Bewegungstraining (MT) erhalten haben, sowohl vor als auch nach der Testung, sowie sechs und zwölf Monate danach mittels neuropsychologischen Tests und EEG-Ableitungen untersucht wurden, und deren Ergebnisse in mehreren Studienzentren (Köln, Kiel, Tübingen und Düsseldorf) hinsichtlich verschiedener Fragestellungen ausgewertet wurden. Die Hypothesen und Ergebnisse der Substudie TrainParC-EEG mit den PD-MCI-Patienten aus Düsseldorf sind Gegenstand dieser Arbeit und werden im Folgenden ausführlich beschrieben. Noch vor Abschluss dieser Dissertation sind bereits zwei Paper aus der Hauptstudie publiziert worden, dessen Fragestellungen und Ergebnisse nachfolgend zusammengefasst werden.

In der Hauptstudie wurden die neuropsychologischen Daten aller vier Studienzentren vor und nach kognitivem Training versus Bewegungstraining untersucht und soziodemographische, klinische, neuropsychologische und genetische Vorhersagewerte auf CT-Erfolg hin überprüft. Als Messwerte wurden hierbei zusammengesetzte neuropsychologische Testwerte für Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Visuokonstruktion und Sprache untersucht.

In dem 2020 von Kalbe et al. veröffentlichten Paper wurde unter Betrachtung der Gesamtgruppe (n= 64) ein statistischer Trend für eine stärkere Verbesserung der Exekutivfunktionen durch kognitives Training im Vergleich zur Kontrollgruppe (MT) gefunden. Für Wortflüssigkeit als ein Bereich der Exekutivfunktionen hatte sich dabei sogar ein signifikantes Ergebnis ergeben. Im Rahmen dieser Auswertung konnte entgegen der Hypothese jedoch keine signifikante Verbesserung des Gedächtnisses gezeigt werden. Allerdings konnte für einen Subtest der kognitiven Domäne Arbeitsgedächtnis ein statistischer Trend zugunsten MT gefunden werden. Weiterhin wurde mittels einer Regressionsanalyse zur Bestimmung eines potenziellen prognostischen Markers gezeigt, dass in der CT-Gruppe niedrigere *Baseline*⁵-Werte der neuropsychologischen Testwerte positive Trainingseffekte in den Exekutivfunktionen, im Arbeitsgedächtnis, der Visuokonstruktion und der Sprache vorhersagen könnten. Hierbei ergab sich auch, dass ein höheres Patientenalter zu Beginn einen statistischen Trend für die Vorhersage der Verbesserung der Visuokonstruktion und Wortflüssigkeit (phonemisch) durch kognitives Training anzeigen könnte. Insgesamt konnte ein Vorteil von CT gegenüber MT nur für den Bereich Exekutivfunktionen gezeigt werden, wohingegen MT vorteilhaft zur Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses schien.

In dem zweiten veröffentlichten Paper der TrainParC-Studie von Schmidt et al. wurden die neuropsychologischen *Follow-up*-Daten nach sechs und zwölf Monaten untersucht. Hierbei zeigte sich, dass nach sechs Monaten die Gedächtnisfunktion der

⁵ Werte zu Beginn der Studie, vor der Trainingsintervention

CT-Gruppe signifikant verbessert war, was sich nach zwölf Monaten jedoch nicht mehr nachweisen ließ. Für die Exekutivfunktionen ergab sich im Gegensatz zum erstpublizierten Paper keine signifikante Verbesserung. Weiterhin konnte kein signifikanter Prädiktor gefunden werden, der die Verbesserung der Gedächtnisfunktionen von PD-MCI-Patienten durch CT vorhersagen könnte.

1.3.2 TrainParC-EEG

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zusätzlich die elektrophysiologischen Auswirkungen von CT und MT im Vergleich durch EEG-Frequenzanalysen der PD-MCI-Patienten untersucht. Auch wurden neuropsychologische und neurophysiologische Parameter präinterventionell miteinander korreliert (Trenado, Trauberg, Elben et al., 2023).

1.3.3 Aktueller Kenntnisstand EEG als Diagnostikum bei Parkinsonpatienten

Das EEG ist eine apparative Untersuchung, bei der Hirnaktivität in Form von elektrischen Potentialen gemessen werden kann und die vor gut 100 Jahren entwickelt wurde. Heutzutage findet das EEG im klinischen Setting regelmäßige Anwendung zur Diagnostik von Epilepsie, Quantifizierung des Bewusstseins und Hirntoddiagnostik sowie in der Schlafmedizin. Klassischerweise werden aus den Potentialableitungen Frequenzbänder generiert, die beim gesunden Probanden in folgenden Situationen nachgewiesen werden können: Das normale Ruhe-EEG enthält in der Regel Alphawellen (8-13Hz), die im entspannten, aber wachen Zustand bei geschlossenen Augen vorzufinden sind. Schläft der Patient ein, treten in leichten Schlafstadien Thetawellen auf (4-7Hz), während im traumlosen Tiefschlaf Deltawellen (1-4Hz) zu finden sind. Ist der Patient wach und aufmerksam, treten hauptsächlich Betawellen auf (14-30Hz), steigert der Patient seine Konzentration können Gammawellen (>30Hz) beobachtet werden (AMBOSSGmbH, 2022a).

Bei Parkinson-Patienten ist das EEG bislang kein standardmäßig etabliertes Verfahren von Basisuntersuchungen und wird selten im Zusammenhang mit Parkinson-Erkrankungen im klinischen Setting diskutiert (Deutsche-Gesellschaft-für-Neurologie, 2016).

Forschungsgegenstand von EEG-Untersuchungen bei Parkinson-Patienten besteht aktuell unter anderem darin, elektrophysiologische Biomarker für MCI zu finden, um diese ohne personal- und kostenintensive neuropsychologische Testungen aus dem gesamten Patientenkollektiv zu selektieren.

Es gibt verschiedene EEG-Analysemethoden, derer sich in EEG-Studien bedient wird. Meistens werden hierbei quantitative EEG-Analysemethoden verwendet, bei denen jeweils zunächst eine Prozessierung und Artefaktbereinigung von Rohdaten durchgeführt wird. Danach kann entweder eine Frequenzanalyse durchgeführt werden,

bei der die *Power* einzelner Frequenzbänder mit Hilfe der Amplitude von *Powerspektren* bestimmt wird, oder eine funktionelle Konnektivitätsanalyse, bei der neuroanatomische und zeitliche Verbindungen verschiedener Hirnregionen durch das EEG erforscht werden sollen (Cozac, Gschwandtner, Hatz et al., 2016).

Da methodisch in dieser Dissertation *Powerspektrum-Analysen* durchgeführt wurden, sollen im Folgenden die bislang gewonnen Erkenntnisse anderer Studiengruppen mit diesem Untersuchungsansatz erläutert werden. Teils wurde sich dabei auf die Gesamt-EEG-*Power*, teils auf die *Power* einzelner Hirnregionen bezogen.

In einem Großteil der bislang publizierten Studien zeigt sich ein wissenschaftlicher Konsens dahingehend, dass PD-MCI oder PD-D mit einer Verringerung mittlerer bis schnellerer Frequenzen (Alpha) und einer Erhöhung der niedrigen Frequenzen (Delta, Theta) einhergeht. So konnte in einem *Review* von 2016 bereits zusammengefasst werden, dass die globale Alpha-*Power*, also die Alpha-*Power* aller Hirnregionen zusammengenommen, in PD-MCI signifikant niedriger war als bei Parkinson-Patienten mit normaler Kognition (PD-NC), die globale Theta-*Power* wiederum erhöht war in PD-MCI versus PD-NC. Äquivalent konnte dieses Ergebnis für den Vergleich von PD-D zu PD-MCI zusammengefasst werden. Es wurde also konstatiert, dass eine verschlechterte Kognition mit einer Verlangsamung von EEG-Frequenzen korreliert (Cozac, Gschwandtner, Hatz et al., 2016). Initial wurde diese Erkenntnis bereits 2007 durch eine US-amerikanische Forschungsgruppe publiziert (Caviness, Hentz, Evidente et al., 2007). In einigen Studien wurden zusätzlich Korrelationen zu einzelnen Hirnregionen (meist temporal, zentral, parietal, okzipital und frontal) untersucht. Ziel dieser Studien war es unter anderem, einen neurophysiologischen Biomarker für PD-MCI zu finden.

So konnte in einer Querschnittstudie einer Schweizer Arbeitsgruppe eine Erhöhung der relativen Theta-*Power* in links temporalen Hirnregionen bei Parkinson- und Alzheimerpatienten mit MCI im Vergleich zu einer normalgesunden Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Benz, Hatz, Bousleiman et al., 2014). In einer chinesischen Arbeitsgruppe konnte äquivalent dazu eine Erhöhung der relativen Theta-*Power* in links posterior temporal bei PD-MCI-Patienten im Vergleich zu PD-NC Patienten gezeigt werden, zusätzlich auch in links okzipital und rechts frontal abgeleiteten Hirnregionen (He, Zhang, Chen et al., 2017). Für das Alpha-1-Frequenzband (8-10Hz) fand die oben genannte schweizerische Forschungsgruppe im Rahmen einer anderen Untersuchung, dass eine Erniedrigung in rechts temporalen Ableitungen einen möglichen Biomarker für MCI darstellen könnte (Bousleiman, Zimmermann, Ahmed et al., 2014). Auch in einem zweiten Paper aus der Schweiz bestätigte sich eine Assoziation erniedrigter Alpha-2-*Power* (10-13Hz) mit PD-MCI. Weiterhin wurde in einer dritten schweizerischen Studie gefunden, dass eine niedrigere mediane EEG-*Power* mit einer verringerten Kognition in den Domänen Aufmerksamkeit,

Langzeitgedächtnis, Wortflüssigkeit, Exekutivfunktionen sowie der gesamten Kognition einhergeht (Zimmermann, Gschwandtner, Hatz et al., 2015). Eine erniedrigte mediane EEG-Power ist dabei das Ergebnis einer Erhöhung niedriger Frequenzen oder einer Verringerung hoher EEG-Frequenzen im Powerspektrum.

Einige Studien leiteten EEGs auch während kognitiver Testungen ab. So wurden 2014 in einer deutschen Studie EEG-Ableitungen nicht nur in Ruhe, sondern auch während der *Performance* des D2-Aufmerksamkeits-Tests (Testzentrale, 2017), einer Rechenaufgabe und eines Gedächtnistests aufgenommen. Interessant war hier, dass sich im Ruhe-EEG die Ergebnisse mit vorherig genannten Studien deckten (Erhöhung der Delta-Power bei MCI), hingegen während der D2-Testung (Aufmerksamkeitstest) MCI-Patienten eine niedrigere Power von Delta, Theta und Alpha 1 der globalen Power zeigten. In Alpha-1- und Beta-Frequenzbändern konnten sogar explizit in zentroparietalen Hirnregionen Erniedrigungen der Power während der Aufmerksamkeitstestung gefunden werden. Wichtig anzumerken ist hier, dass es sich bei dem Patientenkollektiv nicht um Parkinson-Patienten, sondern um MCI-Patienten ohne nähere Zuordnung einer zugrundeliegenden neurodegenerativen Erkrankung handelt. In jenem Paper wird eine erniedrigte Produktion von Theta-Wellen während der D2-Testung als signifikantester Biomarker für MCI im Allgemeinen konstatiert (Dimpfel, 2014).

Eine etwas jüngere Studie, die während auditiver Stimulation (jedoch passiver *Task*) testete, fand heraus, dass erniedrigte Delta-Power bei PD-Patienten mit ausgeprägteren kognitiven Einschränkungen einhergeht (Güntekin, Hanoğlu, Güner et al., 2018). Ob die perimetrische auditive Stimulation dabei eher der Ruhe-EEG-Aufnahme oder der EEG-Aufnahme während kognitiver Testung entspricht, bleibt hierbei jedoch unbeantwortet. Somit bleibt offen, ob dieses Ergebnis konkordant oder diskordant mit den oben beschriebenen Ergebnissen ist.

1.4 Relevanz

Kognitive Beeinträchtigungen bei Parkinson-Patienten spielen im Alltag eine wesentliche Rolle. Die Literatur ist sich weitestgehend einig, dass ein nicht unerheblicher Teil der Parkinson-Patienten unter MCI leidet. In einem *Review* der MDS *Task Force* wurde eine durchschnittliche Prävalenz von 27 Prozent berechnet. Zu diesem Prozentsatz litten Parkinson-Patienten ohne nachgewiesene Demenz unter leichten kognitiven Beeinträchtigungen (Litvan, Aarsland, Adler et al., 2011). Im Paper der TrainParC-Hautstudie wurde die Prävalenz von MCI in der Gesamtgruppe der PD-Patienten sogar mit 40% angegeben, 32% haben bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose MCI (Kalbe, Folkerts, Ophey et al., 2020; Monastero, Cicero, Baschi et al., 2018). Nahezu alle Parkinson-Patienten weisen im Rahmen des

Krankheitsprogresses kognitive Defizite auf. So weisen zehn Jahre nach der Erstdiagnose mindestens 75% der Parkinson-Patienten eine Parkinson-Demenz auf (Aarsland & Kurz, 2010). Kognitive Defizite beeinträchtigen wesentlich die Lebensqualität der Patienten (Aarsland, Brønnick, Ehrt et al., 2007) und stellen einen Risikofaktor für die Entwicklung von psychiatrischen Symptomen wie Apathie und visuellen Halluzinationen dar. Auch der Abbau motorischer Funktionen und eine erhöhte Mortalität von Parkinson-Patienten, die kognitive Defizite haben, wird beschrieben (Aarsland, Brønnick, Ehrt et al., 2007; Aarsland & Kurz, 2010).

Die medikamentösen Behandlungsoptionen von MCI sind nach heutigem Stand der Wissenschaft anhaltend limitiert. Nicht-motorische Symptome wie MCI verbessern sich durch pharmakologische Therapien mittels Levodopa oder Dopaminagonisten in der Regel nicht (Beitz, 2014; Goldman & Litvan, 2011). Dies wird unter anderem auch an der niedrigen Zahl der für kognitive Beeinträchtigungen zugelassenen Antidementiva sichtbar: Rivastigmin hat zwar einen hohen Evidenzgrad und Donepezil eine *Off-label*-Empfehlung erhalten, diese Medikamente sind jedoch nur für die manifeste PD-D und nicht für PD-MCI-Patienten zugelassen. Empfehlungen für nicht-medikamentöse Therapieansätze kognitiver Defizite oder deren Prävention wurden in der DGN-Leitlinie von 2016 nicht thematisiert (Deutsche-Gesellschaft-für-Neurologie, 2016). Auch konnten bislang keine Medikamente entwickelt werden, die die Neurodegeneration und damit sowohl motorische als auch nicht motorische Funktionen aufhalten (Kalia & Lang, 2015). Da medikamentöse Therapieoptionen also einen geringen Einfluss auf die Kognition der PD-MCI-Patienten haben, ist in den letzten Jahren der Fokus mehr auf nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen gelegt worden wie beispielsweise kognitives Training. So konnte eine brasilianische Studiengruppe zeigen, dass PD-MCI-Patienten durch kognitives Training eine signifikante Verbesserung in den kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, Orientierung, Gedächtnis, Wortflüssigkeit sowie Visuokonstruktion und in der Lebensqualität erreichen konnten (Sousa, Neri, Brandi et al., 2021). Ein *Review* von 2015, welches sieben verschiedene randomisierte, kontrollierte Studien zusammenfasst, konnte hingegen lediglich signifikante Verbesserungen von Arbeitsgedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Exekutivfunktionen nachweisen (Leung, Walton, Hallock et al., 2015).

Die TrainParC-EEG-Studie als randomisiert kontrollierte Studie intendiert im Format einer Längsschnittstudie mit zwei Untersuchungszeitpunkten sowohl die elektrophysiologische Objektivierung der Kognition und deren Veränderung durch kognitives Training bzw. Bewegungstraining darzustellen als auch die bereits in mehreren Studien gewünschten EEG-Biomarker für ein positives Therapieansprechen zu finden.

1.5 Ziele der Arbeit

Einleitend sollen in dieser Arbeit die neuropsychologischen Daten analog zu dem bereits publizierten Paper der Hauptstudie in Form von Inferenzstatistik aufgeteilt nach Interventionsgruppen exklusiv mit der Düsseldorfer Patientenkohorte ausgewertet werden. Daraus ergibt sich die erste Hypothese:

Kognitives Training (CT) und Bewegungstraining (MT) verbessern die kognitiven Fähigkeiten von Parkinson-Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (PD-MCI).

Diese Subanalyse der TrainParC-Studie mit dem Düsseldorfer Datensatz zielt darauf ab, den Einfluss kognitiven Trainings und Bewegungstrainings bei Parkinson-Patienten in Hinblick auf Alterationen der elektrophysiologischen Potentiale zu untersuchen. Hierbei soll insbesondere auf die EEG-Powerspektren der niedrigfrequenten Delta-/ Thetaoszillationen fokussiert werden, in kleinerem Umfang auch auf die höherfrequenten Alphaoszillationen eingegangen werden. Es gilt den bisherigen Konsens aus den diversen im früheren Textabschnitt erläuterten Querschnittstudien zu verifizieren und darüber hinaus dessen Gültigkeit auch im erweiterten Rahmen der vorliegenden longitudinalen Interventionsstudie zu prüfen. Es soll ein besonderer Fokus auf frontotemporalen Ableitungen liegen, da im wissenschaftlichen Konsens bereits die Wichtigkeit dieser Areale bei PD-MCI-Patienten diskutiert wurde (Cozac, Gschwandtner, Hatz et al., 2016). Hieraus ergibt sich die zweite Hypothese:

Die kognitive Fähigkeit sowie die Verbesserung dieser kognitiven Fähigkeiten korreliert positiv mit hochfrequenten (Alpha) und negativ mit niedrigfrequenten Oszillationen (Theta/Deltatheta) des EEG.

Es soll darüber hinaus Erkenntnis gewonnen werden, in welchen Hirnregionen Alpha- und Deltathetawellen die größten Veränderungen nach dem durchgeführten Training zeigen. Im Hinblick darauf, dass bislang kaum prognostische Biomarker für kognitiven Abbau im Rahmen der Parkinson-Erkrankung bekannt sind, sollen darüber Rückschlüsse auf einen elektrophysiologischen Biomarker gezogen werden, der einen prognostizierten Nutzen vorhersagen könnte.

Die dazugehörige dritte Hypothese lautet:

Eine Verbesserung der Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit von PD-MCI-Patienten durch kognitives Training oder Bewegungstraining kann durch in bestimmten Hirnregionen auftretende niedrigfrequente EEG-Aktivitäten bereits in einer präinterventionellen Ruhe-EEG-Aufnahme vorhergesagt werden.

Liegen in der Zukunft evidenzbasierte Methoden für die Verminderung der kognitiven Beeinträchtigungen von Parkinson-Patienten vor, so besteht eine höhere

Wahrscheinlichkeit, dass kognitives Training auch in der breiten Patientenversorgung seinen Platz findet und beispielsweise von Kostenträgern übernommen werden kann. Somit könnte die Autonomie und Alltagsfähigkeit der Patienten länger erhalten bleiben, der Umzug in eine kostenintensive stationäre Pflegeeinrichtung verzögert und auch die mit dem kognitiven Abbau in Zusammenhang stehenden Verschlechterungen der motorischen Symptome in ihrer Dynamik verlangsamt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Überblick

Die TrainParC-Studie ist eine prospektive, randomisiert kontrollierte Interventionsstudie, innerhalb welcher an vier Standorten Parkinson-Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (PD-MCI) im Zeitraum von Juli 2016 bis Mai 2018 rekrutiert und untersucht wurden. Die teilnehmenden Standorte sind abgesehen von Düsseldorf Köln, Kiel und Tübingen. Es handelt sich um eine Längsschnittstudie, bei der die Patienten zu vier Zeitpunkten von Psychologen bzw. wissenschaftlichen Mitarbeitern der Medizinischen Psychologie mit einer ausführlichen neuropsychologischen Testbatterie untersucht wurden. Der Prä- und Posttest beinhaltet zusätzlich eine Ruhe-EEG-Aufnahme. Die erste Untersuchung bzw. EEG-Aufnahme fand innerhalb von maximal vier Wochen vor Beginn des kognitiven Trainings beziehungsweise des Bewegungstrainings statt (Prätest). Der Posttest fand maximal vier Wochen nach Beendigung der Trainingsintervention statt. Weiterhin folgten *Follow-Up*-Untersuchungen nach sechs und zwölf Monaten.

2.2 Patienten

Standortübergreifend wurden insgesamt 80 Patienten voruntersucht (*Screening*) und letztlich 64 Patienten in die Studie eingeschlossen.

2.2.1 Einschlusskriterien

Parkinson-Patienten durften in die Studie eingeschlossen werden, wenn Sie zwischen 50 und 80 Jahren alt, durch UKPDSBB-Kriterien (Hughes, Daniel, Kilford et al., 1992) offiziell an Parkinson erkrankt und zusätzlich anhand der Level-II Kriterien der MDS *Task Force* als PD-MCI definiert wurden (Litvan, Goldman, Tröster et al., 2012).

Außerdem gab es die Voraussetzung, dass der MOCA-Score (*Montreal Cognitive Assessment Score*) $< 26/30$ Punkten betrug (Nasreddine, Phillips, Bédirian et al., 2005) und/ oder die aus Patientensicht subjektiv eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit, gemessen anhand des SCI (*Subjective Cognitive Impairment Questionnaire*) auch objektiv auffällig war (Jessen, Wolfsgruber, Wiese et al., 2014). Darüber hinaus sollten die Patienten mindestens seit drei Jahren an Parkinson erkrankt sein und es sollte in den letzten vier Wochen vor Beginn der Studie keine Änderung

mehr an der Medikation vorgenommen worden sein.

Während der Test- und Trainingsphase mussten die Patienten stabil medikamentös eingestellt sein (Medikamenten-*On* ohne lange *Off*-Phasen oder akinetische Phasen).

2.2.2 Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien zählten Tiefenhirnstimulation, Parkinsondemenz (Emre, Aarsland, Brown et al., 2007), eingeschränkte Fähigkeit in der Bewältigung von *Activities of daily living* (ADLs), welche anhand des *Pill-Questionnaire* ermittelt wurden (Dubois, Burn, Goetz et al., 2007), die aktuelle Einnahme von Antidementiva (bspw. Acetylcholinesteraseinhibitoren oder Memantine), schwere Begleiterkrankungen mit voraussichtlich deutlich verminderter Lebenserwartung, moderate bis schwere Depression (anhand des *Beck's Depression Inventory* (BDI-II) (Beck, Steer & Brown, 1996) mit *Cutoff* ≥ 20 definiert), Impulskontrollstörungen, Anzeichen eines Dopamindysregulationssyndroms, Suizidalität sowie Schwangerschaft und Stillzeit. Außerdem wurden jene Studienkandidaten nicht aufgenommen, die innerhalb von sechs Monaten vor dem *Screening* an einer akuten Psychose bzw. einer psychotischen Episode gelitten hatten, sowie jene, die eine Fatigue hatten. Darüber hinaus wurden die Parkinson-Patienten nicht in die TrainParC-Studie aufgenommen, die an anderen Interventionsstudien in den letzten zwei Monaten vor Beginn der Untersuchungen teilgenommen hatten.

2.2.3 Düsseldorfer Subgruppe

Im Rahmen dieser Dissertation wurde eine lokale Subgruppenanalyse mit den erhobenen Daten des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt.

In Düsseldorf wurden 24 Parkinson-Patienten aus der Parkinsonambulanz und der stationären Versorgung der Abteilung Neurodegeneration der neurologischen Abteilung der Universitätsklinik Düsseldorf sowie den Ambulanzen und Stationen der Kooperationszentren rekrutiert. Zwei Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht und weitere drei Patienten lehnten Teile der Studie ab (beispielsweise EEG-Untersuchungen, *Follow-up*-Untersuchungen), sodass 19 PD-MCI Patienten vollständig an der Studie bis zum zwölfmonatigen *Follow-up* teilnahmen.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde sich ausschließlich mit der Prä- und Posttestung der PD-MCI-Patienten beschäftigt, also den unmittelbar vor bzw. nach der Trainingsphase erhobenen EEG- und neuropsychologischen Daten.

2.2.4 Deskriptive Statistik

Alle statistischen Berechnungen wurden mit SPSS 25 bzw. 26 für Windows der Firma IBM durchgeführt. Es wurden Mittelwerte und Standardfehler/Standardabweichungen sowohl der Gesamtgruppe als auch der einzelnen Interventionsgruppen berechnet. Um die Vergleichbarkeit der Untersuchungsbedingungen abzubilden, wurden zusätzlich zwischen den Interventionsgruppen Mann-Whitney-U-/ Chi-Quadrat- beziehungsweise unabhängige t-Tests berechnet. Bei hohem p-Wert $\geq 0,05$ galt hier die Annahme, dass sich die Patientenkollektive in der jeweilig betrachteten Kategorie nicht signifikant voneinander unterscheiden und somit statistisch gesehen vergleichbar sind.

2.3 Interventionen

Die Studienteilnehmer wurden zufällig auf die Gruppen CT und MT aufgeteilt. Zehn Patienten erhielten das kognitive Training NEUROvitalis (Baller, Kalbe, Kaesberg et al., 2009), während neun Patienten ein definiertes Bewegungstraining absolvierten.

Die Interventionen fanden äquivalent zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von sechs Wochen jeweils für 90 Minuten statt. Das NEUROvitalis-Training wurde von Psychologen des Instituts für klinische Neurowissenschaften und medizinische Psychologie des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt, das Bewegungstraining von Physiotherapeuten derselben Institution.

2.3.1 Randomisierung

Die Patienten wurden zufällig durch ein Online-Hilfsmittel (<http://www.randomizer.org>) einer der beiden Interventionsgruppen zugeordnet (Kalbe, Folkerts, Opey et al., 2020). Die einzige Bedingung bestand darin, dass in Düsseldorf nicht mehr als zehn Patienten pro Trainingsart zugeordnet werden durften. Die Übungsleiter in den Gruppen für kognitives Training bzw. Bewegungstraining waren nicht verblindet, die wissenschaftlichen Mitarbeiter der Neuropsychologie, die für die Durchführung der neuropsychologischen Prä- und Posttestung zuständig waren, hatten hingegen keine Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit der Patienten.

2.3.2 NEUROvitalis

NEUROvitalis ist „ein neuropsychologisches, wissenschaftlich fundiertes Programm zur Förderung der geistigen Leistungsfähigkeit“, das 2009 von Dipl.-Psych. Dr. Gisela

Baller, Prof. Dr. Elke Kalbe, MSc. Psy. Stephanie Kaesberg und Prof. Dr. Josef Kessler entworfen wurde (Baller, Kalbe, Kaesberg et al., 2009).

Es besteht aus zwölf Übungseinheiten, die jeweils Theorieteile mit Psychoedukation, also der Patientenaufklärung über die beeinträchtigten kognitiven Funktionen und deren mögliche konkrete Auswirkungen im Alltag, sowie Aktivierungs-, Gruppen-, Einzelübungen und Hausaufgaben beinhalten. Das Training wurde an geistig unbeeinträchtigten Senioren, Menschen mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen und Menschen mit leichten demenziellen Einschränkungen erprobt. Je nach Einschränkung kann man zwischen zwei Schwierigkeitsstufen wählen. Durch folgende zwölf Übungseinheiten zielt das NEUROvitalis-Training darauf ab, die Exekutivfunktionen (Denken und Planen), die Aufmerksamkeit, das Gedächtnis (Arbeitsgedächtnis, Lern- und Merkfähigkeit) sowie die visuelle Wahrnehmung zu verbessern:

1. „Geistige Leistungsfähigkeit: Beeinträchtigungen und Trainingsmöglichkeiten
2. Die Bedeutung der Aufmerksamkeit
3. Wie funktioniert das Gedächtnis?
4. Das Arbeitsgedächtnis
5. Gedächtnisstrategien I: Systematisches Wiederholen, Gruppieren
6. Gedächtnisstrategien II: Einspeichern über verschiedene Sinneskanäle
7. Geschichtentechnik
8. Gedächtnis für Namen und Gesichter
9. Merken von Terminen und Erledigungen
10. Verstehen und Merken von Texten
11. Planen und Problemlösen I & II
12. Risiko – und Schutzfaktoren“ (Baller, Kalbe, Kaesberg et al., 2009)

Ausgewählte inhaltliche Themen und einige Übungen, die auf die Verbesserung der oben genannten kognitiven Funktionen bei den PD-MCI-Patienten abzielen, werden im Folgenden erläutert:

Beispielsweise wird im Rahmen der Psychoedukation in der zweiten Unterrichtseinheit gelehrt, dass der Bereich Aufmerksamkeit in fünf verschiedene Komponenten unterteilt werden kann: Aufmerksamkeitsaktivierung, Daueraufmerksamkeit, Konzentration, Aufmerksamkeitsteilung und visuell-

räumliche selektive Aufmerksamkeit (Baller, Kalbe, Kaesberg et al., 2009). Übungen zu diesen Themen beinhalten zum Beispiel die Aufgaben, gleiche Symbole nebeneinander zu unterstreichen, Zahlen oder Buchstaben chronologisch bzw. alphabetisch miteinander zu verbinden oder Wörter in Buchstabenfolgen zu erkennen. Am Anfang der Übungseinheiten zum Thema Gedächtnis wird den Patienten der Unterschied zwischen prozeduralem Gedächtnis, semantischem Gedächtnis, episodischem Gedächtnis und prospektivem Gedächtnis erklärt. Die Patienten sollen daraufhin beispielsweise anhand von Übungen lernen, die Merkfähigkeit durch Kategorisierung von Gegenständen bzw. zu merkenden Elementen zu verbessern oder Gesichter aufgrund der Verknüpfung mit Assoziationen besser erinnern zu können. Mithilfe zeit- und ereignisbasierter prozeduraler Gedächtnisaufgaben sollen die Patienten wiederum lernen, ihren Alltag besser zu strukturieren, beispielsweise Wochenpläne zu erstellen oder einen Terminkalender erfolgreich zu führen. Dies knüpft auch bereits an die Übungstage mit dem Schwerpunkt Exekutivfunktionen an, an denen die Patienten beispielsweise die Bedeutung von individuellen Vorlieben und Bedürfnissen sowie den Stellenwert von sinnstiftenden Tätigkeiten im Alltag für die kognitiven Fähigkeiten vermittelt bekommen. In Übungen werden Fehlervermeidungsstrategien sowie Möglichkeiten trainiert, komplexere Aufgaben in kleinere, zu bewältigende und überschaubare Einzelaufgaben einzuteilen. Das kognitive Training mit der ersten Patientengruppe fand im Zeitraum vom 18.10.2016 bis 29.11.2016 statt. Die zweite Runde fand vom 27.01.2017 bis 10.03.2017 statt.

2.3.3 Bewegungstraining

Das Bewegungstraining wurde vom Sportwissenschaftler Dr. phil. Christian Schlenstedt explizit für die TrainParC-Studie entworfen (Kalbe, Folkerts, Ophrey et al., 2020). Es beinhaltet ein 15-minütiges *Warmup*, anschließend das 55-minütige Haupttraining, welches darauf abzielt, die Dehnbarkeit, Flexibilität, Mobilität, Lockerung der Muskulatur und Entspannung der Patienten zu verbessern. Anschließend folgt ein 20-minütiger Theorieteil. Innerhalb der zwölf Übungseinheiten werden dabei folgende Aspekte thematisiert:

1. Hintergrundinformationen zu Morbus Parkinson
2. Therapieoptionen des Morbus Parkinson

3. Tiefenhirnstimulation
4. Bewegungstherapie
5. Wie gelange ich als Betroffener an Parkinson-relevante Informationen?
6. Einfrieren von Bewegungsabläufen („Freezing of gait“)
7. Ernährung I
8. Ernährung II
9. Dysphagie bei Parkinson-Patienten
10. Ergotherapie
11. Hilfsmittel
12. Sturzneigung bei Parkinson-Patienten

Die Patienten erhielten anschließend noch Hausaufgaben und Handouts zu den theoretisch besprochenen Themen der jeweiligen Übungseinheit.

Die erste Patientengruppe trainierte im Zeitraum vom 18.10.2016 bis 02.12.2016. Die zweite Runde des Bewegungstrainings fand vom 27.01.2017 bis einschließlich 07.03.2017 statt.

2.4 Datenerhebung Prä- und Posttest

2.4.1 Neuropsychologische Testungen

Die kognitive Leistung wurde mittels ausführlicher neuropsychologischer Testbatterien jeweils vor und nach dem sechswöchigen Training durch wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Instituts für klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie erfasst. Dazu wurden Rohwerte der folgenden Tests erhoben und anschließend unter Verwendung des Mittelwertes z-standardisiert:

- **Boston–Naming–Test (BNT) (Kaplan, Goodglass & Weintraub, 2001)**

- „Ermöglicht eine differenzierte Erfassung der Fähigkeit zum Benennen von Objektdarstellungen (sog. konfrontatives Benennen)“ (Wirtz, 2020)
- „Kann bedeutsame differenzialdiagnostische Informationen [...] insbesondere bei Vorliegen einer Aphasie oder einer Demenz liefern“ (Wirtz, 2020)

- **d2 Konzentrationstest (d2) (Brickenkamp, 1962; Brickenkamp, Schmidt-Atzert & Liepmann, 2010)**

1. Fehlerrate
2. Konzentrationsleistung

- Misst Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit
- „Erfasst die Schnelligkeit und Genauigkeit bei der Unterscheidung ähnlicher visueller Reize (Detail-Diskrimination)“ (Testzentrale, 2017)

- Rey Osterrieth Complex Figure Test A (ROCFT) (Osterrieth, 1944; Rey, 1941; Shin MS, 2006)

1. Abzeichnen
 2. Verzögerte Wiedergabe
- dient der „Bewertung der Visuokonstruktion und des visuellen Gedächtnisses“ (Shin MS, 2006)
 - „Stellt ein Mittel zur Messung von Exekutivfunktionen dar, die vom präfrontalen Kortex vermittelt werden.“ (Shin MS, 2006)

- California Verbal Learning Test S1 (CVLT) (Delis, Kramer, Kaplan et al., 1987; Niemann, Sturm, Thöne-Otto et al., 2008)

1. Lernsumme Liste A
 2. Verzögerte freie Wiedergabe II
- „Kurze und individuelle Beurteilung von verbalen Lernstrategien- und Prozessen“ (Testzentrale, 2008)
 - Es kann „nicht nur die Lernmenge beurteilt werden, sondern aufgrund der Zuordnung der *Items* zu semantischen Kategorien auch der Einsatz von unterschiedlichen Lernstrategien“ (Testzentrale, 2008)

- Benton Judgment of Line Orientation (BJLO) (Benton, Varney & Hamsher, 1978)

- Maß für die visuelle Beurteilungsfähigkeit
- „Misst die Fähigkeit, Winkel korrekt einzuschätzen“ (Irani, 2011)

- Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) (Aschenbrenner, Tucha & Lange, 2000)

1. Phonemische Kategorie (Buchstabe)
 2. Semantische Kategorie (Tier)
- „Diagnostisches Verfahren zur Erfassung der Wortflüssigkeit“ (Testzentrale, 2001)
 - Misst formallexikalische und semantische Wortflüssigkeit

- Buchstaben/Zahlen Folge (WIE) (Wechsler & Petermann, 2012)

Untertest des Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WAIS-IV)

- Misst Arbeitsgedächtnisleistung (Haben, Stroppel & Pusch, 2019)

- Modifizierter Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Grant & Berg, 1948)

1. Korrekte Kategorien
2. Nicht-perseverative Fehler
3. Perseverative Fehler

- Misst Exekutivfunktionen: kognitive Umstell- und Planungsfähigkeit
- Index für präfrontale kortikale Funktionen (Hilger & Kasper, 2002)

- Auditives Sprachverständnis als Subtest der Aphasie-Checkliste (Kalbe, Reinhold, Ender et al., 2010)

- „Aussagekräftige Beschreibung der sprachlichen Modalitäten [...] auf allen linguistischen Teilleistungsebenen“ (Testzentrale, 2010)

Die z-standardisierten Werte einzelner Tests wurden gruppenweise addiert, sodass sie den kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Gedächtnis sowie Visuokonstruktion zugeordnet werden konnten, um eine höhere statistische *Power* und damit Aussagekraft zu erreichen.

Im Folgenden sind die verschiedenen Testwerte, die zur Darstellung der einzelnen kognitiven Domänen zu *Composite scores* addiert wurden, tabellarisch aufgeführt. (s. Tabelle 1)

Tabelle 1: Testwerte der vier untersuchten kognitiven Domänen

Aufmerksamkeit	Exekutivfunktionen	Gedächtnis	Visuokonstruktion
D2 –Konzentrationstest - Fehlerrate - Konzentrationsleistung	Buchstaben/Zahlen Folge (WIE)	California Verbal Learning Test - Lernsumme Liste A - verzögerte freie Wiedergabe II	Benton Judgment of Line Orientation
	Modifizierter Wisconsin Card Sorting Test - korrekte Kategorien - perseverative Fehler - nicht perseverative Fehler	Rey Osterrieth Complex Figure Test - verzögerte Wiedergabe	Rey Osterrieth Complex Figure Test - Abzeichnen
	Regensburger Wortflüssigkeitstest - semantische Kategorie - phonemische Kategorie		

Tabelle 1 zeigt die gewählte Aufteilung der neuropsychologischen Tests in die vier kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Gedächtnis und Visuokonstruktion. Es wurden keine Gewichtungen der einzelnen Testwerte vorgenommen.

2.4.2 EEG-Messungen

Vor und nach den zwölf Trainingseinheiten wurde bei allen Düsseldorfer Patienten durch erfahrene Mitarbeiter des Instituts für klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie ein 128-Kanal-Ruhe-EEG (TinCap TC128, EASYCAP GmbH, Herrsching, Germany) für zehn Minuten mit geschlossenen Augen und zehn Minuten mit geöffneten Augen aufgenommen. Für die Aufnahme wurde ein Verstärker der Firma BrainProducts GmbH (Gilching, Germany) verwendet. Die *Sampling rate* lag bei 5000 Hertz (Hz) und die Impedanz betrug je nach Proband 0-20kΩ. Als Referenzelektrode diente die Ableitung Fcz, während die Ableitung Afz als Erdungselektrode fungierte. Während der EEG-Aufzeichnungen wurden keine Filter verwendet.

2.5 EEG-Analyse

Die EEG-Frequenzanalyse wurde mit dem *BrainVision Analyzer* Version 2.1 (BrainProducts GmbH, Gilching, Germany) durchgeführt. Ein Beispiel für die Rohdaten zeigt Abb. 4. Als neue Referenzelektrode wurde Cz definiert. Der untere Filter (*low cutoff*) betrug 0,538Hz, während der obere Filter (*high cutoff*) mit 100Hz definiert wurde. Ein *Notch filter* wurde auf 50 Hz festgelegt. Die *Sampling rate* betrug 512Hz. Anschließend wurden die EEG-Kurven begutachtet und ausschließlich bei der Untersuchungsbedingung mit geöffneten Augen eine *Independent component analysis* (ICA) für alle Kanäle angewendet, bei denen viele Störartefakte wie beispielsweise Artefakte durch Augenblinzeln (*Eye blink artifacts*) oder Muskelbewegungen (*Muscle artifacts*) der mimischen Muskulatur oder Kaumuskulatur vorlagen (siehe Abb. 4). Zusätzlich wurde ausschließlich für das EEG mit geöffneten Augen dann die Inverse ICA durchgeführt. Im Anschluss wurden die Kanäle interpoliert (*Topographic interpolation*), bei denen hochfrequente Muskelartefakte über die gesamte Aufnahmezeit zu sehen waren. Dabei wurde darauf geachtet, nur die Kanäle zu interpolieren, bei denen es unbedingt nötig war, um die EEG-Datenanalyse nicht zu verzerren. Die höchste Anzahl der interpolierten Kanäle bei einem der Patienten betrug 33 von 128 Kanälen. Im Mittel waren es bei der Untersuchungsbedingung mit geöffneten Augen 12,32 Kanäle (Standardabweichung SD 7,15), bei der Untersuchung mit geschlossenen Augen 9,61 (SD 5,61), die interpoliert werden mussten.

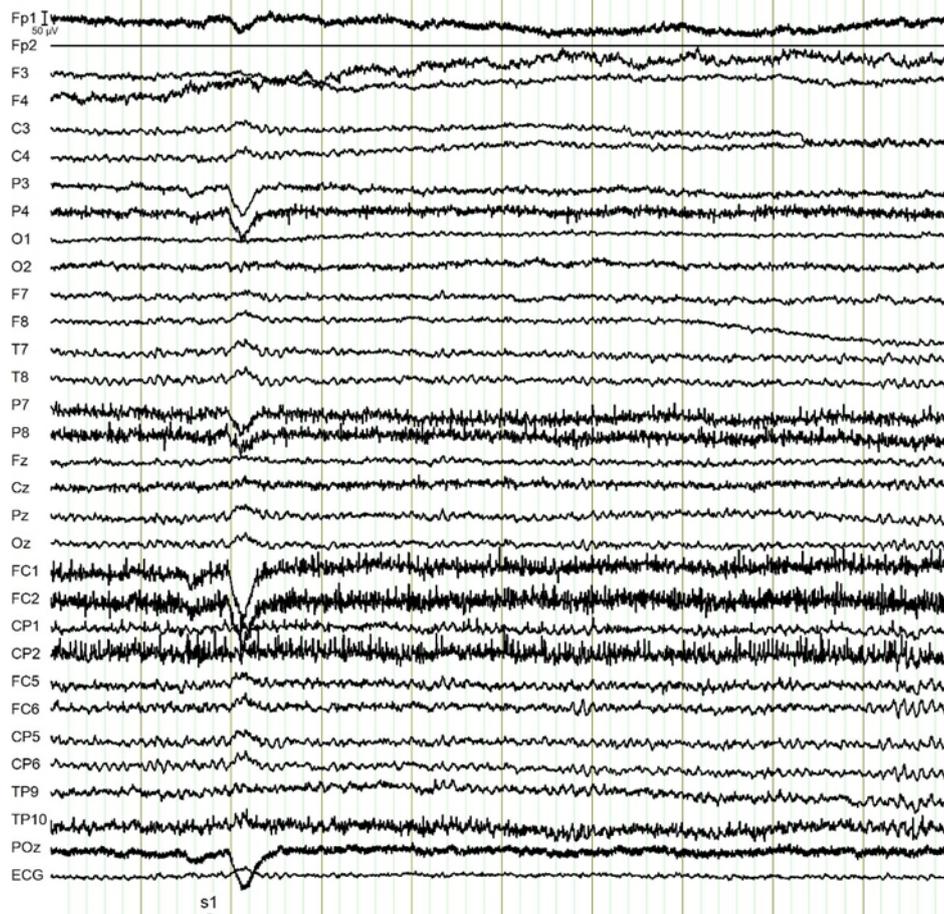


Abb.4: Unbereinigte EEG-Rohdaten eines Patienten mit geöffneten Augen

Zu sehen sind die EEG-Rohdaten mit geöffneten Augen im Posttest noch vor der Artefaktbereinigung. Auffällig ist hier der *Eyeblink artifact* kurz nach der Markierung s1 und die ausgeprägten Muskelartefakte in den Ableitungen P7, P8, FC1, FC2 und CP2. Das sind Beispiele für Kanäle, bei denen eine *Topographic interpolation* durchgeführt wurde.

Nach diesen automatischen bzw. semiautomatischen Prozeduren wurden die Daten in einsekündige Abschnitte segmentiert. Danach wurden die EEG-Kanäle erneut manuell sorgfältig auf Artefakte inspiziert, um diese Abschnitte dann im nächsten Schritt vor der späteren Frequenzanalyse zu entfernen. Die Länge der EEG-Aufnahmen nach Bereinigung betrug für die Patientengruppe Prä und geöffnete Augen durchschnittlich 455,4s (SD 84,2), für Post und geöffnete Augen 501,6 (SD 133,9), für Prä und geschlossene Augen 509,8 (SD133,9) sowie für Post und geschlossene Augen 573,9 (SD 149,8).

Eine *Fast Fourier Transformation* (FFT) mit der Auflösung ein Hz wurde durchgeführt, um die *Poweranalyse* zu ermöglichen. Für die Analyse der verschiedenen Frequenzbänder wurden verschiedene *Regions of interest* (ROIs) definiert, mit denen die Oberflächenelektroden geclustert und den zehn folgenden

Hirnregionen zugeordnet wurden: frontal rechts (FR) und links (FL), zentral rechts (CR) und links (CL), temporal rechts (TR) und links (TL), parietal rechts (PR) und links (PL) sowie okzipital rechts (OR) und links (OL). Dafür wurde die Funktion *linear derivation* verwendet. Die Kanäle wurden folgendermaßen den Hirnregionen zugeordnet (siehe Abb 5.):

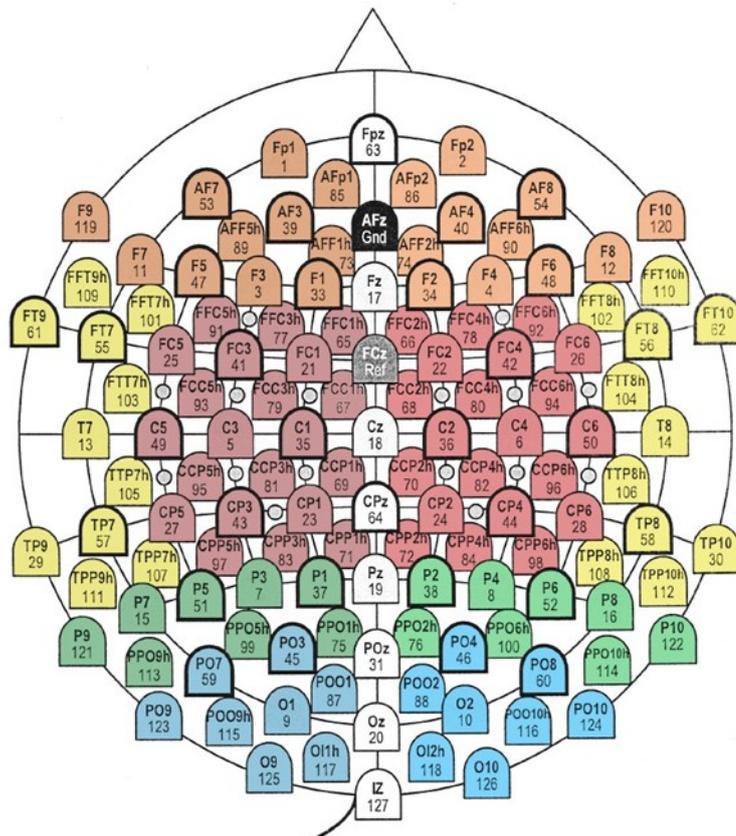


Abb.5: Cluster der zehn verschiedenen Hirnregionen

Modifiziert nach (EASYCAP_GmbH; Oostenveld & Praamstra, 2001)

Farbliche Einteilung der Oberflächenelektroden der 128-Kanal „*TinCap* TC128“ in die zehn betrachteten Hirnregionen. Die weiß belassenen Kanäle stellen die Mittellinie dar, wurden weder der rechten noch der linken Hemisphäre zugeordnet und nicht in die Berechnungen mit eingeschlossen. Ungerade Zahlen sind der linken, gerade Zahlen der rechten Hemisphäre zuzuordnen. Farberklärung: rot = CL und CR; orange = FL und FR; gelb = TL und TR; grün = PL und PR; blau = OL und OR

Danach wurden die Daten exportiert. Die Ergebnisse der Frequenzanalyse wurden dabei in Form eines *Center of gravity* (COG) wiedergegeben.

Für die anschließenden statistischen Berechnungen wurden folgende Intervalle für die Frequenzbänder festgelegt:

Delta 1-4Hz

Deltatheta 2-7Hz

Theta 4-8Hz

Alpha 8-13Hz

Der Wert des jeweiligen Frequenzbandes wurde separat für jeden Patienten sowohl für den Prä- als auch den Posttest aus den exportierten Rohdaten mithilfe von Microsoft Excel für Windows, Version 2008, berechnet. Dieser Wert wurde bestimmt, indem die Mittelwerte der einzelnen Frequenzwerte (beispielsweise Delta: *Power* von 1Hz, 2Hz, 3Hz, 4Hz) addiert wurden. Zusätzlich wurden in Anlehnung an die neuropsychologischen Testwerte auch z-Standardisierungen mit Hilfe der Excel-Funktion $f_x = (\text{Standardisierung}(x; \text{Mittelwert}; \text{Standardabweichung}))$ berechnet. Diese z-Werte wurden anschließend ebenfalls zu den vier verschiedenen Frequenzbereichen passend gemittelt. Der Hauptfokus der statistischen Berechnungen lag auf den Frequenzbändern Deltatheta, Theta und Alpha.

Es wurden *Powerspektrum*-Diagramme der EEG-Analyse erstellt, um die Entwicklung der EEG-Aktivität jeder der zehn Hirnregionen von Prä zu Post zu visualisieren.

2.6 Statistik

2.6.1 Hypothese 1

Kognitives Training (CT) und Bewegungstraining (MT) verbessern die kognitiven Fähigkeiten von Parkinson-Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (PD-MCI).

Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden die Daten der beiden Interventionsgruppen einzeln bzw. der Gesamtgruppe zu den Zeitpunkten Prä und Post der jeweiligen Intervention im Hinblick auf eine Verbesserung der kognitiven *Performance* untersucht.

Bei den gesamten Berechnungen fungierte je nach Berechnung entweder das Training im Allgemeinen oder die Intervention CT, beziehungsweise MT, als unabhängige Variable, die Werte der vier verschiedenen kognitiven Domänen als abhängige Variable. Zunächst wurden für die einzelnen kognitiven Funktionsbereiche Normalverteilungstests der Werte von der Gesamtgruppe wie auch der einzelnen Interventionsgruppen berechnet, um anschließend nonparametrische oder parametrische Testverfahren anzuwenden. Ausreißer wurden dabei nicht ausgeschlossen. Dafür wurden Shapiro-Wilk-Tests der Prä- und Posttestung sowohl

für beide Interventionsgruppen separat als auch für die Gesamtgruppe berechnet. Für $p \geq 0,05$ wurde eine Normalverteilung angenommen, für $p \leq 0,05$ eine Nicht-Normalverteilung. Alle Berechnungen orientierten sich am Alpha-Signifikanzniveau 0,05. Signifikante Ergebnisse bestehen bei $p < 0,05$, statistische Trends wurden definiert als p-Werte im Alpha-Signifikanzniveau zwischen $0,05 \leq p < 0,1$.

Es wurden parametrische, zweifaktorielle (Zeit, Intervention) messwiederholte Varianzanalysen (rANOVAs) für alle betrachteten kognitiven Domänen berechnet, um die Berechnungsmethoden zu vereinheitlichen. Für die nicht-normalverteilten Daten der Domänen Visuokonstruktion und Aufmerksamkeit wurden zusätzlich Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Tests berechnet, um zu überprüfen, ob größere statistische Abweichungen im Vergleich zur parametrischen rANOVA bestanden.

Die Berechnung der messwiederholten rANOVA ergab erstens einen Zwischengruppenvergleich (zwischen CT und MT; *between subjects factor* „Gruppe“), zweitens einen Vergleich der Gesamtgruppe, sowie der beiden Interventionsgruppen über die Zeit (*within-subjects factor* „Zeit“), und drittens einen Zeiteffekt in Abhängigkeit von der Intervention (*interaction effect* Gruppe x Zeit).

Die Sphärizität war bei dieser rANOVA gegeben, da es nur zwei Untersuchungszeitpunkte gab. Für diese Berechnungen wurden keine Post-Hoc-Tests durchgeführt, da diese bei dem Vergleich zweier Zeitpunkte nicht durchgeführt werden müssen.

Bei den nonparametrischen Testungen wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests Veränderungen der Gesamtgruppe über die Zeit untersucht sowie die Veränderung zwischen Prä- und Posttestung der jeweiligen Interventionsgruppe. Der Mann-Whitney-U-Test diente dem Zwischengruppenvergleich. Dazu wurden zunächst die Differenzen (Δ Prä-Post) der beiden Interventionsgruppen bestimmt und anschließend diese Differenzen zur Berechnung des Zwischengruppeneffektes verwendet.

Zusätzlich wurden Säulendiagramme der kognitiven Domänen Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Visuokonstruktion erstellt, um zu visualisieren, ob es von Prä zu Post jeweils zu einer Verbesserung (Erhöhung der z-Werte) oder zu einer Verschlechterung von Prä nach Post (Verringerung der z-Werte) gekommen ist. Dabei wurden sowohl die Gesamtgruppe als auch die Interventionsgruppen getrennt dargestellt.

2.6.2 Hypothese 2

Die kognitive Fähigkeit sowie die Verbesserung dieser kognitiven Fähigkeiten korreliert positiv mit hochfrequenten (Alpha) und negativ mit niedrigfrequenten Oszillationen (Theta/Deltatheta) des EEG.

Um eine Berechnungsgrundlage für diese Hypothese zu schaffen, wurde zunächst das Delta (Δ), also die absolute Veränderung der Alpha-, Theta- und Deltatheta-*Power* über die Zeit, bestimmt. Eine zweite Voraussetzung war es, relative EEG-Werte zu berechnen, indem die jeweiligen EEG-Rohwerte Deltatheta, Theta und Alpha in Relation zur okzipitalen *Power* gesetzt wurden.

Im Anschluss erfolgte die Berechnung von Pearson-Korrelationen sowohl für den Zeitpunkt Prä, als auch für die Veränderung über die Zeit Δ , zwischen relativen EEG-Werten und den vier verschiedenen kognitiven Domänen.

Auf eine Alpha-Fehler-Korrektur wurde im Sinne einer explorativen wissenschaftlichen Arbeit bei kleiner Stichprobengröße verzichtet.

Zuletzt wurden Punktdiagramme signifikanter Korrelationen erstellt.

2.6.3 Hypothese 3

„Eine Verbesserung der Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit von PD-MCI-Patienten durch kognitives Training oder Bewegungstraining kann durch in bestimmten Hirnregionen auftretende niedrigfrequente EEG-Aktivität bereits in einer präinterventionellen Ruhe-EEG-Aufnahme vorhergesagt werden.“

Ziel dieser Hypothese war es, einen möglichen neurophysiologischen Vorhersagewert (*Statemarker*) zu finden, der mit hoher Wahrscheinlichkeit ein positives Ansprechen eines PD-MCI-Patienten auf kognitives Training bzw. Bewegungstraining vorhersagen kann.

Alle 19 Düsseldorfer Studienpatienten wurden jeweils für die kognitiven Domänen Exekutivfunktionen sowie Aufmerksamkeit separat in Gruppen sowohl für eine Verbesserung der kognitiven Leistung von Prä nach Post (*Responder*), als auch in Gruppen für eine Verschlechterung bzw. keine Veränderung von Prä nach Post (*Nonresponder*) eingeteilt. Hierzu wurden Differenzen der z-Werte zwischen Exekutivfunktionen (Prä–Post) bzw. Aufmerksamkeit (Prä–Post) berechnet. Patienten mit Werten > 0 wurden als *Responder* definiert, jene mit Werten ≤ 0 als *Nonresponder*.

Anschließend wurden für die *Responder* bzw. *Nonresponder* Normalverteilungstests der Deltatheta-Rohwerte aller zehn Hirnregionen Prä mit geöffneten Augen (COG und *Area-under-curve*-Analysemethode (AUC)) berechnet. Außerdem wurden Tests auf Normalverteilung ebenfalls für die z-Werte der Differenzen der Exekutivfunktionen und der Aufmerksamkeit aus der *Responder*- und *Nonresponder*gruppe durchgeführt. Normalverteilung wurde angenommen für $p \geq 0,05$ im Shapiro-Wilk-Test.

Hierauf folgend wurden binär logistische Regressionsanalysen sowohl mit relativen als auch absoluten EEG-Werten durchgeführt, wobei jeweils das Δt der Aufmerksamkeit bzw. das Δt der Exekutivfunktionen als abhängige Variable fungierte. Die Deltathetaaktivitäten der zehn Hirnregionen stellten die unabhängigen Variablen dar. Der Vorteil in der Methode der binär logistischen Regressionsanalyse besteht darin, dass gleichzeitig die *Responder* – und *Nonresponder*gruppe betrachtet werden kann.

2.7 Aktenzeichen des Ethikvotums

Für die TrainParC-Studie liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vom 23.06.2016 mit der Registrierungsnummer 2016034986 vor. Alle Patienten haben schriftlich in die Studie eingewilligt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Von den 19 untersuchten Parkinson-Patienten waren fünf weiblich und 14 männlich. Somit betrug der prozentuale Anteil männlicher Probanden 73,6%, während der weibliche Anteil 26,4% betrug. Im Durchschnitt waren sie zum Zeitpunkt der Untersuchung 62 Jahre alt (Standardfehler SEM 1,38), seit 96,9 Monaten (SEM 9,33) erkrankt und hatten ein Durchschnittsalter von 52 Jahren (SEM 1,93) bei Symptombeginn. Die Patienten hatten im Mittel 14 (SEM 0,66) Bildungsjahre absolviert, der Hoehn & Yahr-Score (Hoehn & Yahr, 1967) zur Einschätzung der Schwere der Erkrankung betrug durchschnittlich 1,71 (SEM 0,14). Fünfzehn Patienten waren verheiratet bzw. in einer Partnerschaft lebend, zwei getrennt bzw. geschieden und zwei verwitwet. Zwölf Patienten lebten in einem Zweipersonenhaushalt, fünf Patienten allein und weitere zwei in einem Mehrpersonenhaushalt.

Der BDI II betrug im Mittel 7,89 (SEM 1,05) und vier Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Prätestung Antidepressiva ein. Der UPDRS III-Score (Fahn, Jankovic & Olanow C. W., 2008) betrug im Durchschnitt 14,63 (SEM 1,51). Der MOCA-Score betrug gemittelt 25,74 (SEM 0,32) und der SCI 2,74 (SD 0,38).

In der folgenden Tabelle 2 werden die deskriptiven Daten aufgeschlüsselt nach der jeweiligen Trainingsform zusammengefasst.

Tabelle 2: Deskriptive Statistik aufgeteilt nach Intervention

	Kognitives Training (n = 10)	Bewegungstraining (n = 9)	p -Wert
Alter in Jahren	62,5 ±1,61	61,44 ±2,4	0,356
Geschlecht			0,089
<i>Männlich (%)</i>	9 (90%)	5 (55,6%)	
<i>Weiblich (%)</i>	1 (10%)	4 (44,4%)	
Bildungsjahre	13,8 ±0,8 (11,00-18,00)	14,22 ±1,12 (10,00- 20,00)	0,760
Familienstand			0,993
<i>Alleinstehend (%)</i>	0	0	
<i>Verheiratet/ in Partnerschaft lebend (%)</i>	8 (80%)	7 (77,8%)	
<i>Geschieden/ getrennt (%)</i>	1 (10%)	1 (11,1%)	
<i>Verwitwet (%)</i>	1 (10%)	1 (11,1%)	
Wohnsituation			0,786
<i>Single-Haushalt (%)</i>	2 (20%)	3 (33,3%)	
<i>Zweipersonenhaushalt (%)</i>	7 (70%)	5 (55,6%)	

	<i>Mehrpersonenhaushalt (%)</i>	1 (10%)	1 (11,1%)	
	<i>Pflegeheim (%)</i>	0	0 (0%)	
Alter zu Symptombeginn in Jahren		51,9 ±3,04	52,11 ±2,51	0,939
Alter zum Diagnosezeitpunkt in Jahren		54,6 ±2,0	53,11 ±2,51	0,646
Dauer der Erkrankung in Monaten		96,5 ±11,93 (48,00-188,00)	97,33 ±15,35 (44,00-163,00)	0,905
Hoehn und Jahr Stadium				0,303
	<i>1 (%)</i>	2 (20%)	5 (55,6%)	
	<i>2 (%)</i>	6 (60%)	4 (44,4%)	
	<i>2.5 (%)</i>	1 (10%)	0	
	<i>3 (%)</i>	1 (10%)	0	
	<i>4 (%)</i>	0	0	
UPDRS-III		16 ±2,17	13,11 ±2,11	0,966
UPDRS-IV		0,00	0,00	1,0
Einnahme von Antidepressiva		3 (30%)	1 (11,1%)	0,497
MoCA (max. 30 Punkte)		25,3 ±0,33	26,22 ±0,55	0,160
SCI – Anzahl beeinträchtigter Domänen (max. 6 Punkte)		3,4 ±0,54	2,00 ±0,44	0,065
BDI-II (max. 63 Punkte)		9,4 ±1,56	6,22 ±1,23	0,134
PD-MCI Subtyp				
	<i>Single-domain PD-MCI (%)</i>	0	0	
	<i>Multi-domain PD-MCI (%)</i>	10 (100%)	9 (100%)	
Physiotherapie vor Studienbeginn		8 (80%)	7 (77,8%)	0,906
Kognitives Training vor Studienbeginn		1 (10%)	1 (11,1%)	0,937
Selbst berichtetes Aktivitätslevel				
	<i>Gar nicht aktiv</i>	0	0	
	<i>Etwas aktiv</i>	0	1 (11,1%)	
	<i>Moderat aktiv</i>	7 (70%)	6 (66,7%)	
	<i>Sehr aktiv</i>	3 (30%)	2 (22,2%)	

Deskriptive Statistik der einzelnen Interventionsgruppen. Dargestellt sind jeweils Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. Median und Spannweite der Absolutwerte bzw. prozentualer Anteil (jeweils in Klammern). P-Werte <0,05 zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen an. (Trenado, Trauberg, Elben et al., 2023)

3.2 Hypothese 1

Die erste Hypothese lautete „Kognitives Training (CT) und Bewegungstraining (MT) verbessern die kognitiven Fähigkeiten von Parkinson-Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen“. Im Folgenden Absatz werden die Ergebnisse dargestellt, die sich bei der Überprüfung dieser Hypothese ergaben.

3.2.1 Messwiederholte Varianzanalyse (rANOVA)

Die zweifaktorielle, messwiederholte ANOVA wurde für alle vier betrachteten

kognitiven Domänen durchgeführt, auch wenn für die Domänen Visuokonstruktion und Aufmerksamkeit keine Normalverteilung unter Betrachtung des Shapiro-Wilk-Tests vorlag.

3.2.1.1 Exekutivfunktionen

Die rANOVA ergab für die Exekutivfunktionen eine signifikante und positive Veränderung der Performance der Gesamtgruppe der PD-MCI-Patienten über die Zeit, jedoch keinen signifikanten Zwischengruppeneffekt. Der Haupteffekt der Untersuchung, dargestellt im Test der Innersubjekteffekte, ergab $F(1, 18) = 7,188$; $p = 0,016$ und partielles $\eta^2 = 0,297$. Es zeigte sich kein signifikanter Zwischengruppeneffekt, also keine signifikante Veränderung bezogen auf die Intervention CT oder MT ($F(1, 18) = 0,318$, $p = 0,58$ und partielles $\eta^2 = 0,018$). Ebenso ergab sich keine signifikante Interaktion von Prä zu Post unter Betrachtung beider Einflussvariablen Zeit*Intervention ($F(1, 18) = 0,014$, $p = 0,906$, partielles $\eta^2 = 1,09$). Das bedeutet, dass jedwedes Training, also kognitives Training oder Bewegungstraining bei den PD-MCI-Patienten einen signifikanten Einfluss auf die Exekutivfunktionen nehmen könnte. Dass eine signifikant positive Entwicklung besteht, kann man anhand der Steigerung der Mittelwerte von Prä zu Post erkennen. (s. Tabelle 3 und Abb. 7)

Tabelle 3: Deskriptive Statistik Exekutivfunktionen Prä, Post

	Intervention	Mittelwert	Standardfehler	N
Exekutivfunktionen Prä	CT	0,709	0,521	10
	MT	1,351	1,099	9
	Gesamt	1,014	0,576	19
Exekutivfunktionen Post	CT	1,992	0,701	10
	MT	2,756	1,372	9
	Gesamt	2,354	0,731	19

Mittelwerte und Standardfehler der z-Werte der Exekutivfunktionen Prä und Post, eingeteilt in CT, MT und Gesamtgruppe. CT = kognitives Training; MT = Bewegungstraining

Die Steigerung der z-Werte über die Zeit wird in den zwei folgenden Säulendiagrammen getrennt nach Interventionsgruppen und für die Gesamtgruppe dargestellt (s. Abb. 6 und 7).

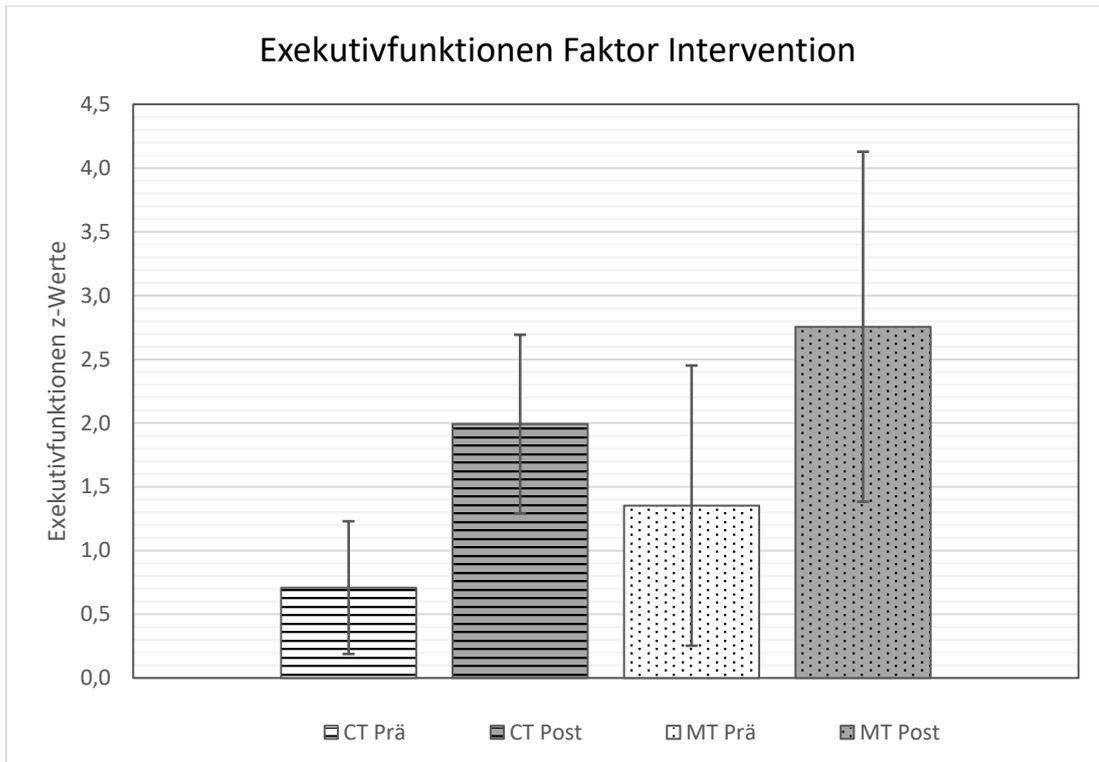


Abb.6: Säulendiagramm Exekutivfunktionen aufgeteilt nach Intervention

Zu sehen ist ein Balkendiagramm, das die Veränderung der gemittelten z-Werte der Exekutivfunktionen von Prä nach Post darstellt. Die Fehlerbalken stellen Standardfehler dar. Keine signifikanten Zwischengruppeneffekte. CT = Kognitives Training; MT = Bewegungstraining.

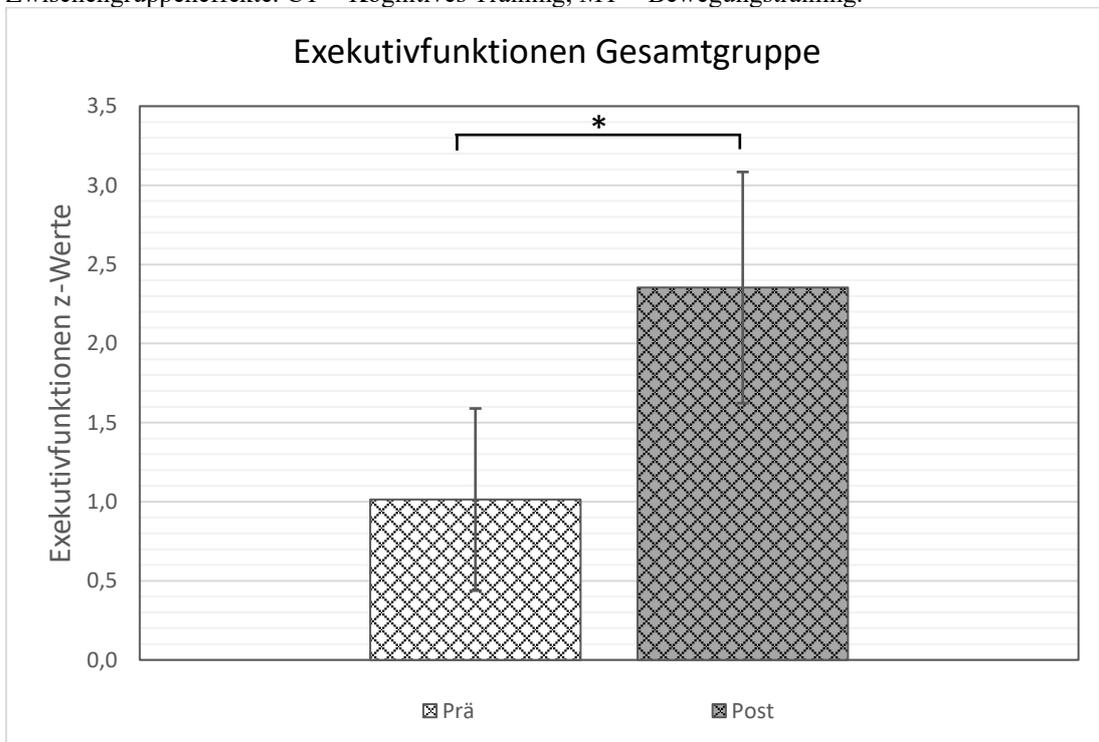


Abb.7: Säulendiagramm Exekutivfunktionen Gesamtgruppe

Zu sehen ist ein Balkendiagramm, das die Veränderung der gemittelten z-Werte der Exekutivfunktionen in der Gesamtgruppe von Prä nach Post darstellt. Die Fehlerbalken stellen Standardfehler dar. Das * bedeutet eine signifikante Veränderung über die Zeit (gemessen am Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$)

3.2.1.2 Aufmerksamkeit

Die rANOVA ergab für die betrachtete kognitive Domäne Aufmerksamkeit einen statistischen Trend für eine positive Veränderung der Performance der PD-MCI-Patienten über die Zeit, jedoch keinen signifikanten Zwischengruppeneffekt, der CT und MT signifikant voneinander unterscheidet. Visualisiert wird die Veränderung durch Abbildung 8 und 9. Beim Test der Innersubjekteffekte ergab sich der oben genannte statistische Trend $F(1,18) = 3,328$, $p = 0,086$, partielles $\eta^2 = 0,164$. Der Zwischengruppeneffekt war nicht signifikant ($F(1,18) = 0,635$, $p = 0,437$, partielles $\eta^2 = 0,036$). Ein Test auf Interaktionseffekte ergab ebenfalls kein signifikantes Ergebnis ($F(1,18) = 0,913$, $p = 0,353$, partielles $\eta^2 = 0,051$).

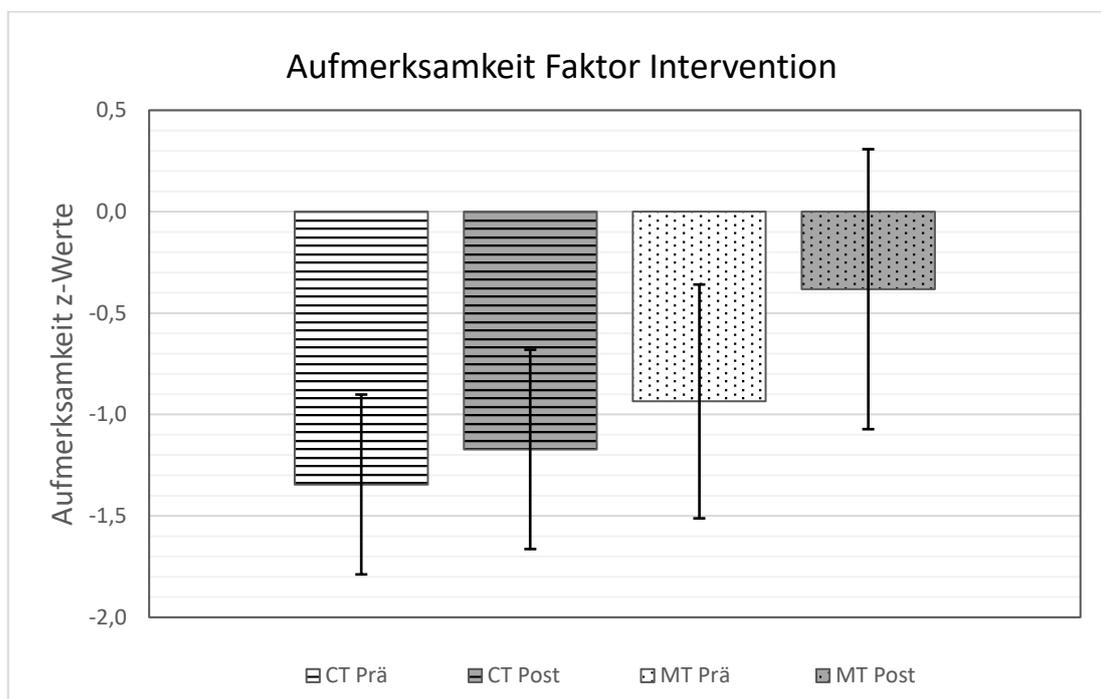


Abb.8: Säulendiagramm Aufmerksamkeit aufgeteilt nach Intervention

Zu sehen ist ein Säulendiagramm, das die Veränderung der gemittelten z-Werte der Aufmerksamkeit von Prä zu Post darstellt. Die Fehlerbalken stellen Standardfehler dar. Keine signifikanten Zwischengruppeneffekte. CT = Kognitives Training; MT = Bewegungstraining.

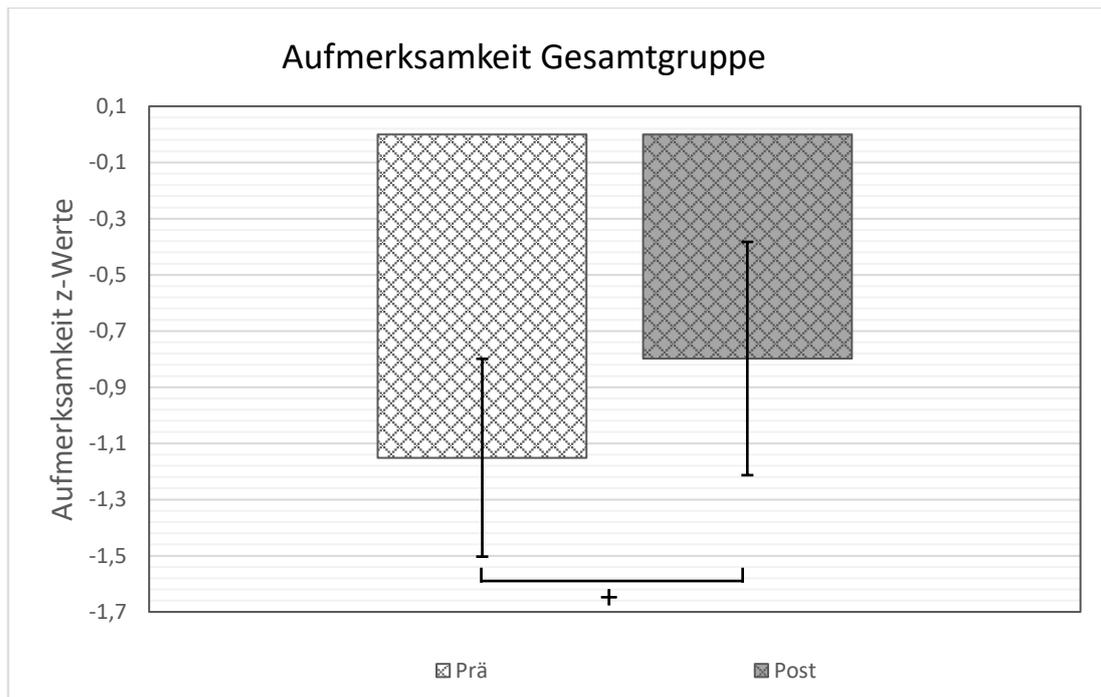


Abb.9: Säulendiagramm Aufmerksamkeit Gesamtgruppe

Zu sehen ist ein Säulendiagramm, das die Aufmerksamkeit der Gesamtgruppe zum Zeitpunkt Prä und Post darstellt. Die Fehlerbalken stellen Standardfehler dar. Das + kennzeichnet einen statistischen Trend (α -Signifikanzniveau zwischen $0,05 \leq p < 0,1$)

Folgende Tabelle (Tabelle 4) stellt die deskriptive Statistik sowohl der einzelnen Interventionsgruppen CT und MT, als auch der gesamten Versuchsgruppe prä- und postinterventionell dar. Die Zahlen bestätigen die positive Entwicklung der Werte, also die Tendenz zur Verbesserung der Aufmerksamkeit.

Tabelle 4: Deskriptive Statistik Aufmerksamkeit Prä, Post

	Intervention	Mittelwert	Standardfehler	N
Aufmerksamkeit Prä	CT	-1,345	0,443	10
	MT	-0,936	0,576	9
	Gesamt	-1,151	0,352	19
Aufmerksamkeit Post	CT	-1,172	0,491	10
	MT	-0,382	0,69	9
	Gesamt	-0,798	0,415	19

Mittelwerte und Standardfehler der z-Werte der Aufmerksamkeit Prä und Post, eingeteilt in CT, MT und Gesamtgruppe. CT = Kognitives Training; MT = Bewegungstraining.

3.2.1.3 Gedächtnis

Bei Berechnungen mit den Werten der kognitiven Domäne Gedächtnis ergaben sich weder zwischen den Gruppen noch über die Zeit oder in der Interaktion signifikante Effekte.

Der Test der Innersubjekteffekte ergab $F(1,18) = 0,037$, $p = 0,851$ und partielles $\eta^2 = 0,164$. Der Test der Zwischensubjekteffekte ergab $F(1,18) = 1,941$, $p = 0,182$ und

partielles $\eta^2 = 0,102$. Der Interaktionseffekt Zeit*Intervention konnte mit $F(1,18) = 0,062$, $p = 0,806$ und partielles $\eta^2 = 0,004$ berechnet werden. Eine Visualisierung der Gedächtnisleistung der PD-MCI-Patienten zeigen Abbildung 10 und 11. Dabei ist auffällig, dass es in der Gruppe MT und in der Gesamtgruppe zu einer Abnahme der Gedächtnisleistung gekommen ist. Diese Entwicklung ist jedoch nicht signifikant. Als Referenz zu diesem Säulendiagramm wird aus diesem Grund an dieser Stelle auch die deskriptive Statistik mitaufgeführt (Tabelle 5).

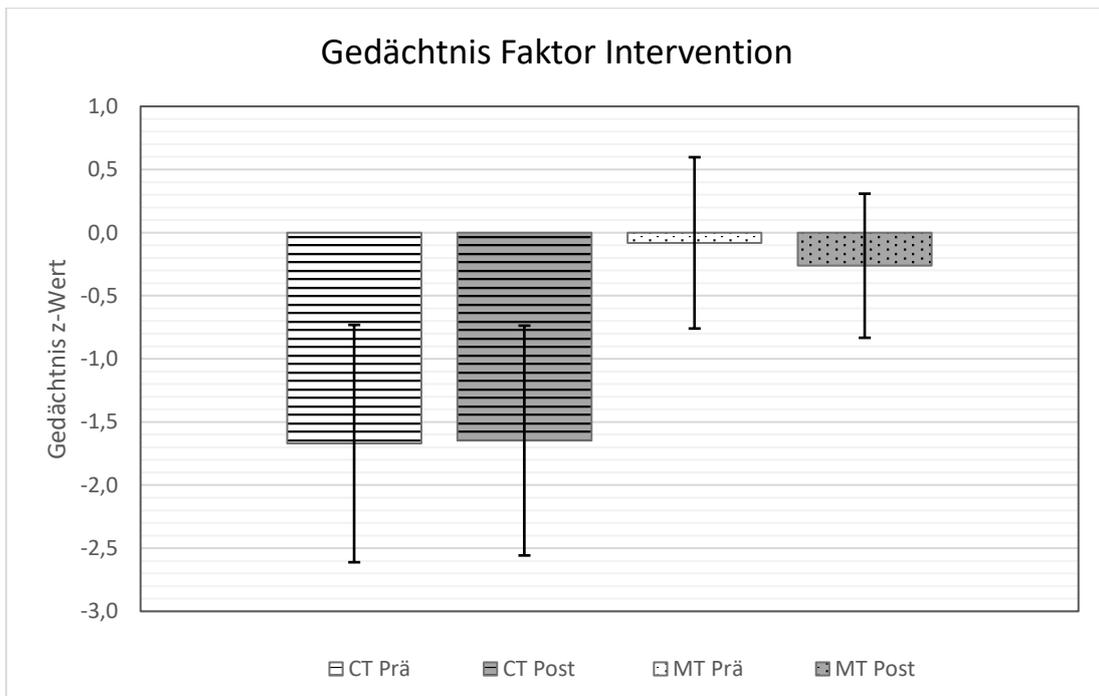


Abb.10: Säulendiagramm Gedächtnis aufgeteilt nach Intervention

Zu sehen ist ein Säulendiagramm, das die Veränderung der gemittelten z-Werte des Gedächtnisses der Probanden von Prä zu Post darstellt. Die Fehlerbalken stellen Standardfehler dar. Keine signifikanten Zwischengruppeneffekte. CT = Kognitives Training; MT = Bewegungstraining.

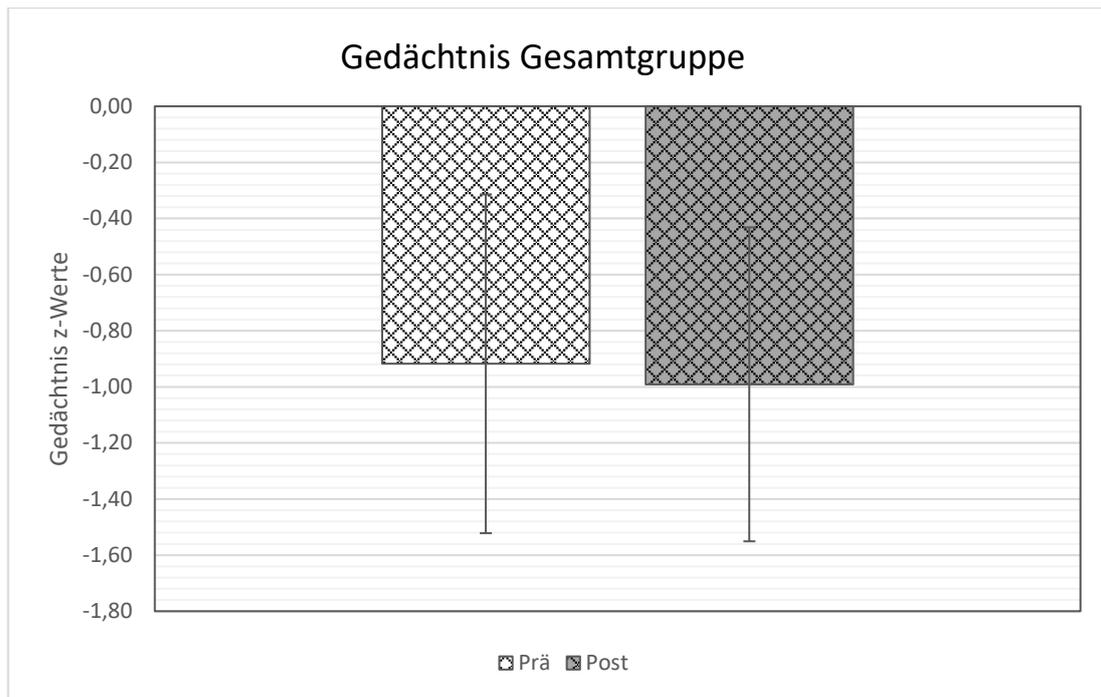


Abb.11: Säulendiagramm Gedächtnis Gesamtgruppe

Zu sehen ist ein Säulendiagramm, das die Veränderung der gemittelten z-Werte des Gedächtnisses der Gesamtgruppe von Prä zu Post darstellt. Die Fehlerbalken stellen Standardfehler dar. Kein signifikanter Innersubjekteffekt..

Tabelle 5: Deskriptive Statistik Gedächtnis Prä, Post

	Intervention	Mittelwert	Standardfehler	N
Gedächtnis Prä	CT	-1,671	0,94	10
	MT	-0,081	0,679	9
	Gesamt	-0,918	0,603	19
Gedächtnis Post	CT	-1,647	0,91	10
	MT	-0,262	0,571	9
	Gesamt	-0,991	0,56	19

Mittelwerte und Standardfehler der z-Werte der Gedächtnisleistung Prä und Post, eingeteilt in CT, MT und Gesamtgruppe; CT = Kognitives Training; MT = Bewegungstraining

3.2.1.4 Visuokonstruktion

Bei den Berechnungen zur kognitiven Domäne Visuokonstruktion der PD-MCI-Patienten ergaben sich keine signifikant hervorzuhebenden Innersubjekt-, Zwischengruppen- oder Interaktionseffekte. Der Test der Innersubjekteffekte, um die Veränderung der Visuokonstruktion der Gesamtgruppe über die Zeit zu berechnen, ergab $F(1,18) = 2,017$, $p = 0,174$, partielles $\eta^2 = 0,106$. Der Zwischengruppeneffekt ließ sich mit $F(1,18) = 0,193$, $p = 0,666$, partielles $\eta^2 = 0,011$ beschreiben. Interaktionseffekte Zeit*Intervention wurden nicht signifikant ($F(1,18) = 0,736$, $p = 0,403$, partielles $\eta^2 = 0,041$). Im Folgenden sind die gemittelten Werte der Testergebnisse für Visuokonstruktion von Prä nach Post visualisiert. (s. Abb. 12 und 13) Tabelle 6 zeigt die deskriptive Statistik der Visuokonstruktion aufgeteilt nach

Untersuchungszeitpunkt und Intervention.

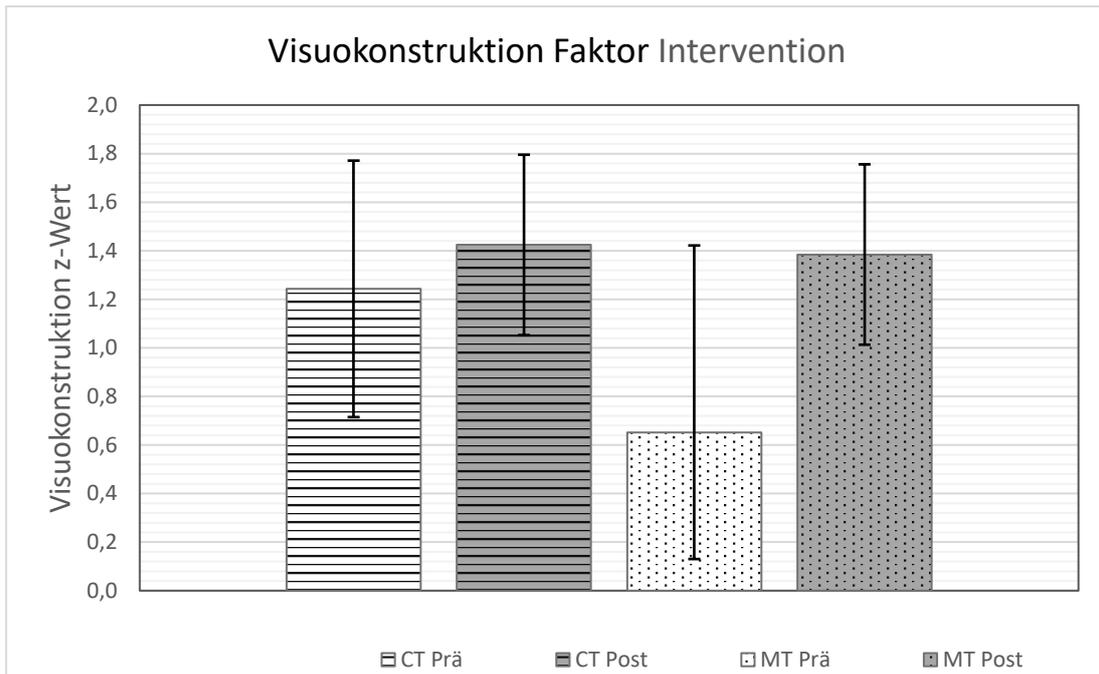


Abb.12: Säulendiagramm Visuokonstruktion aufgeteilt nach Intervention

Säulendiagramm des kognitiven Parameters Visuokonstruktion von Prä- zu Postinterventionszeitpunkt. Die Fehlerbalken stellen Standardfehler dar. Kein signifikanter Zwischengruppeneffekt. CT = Kognitives Training; MT = Bewegungstraining

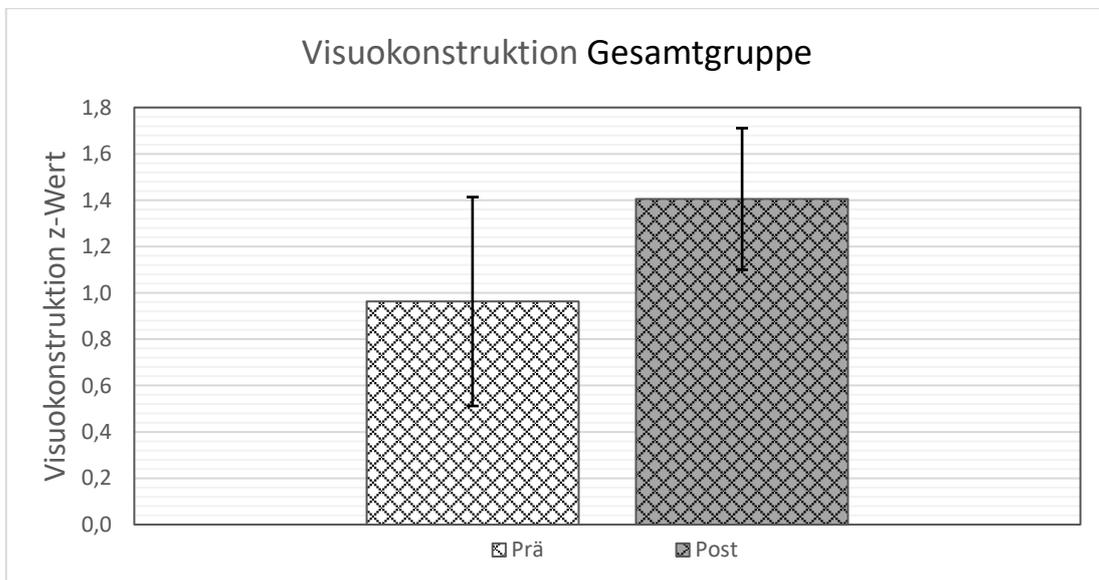


Abb.13: Säulendiagramm Visuokonstruktion Gesamtgruppe

Säulendiagramm der Visuokonstruktion Gesamtgruppe von Prä- zu Postinterventionszeitpunkt. Die Fehlerbalken stellen Standardfehler dar. Kein signifikanter Innersubjekteffekt.

Tabelle 6: Deskriptive Statistik Visuokonstruktion Prä, Post

	Intervention	Mittelwert	Standardfehler	N
Visuokonstruktion Prä	CT	1,243	0,528	10
	MT	0,651	0,771	9
	Gesamt	0,963	0,451	19
Visuokonstruktion Post	CT	1,424	0,371	10
	MT	1,384	0,521	9
	Gesamt	1,405	0,305	19

Mittelwerte und Standardfehler der z-Werte der Visuokonstruktion Prä und Post, eingeteilt in CT, MT und Gesamtgruppe. CT = Kognitives Training; MT = Bewegungstraining

3.2.2 Nonparametrische Mann-Whitney-U-Testung und Wilcoxon-Testung

Da die kognitiven Parameter Visuokonstruktion und Aufmerksamkeit im Shapiro-Wilk-Test signifikant geworden sind, sollten für diese beiden kognitiven Domänen im Vergleich die nonparametrischen Wilcoxon- und Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt werden.

Wilcoxon-Tests als nonparametrische Testungen zweier abhängiger Stichproben wurden durchgeführt, um den Innersubjekteffekt „Zeit“ der beiden Interventionsgruppen CT und MT sowie der Gesamtgruppe abzubilden.

Für die kognitive Funktion Aufmerksamkeit gab es weder einen signifikanten Effekt zwischen Prä CT und Post CT ($z = -0,652$, $p = 0,515$) noch zwischen Prä MT und Post MT ($z = -1,362$, $p = 0,173$). Auch die Gesamtgruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied über die Zeit ($z = -1,546$, $p = 0,122$). Bei der Verwendung der parametrischen messwiederholten ANOVA hatte sich wie oben im Text beschrieben hingegen ein statistischer Trend gezeigt ($p = 0,086$). Im Bereich der Visuokonstruktion ergab der Wilcoxon-Test ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse bei Betrachtung der CT-Gruppe ($z = -0,255$, $p = 0,799$), der MT-Gruppe ($z = -1,126$, $p = 0,26$) und der Gesamtgruppe ($z = -0,886$, $p = 0,376$).

Mann-Whitney-U-Tests wurden durchgeführt, um zwei unabhängige Stichproben, genauer die Veränderung der kognitiven Performance im direkten Vergleich der zwei Gruppen CT und MT über die Zeit nonparametrisch als Äquivalent zum Zwischensubjekteffekt der rANOVA zu berechnen. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied der Veränderung der kognitiven Leistung im Bereich Aufmerksamkeit zwischen den beiden Interventionsgruppen CT und MT ($U = 34,5$, $z = -0,858$, $p = 0,391$). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Zwischensubjekteffekt im Bereich Visuokonstruktion ($U = 38,0$, $z = -0,572$, $p = 0,567$).

Da sich in keiner der vier betrachteten kognitiven Domänen ein signifikanter Zwischengruppeneffekt zeigte, wurden für die weiteren Rechenschritte beide Interventionsgruppen, also sowohl kognitives Training als auch Bewegungstraining zusammengefasst als eine Gruppe betrachtet, um die statistische *Power* zu erhöhen und Zusammenhänge zu den elektrophysiologischen Eigenschaften der Patienten

besser detektieren zu können.

3.3 Hypothese 2

Die zweite Hypothese lautet „Die kognitive Fähigkeit sowie die Verbesserung dieser kognitiven Fähigkeiten korreliert positiv mit hochfrequenten (Alpha) und negativ mit niedrigfrequenten Oszillationen (Theta/Deltatheta) des EEG“.

3.3.1 EEG-Diagramme

3.3.1.1 Absolute EEG-Werte

Im Folgenden wird die durchschnittliche *Power* der EEGs der 19 PD-MCI-Patienten prä- und postinterventionell in sieben verschiedenen *Powerspektren*, die jeweils eine Hirnregion abbilden, dargestellt. Es werden die *Powerspektren* der sieben Hirnregionen dargestellt, bei denen es signifikante Veränderungen von Prä zu Post gab. Die übrigen drei Abbildungen befinden sich im Anhang (s. Abb. 41-43). Auffällig ist, dass die *Power* abgesehen von den temporal rechten Ableitungselektroden mit nur wenigen Ausnahmen über das gesamte Spektrum, jedoch hauptsächlich im Bereich Deltatheta (2-7Hz), Theta (4-8Hz) und Alpha (8-13Hz) über die Zeit gesunken ist. Ein signifikantes Absinken der *Power* des Deltathetafrequenzbereiches konnte in den Hirnregionen CL, CR, und FL gezeigt werden. Einen statistischen Trend gab es für TL (siehe Abb. 14-20). Signifikant abgesunken ist die Theta-*Power* in der Hirnregion CR. Einen statistischen Trend zur Verringerung der Theta-Aktivität konnte man in CL und FL finden. Ein signifikantes Absinken der *Power* des Alphafrequenzbereiches ergab sich in den Hirnregionen CL, FL und PL, ein statistischer Trend in CR, PR und TL. Alle übrigen Hirnregionen zeigten keine signifikanten EEG-Veränderungen.

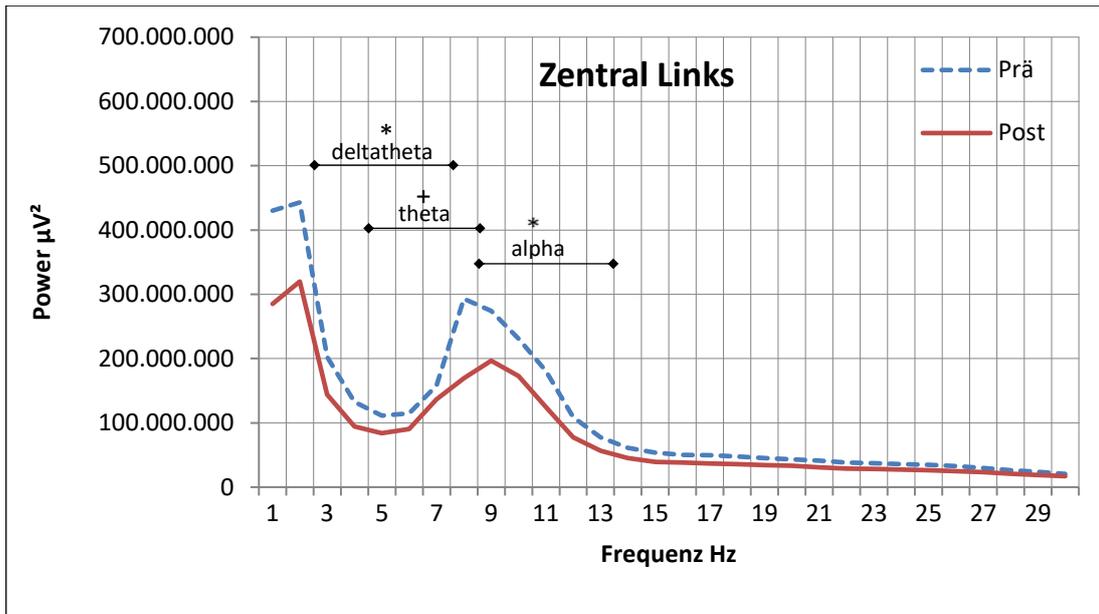


Abb.14: Absolute EEG-Power in CL

Dargestellt ist das Powerspektrum im Bereich von 0-30Hz von Prä zu Post in CL (zentral links). Der Wilcoxon-Test ergab für die Veränderung der Deltatheta-Power ein signifikantes Ergebnis ($z = -2,173$; $p = 0,030$). Für Theta zeigte der Wilcoxon-Test einen statistischen Trend des Absinkens ($z = -1,891$; $p = 0,059$). Ein gepaarter t-Test zeigte eine signifikante Alpha-Verringerung ($t(18) = 2,617$, $p = 0,017$). Symbolerklärung: *signifikanter Wert mit $p < 0,05$; +statistischer Trend mit $0,05 \leq p \leq 0,1$,

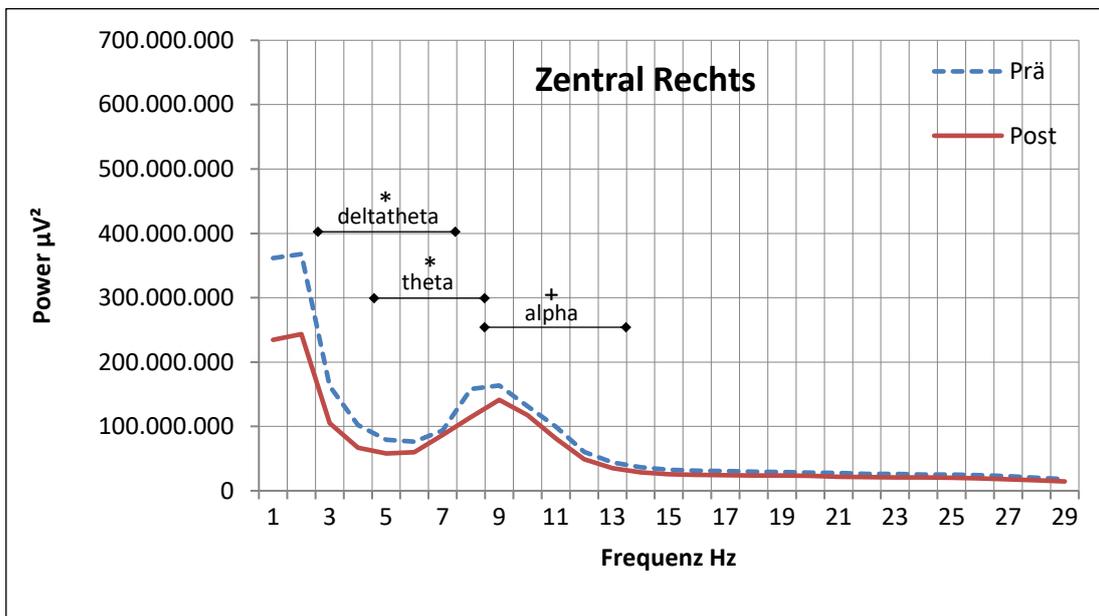


Abb.15: Absolute EEG-Power in CR

Dargestellt ist das Powerspektrum im Bereich von 0-30Hz von Prä zu Post in CR (zentral rechts). Der Wilcoxon-Test ergab für die Verringerung der Deltatheta-Power ein signifikantes Ergebnis ($z = -2,173$; $p = 0,013$). Ein signifikantes Absinken wurde ebenfalls durch diese nonparametrische Testung im Thetafrequenzbereich berechnet ($z = -1,972$; $p = 0,049$). Ein gepaarter t-Test zeigte einen statistischen Trend für eine Alpha-Verringerung ($t(18) = 1,762$, $p = 0,095$). Symbolerklärung: *signifikanter Wert mit $p < 0,05$; +statistischer Trend mit $0,05 \leq p \leq 0,1$

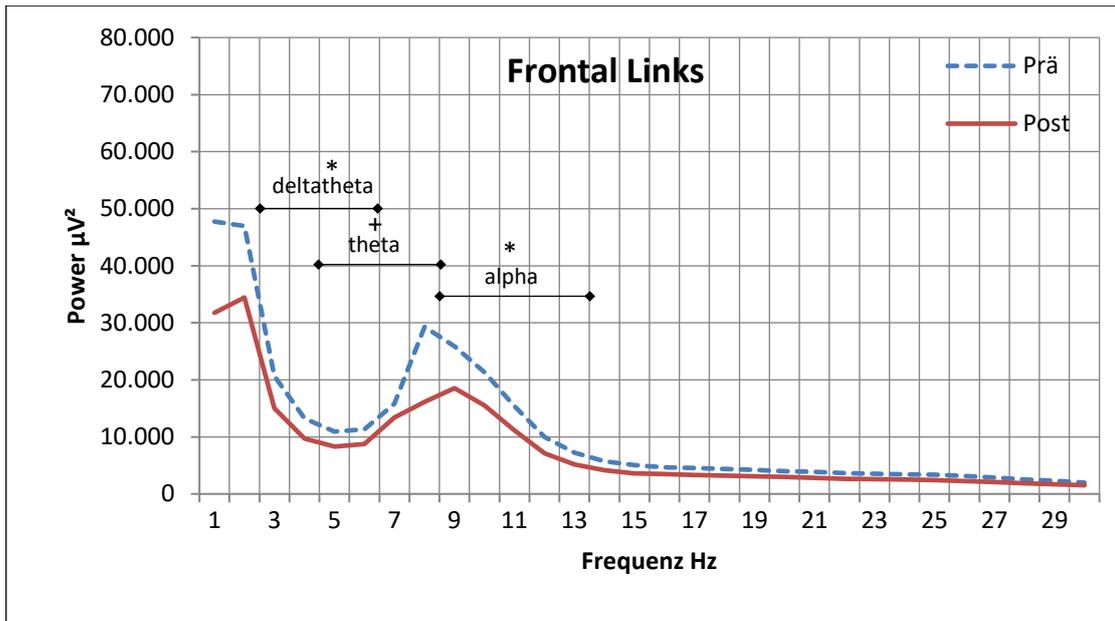


Abb.16: Absolute EEG-Power in FL

Dargestellt ist das Powerspektrum im Bereich von 0-30Hz von Prä zu Post in FL (frontal links). Der Wilcoxon-Test ergab für die Verringerung der Deltatheta-Power ein signifikantes Ergebnis ($z = -1,972$; $p = 0,049$). Ein weiterer Wilcoxon-Test ergab für Theta einen Trend ($z = -1,771$; $p = 0,077$). Ein gepaarter t-Test zeigte eine signifikante Alpha-Verringerung ($t(18) = 2,188$, $p = 0,042$). Symbolerklärung: *signifikanter Wert mit $p < 0,05$; +statistischer Trend mit $0,05 \leq p \leq 0,1$

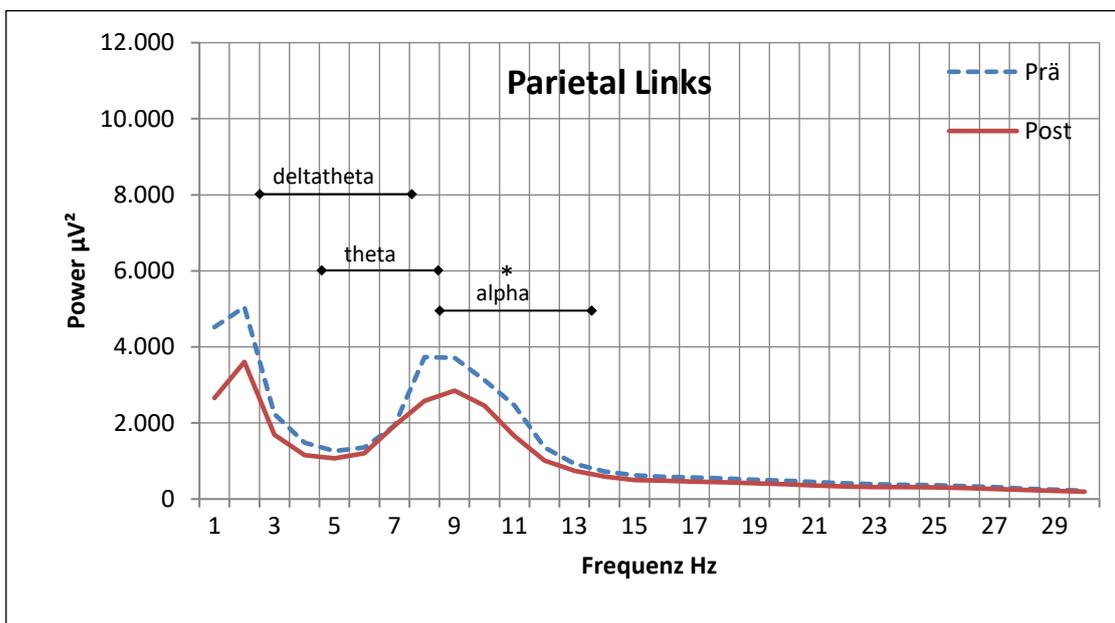


Abb.17: Absolute EEG-Power in PL

Dargestellt ist das Powerspektrum im Bereich von 0-30Hz von Prä zu Post in PL (parietal links). Der Wilcoxon-Test ergab für die Veränderung der Deltatheta-Power kein signifikantes Ergebnis. ($z = 1,610$; $p = 0,107$), ebenso nicht für den Thetafrequenzbereich ($z = -1,248$; $p = 0,212$). Ein gepaarter t-Test zeigte hingegen eine signifikante Alpha-Verringerung ($t(18) = 2,127$, $p = 0,048$). Symbolerklärung: *signifikanter Wert mit $p < 0,05$

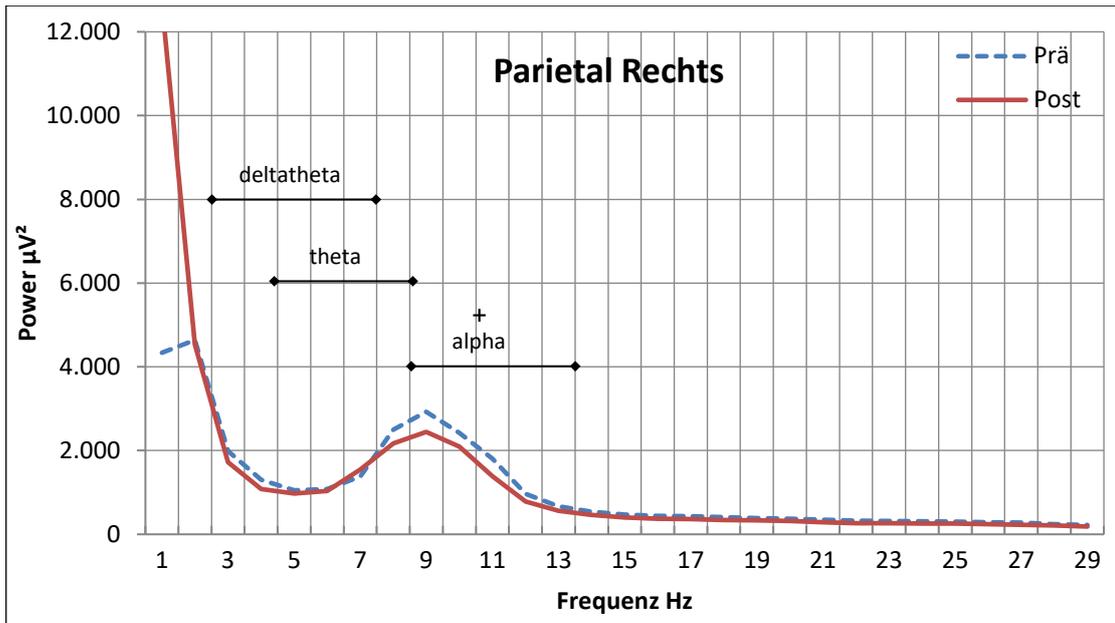


Abb.18: Absolute EEG-Power in PR

Dargestellt ist das Powerspektrum im Bereich von 0-30Hz von Prä zu Post in PR (parietal rechts). Der Wilcoxon-Test ergab für die Veränderung der Deltatheta-Power kein signifikantes Ergebnis. ($z=-0,402$; $p=0,687$), ebenso nicht für den Thetafrequenzbereich ($z=-0,765$; $p=0,445$). Ein weiterer Wilcoxon-Test zeigte einen statistischen Trend für eine Alpha-Verringerung ($z=-1,650$; $p=0,099$). Symbolerklärung: +statistischer Trend mit $0,05 \leq p \leq 0,1$

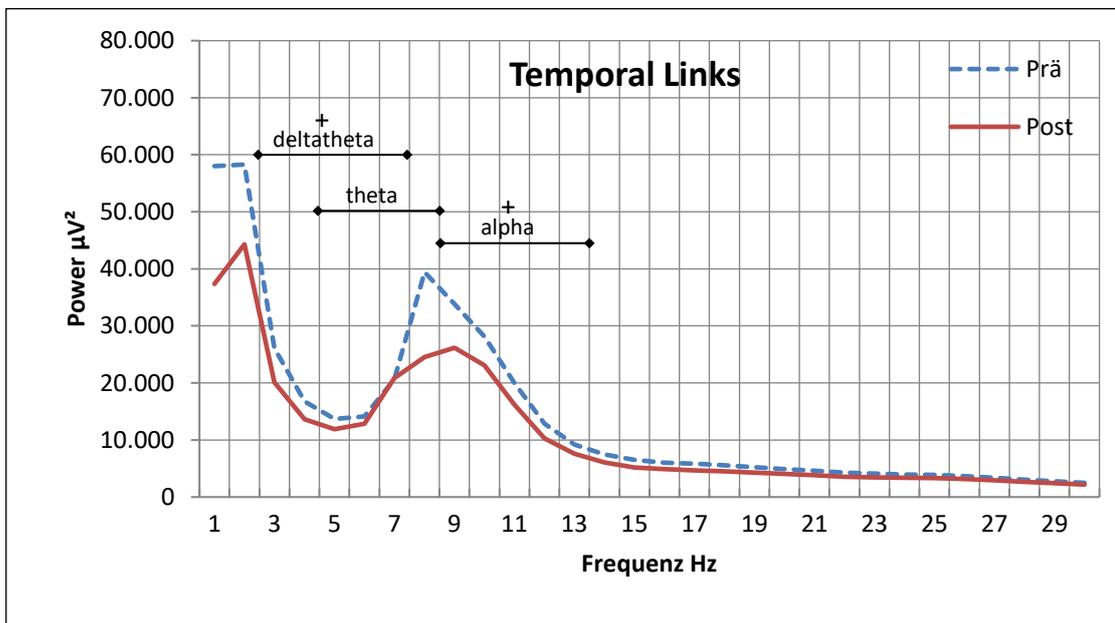


Abb.19: Absolute EEG-Power in TL

Dargestellt ist das Powerspektrum im Bereich von 0-30Hz von Prä zu Post in TL (temporal links). Der Wilcoxon-Test ergab für die Veränderung der Deltatheta-Power einen statistischen Trend. ($z=-1,891$; $p=0,059$), jedoch nicht für den Thetafrequenzbereich ($z=-1,408$; $p=0,159$). Ein weiterer Wilcoxon-Test zeigte einen statistischen Trend für eine Alpha-Verringerung ($z=-1,650$; $p=0,099$). Symbolerklärung: +statistischer Trend mit $0,05 \leq p \leq 0,1$

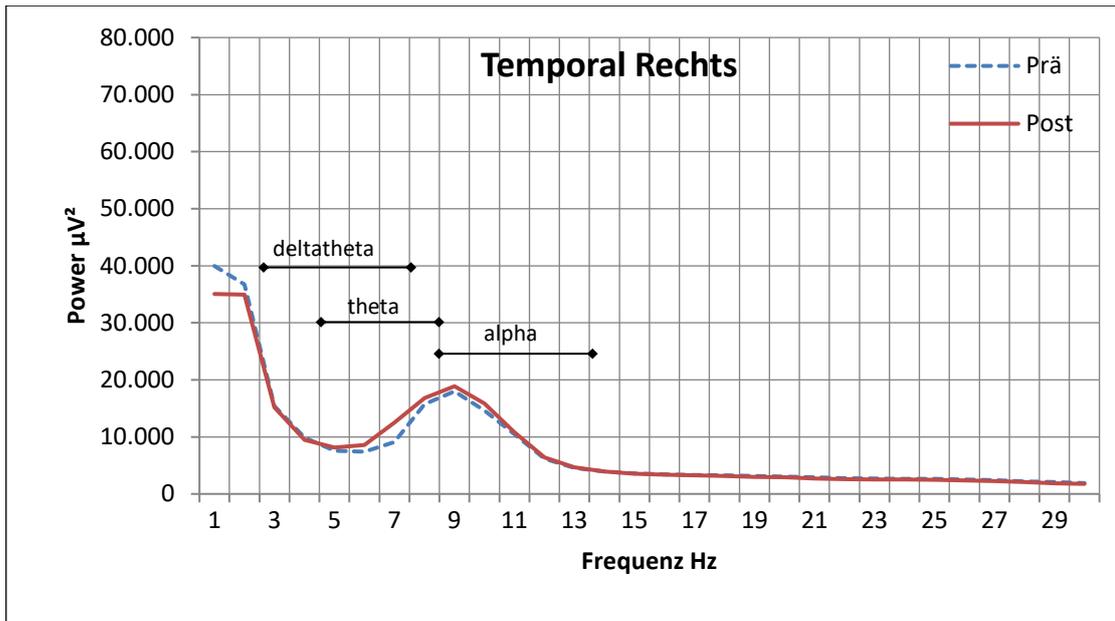


Abb.20: Absolute EEG-Power in TR

Dargestellt ist das Powerspektrum im Bereich von 0-30Hz von Prä zu Post in TR (temporal rechts). Der Wilcoxon-Test ergab für die Veränderung der Deltatheta-Power kein signifikantes Ergebnis ($z=-0,724$; $p=0,469$), ebenso nicht für den Thetafrequenzbereich ($z=-1,006$; $p=0,314$). Ein gepaarter t-Test zeigte keine signifikanten Veränderungen im Alpha-Bereich ($t(18)=-0,617$; $p=0,545$).

3.3.1.2 Relative EEG-Werte

Aufgrund der Beobachtung, dass die absolute EEG-Power der PD-MCI-Patienten mehrheitlich von der Prä- zur Posttestung gesunken ist, wurden zusätzlich relative EEG-Werte berechnet, um auszuschließen, dass ein Artefakt in der Frequenzanalyse ursächlich für das Absinken der globalen EEG-Power sein könnte. Hierfür wurden die absoluten EEG-Werte der acht verschiedenen Hirnregionen CL, CR, FL, FR, PL, PR sowie TL und TR in Relation zur okzipitalen Power der ipsilateralen Hemisphäre gesetzt. Dabei ergab die Inferenzstatistik lediglich für das Deltathetafrequenzband ein signifikantes Absinken in CR sowie einen statistischen Trend dafür in PL. Auffällig ist hier, dass sich die relative EEG-Power von Prä zu Post in TR rein deskriptiv erhöht hat. Es konnten jedoch keine signifikanten Erhöhungen der EEG-Power in dieser Hirnregion gefunden werden. Die sonstige Morphologie der Powerspektren ist im Vergleich zu den Absolutwerten ähnlich.

In den folgenden Abbildungen (s. Abb.21-27) sind die Powerspektren der relativen EEG-Werte der einzelnen Hirnregionen während der Prä- und Posttestung dargestellt. Es werden im Ergebnisteil wiederum nur jene demonstriert, die entweder signifikante Veränderungen gezeigt haben oder deren Korrelationen mit den neuropsychologischen Daten statistisch relevante Ergebnisse geliefert haben. Das übrige Diagramm wird im Anhang berichtet (s. Abb. 43).

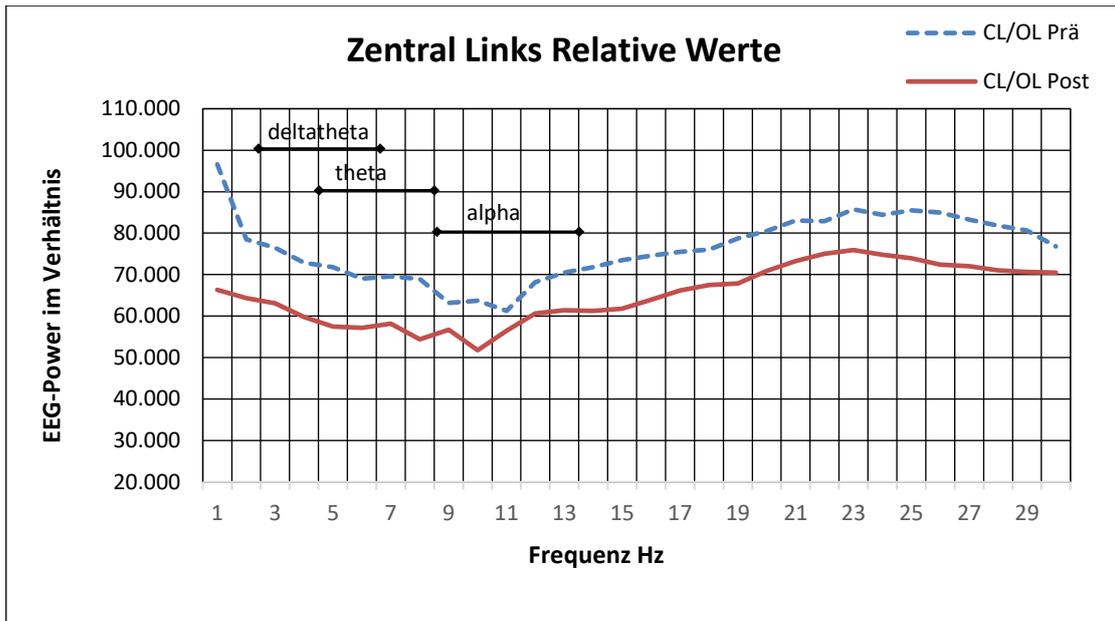


Abb.21: Relative EEG-Power in CL

Dargestellt ist die Entwicklung der relativen EEG-Power im Bereich von 0-30Hz von Prä zu Post in CL. Ein gepaarter t-Test ergab für die Veränderung der Deltatheta-Power kein signifikantes Ergebnis ($t(18)=1,566$; $p=0,135$), ebenso nicht für den Thetafrequenzbereich ($t(18)=1,320$; $p=0,203$). Ein Wilcoxon-Test zeigte keine signifikanten Veränderungen im Alpha-Bereich ($z=-1,61$; $p=0,107$). CL = zentral links, OL = okzipital links

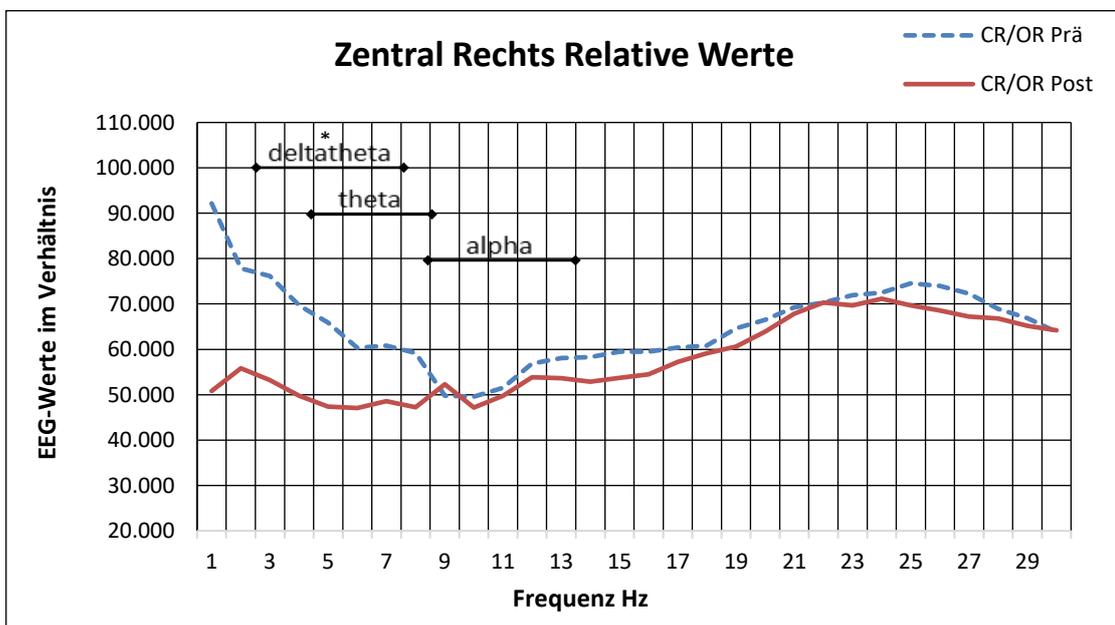


Abb.22: Relative EEG-Power in CR

Dargestellt ist die Entwicklung der relativen EEG-Power im Bereich von 0-30Hz von Prä zu Post in CR. Der Wilcoxon-Test ergab ein signifikantes Absinken von Deltatheta ($z=-1,972$; $p=0,049$). Thetaoszillationen zeigten keine signifikanten Veränderungen von Prä zu Post ($z=-1,569$; $p=0,117$), ebenso wenig die Alphaoszillationen ($z=-1,207$; $p=0,227$). CR = zentral rechts, OR = okzipital rechts
 Symbolerklärung: *signifikanter Wert mit $p < 0,05$

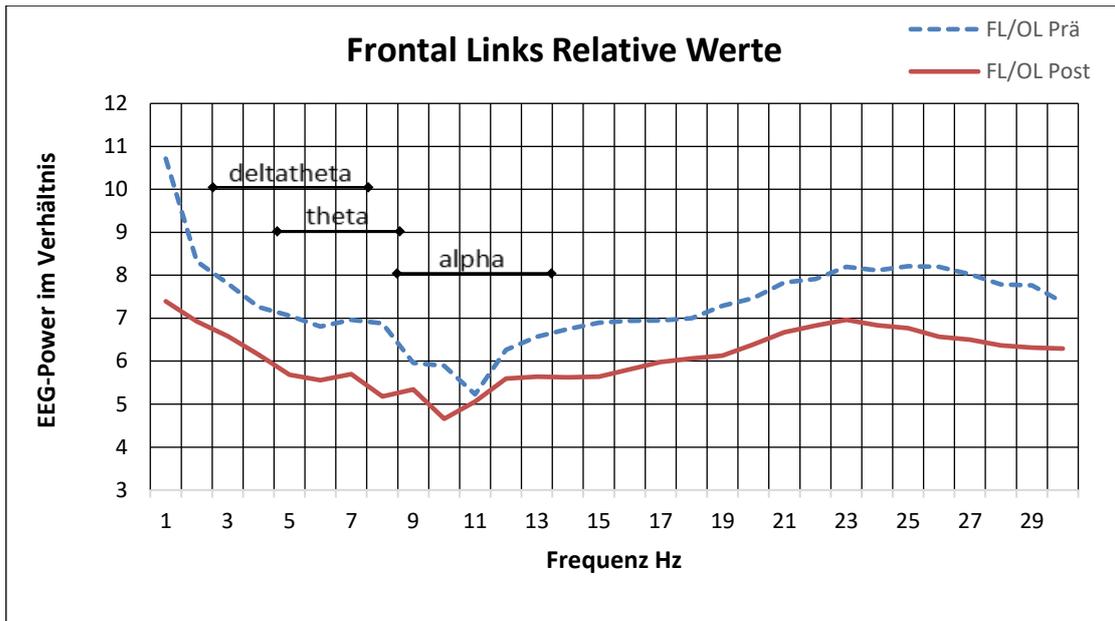


Abb.23: Relative EEG-Power in FL

Dargestellt ist die Entwicklung der relativen EEG-Power im Bereich von 0-30Hz von Prä zu Post in FL. Der Wilcoxon-Test zeigte im Deltathetafrequenzband keine signifikante Veränderung ($z=-1,288$; $p=0,198$), ebenso wenig in den Thetafrequenzen ($z=-1,248$; $p=0,212$) und in Alpha ($z=-1,087$; $p=0,277$). FL = frontal links, OL = okzipital links

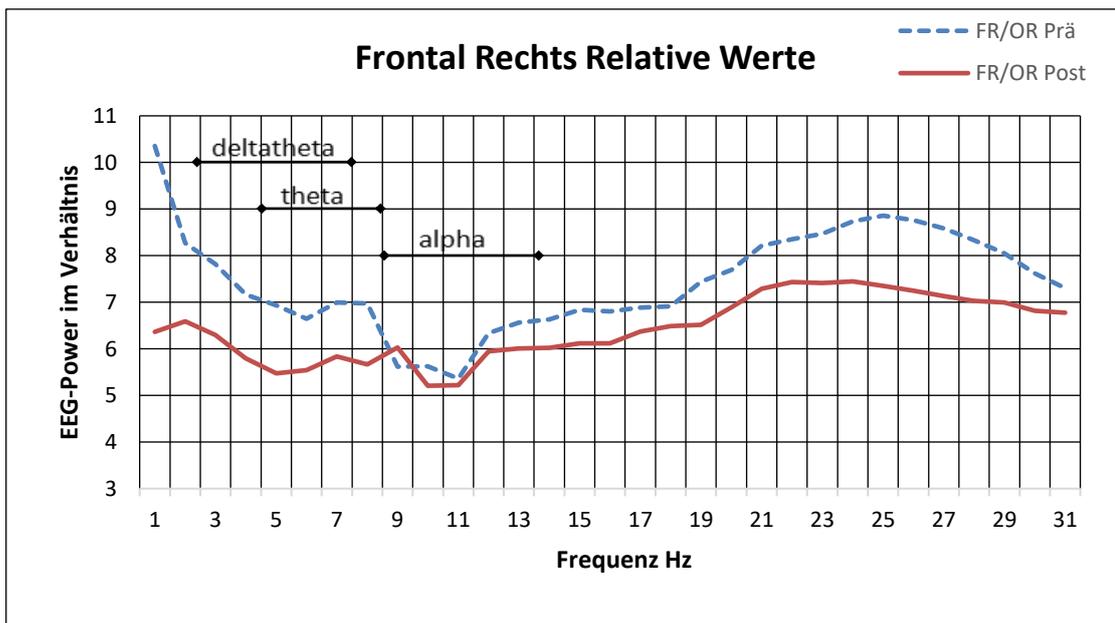


Abb.24: Relative EEG-Power in FR

Dargestellt ist die Entwicklung der relativen EEG-Power im Bereich von 0-30Hz von Prä zu Post in FR. Es ergaben sich im Wilcoxon-Test weder signifikante Veränderungen in Deltatheta ($z=-1,368$; $p=0,171$), noch in Theta ($z=-1,248$; $p=0,212$) oder in Alpha ($z=-0,443$; $p=0,658$). FR = frontal rechts, OR = okzipital rechts

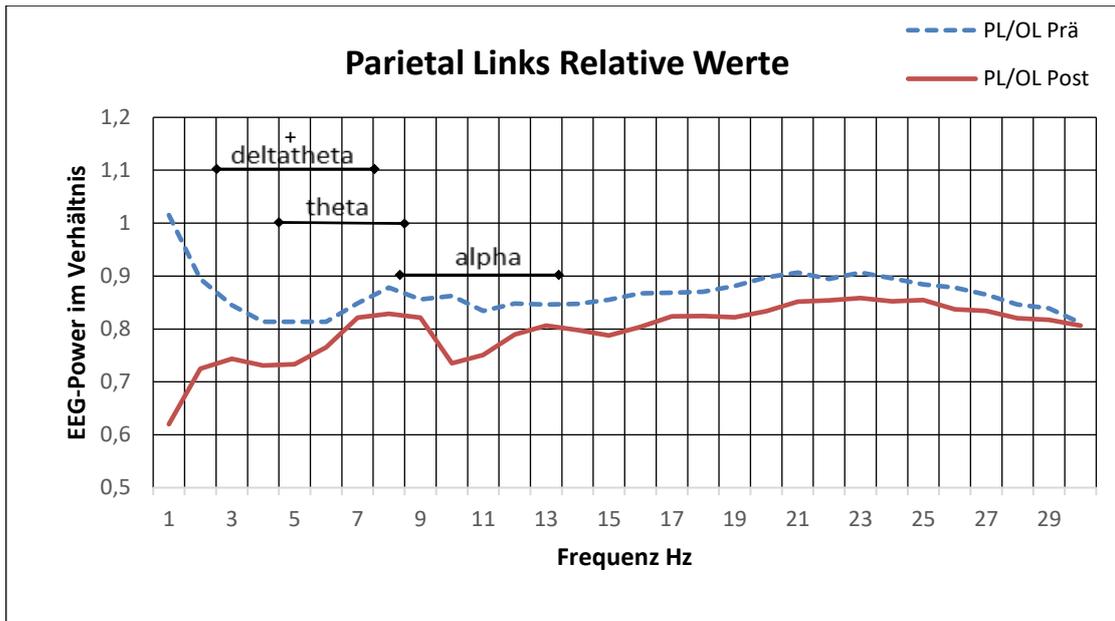


Abb.25: Relative EEG-Power in PL

Dargestellt ist die Entwicklung der relativen EEG-Power im Bereich von 0-30Hz von Prä zu Post in PL. Ein statistischer Trend ergab sich im gepaarten t-Test für die Veränderung der Deltatheta-Oszillationen von Prä zu Post ($t(18)=1,932$; $p=0,069$). Es ergab sich keine signifikante Veränderung in Theta ($t(18)=1,367$; $p=0,188$) und ebenso nicht in Alpha ($t(18)=1,675$; $p=0,111$). Symbolerklärung: +statistischer Trend mit $0,05 \leq p \leq 0,1$; PL = parietal links; OL = okzipital links

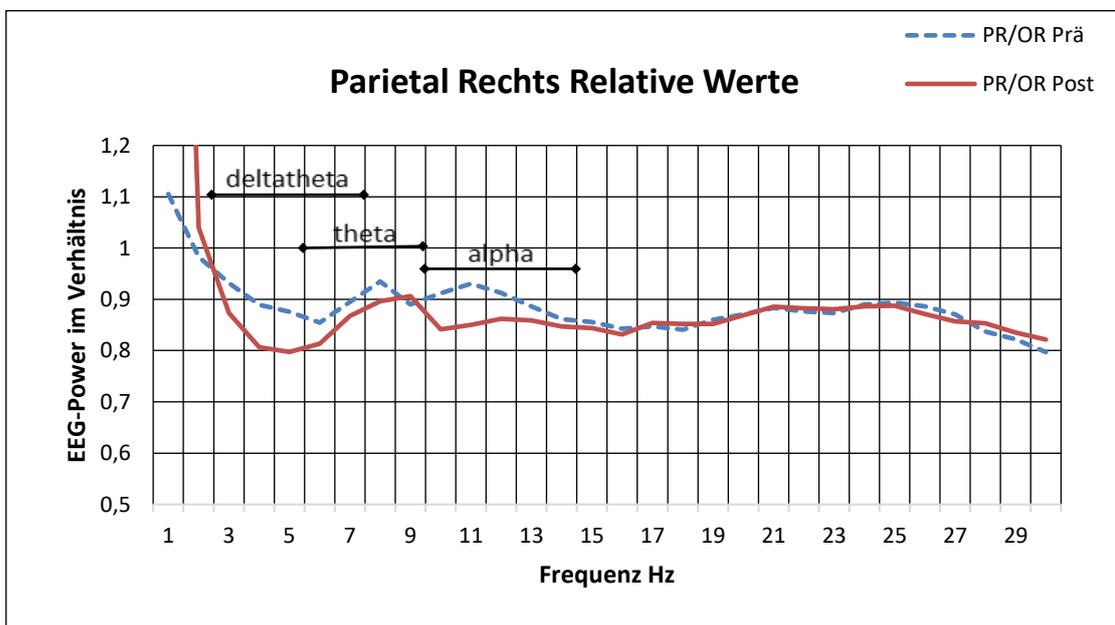


Abb.26: Relative EEG-Power in PR

Dargestellt ist die Entwicklung der relativen EEG-Power im Bereich von 0-30Hz von Prä zu Post in PR. Der Wilcoxon-Test ergab keine signifikante Veränderung für Deltatheta ($z=-1,328$; $p=0,184$). Ebenso zeigte ein gepaarter t-Test keine signifikante Veränderung in Theta ($t(18)=1,02$; $p=0,321$) sowie in Alpha ($t(18)=1,525$; $p=0,145$). PR = parietal rechts; OR = okzipital rechts

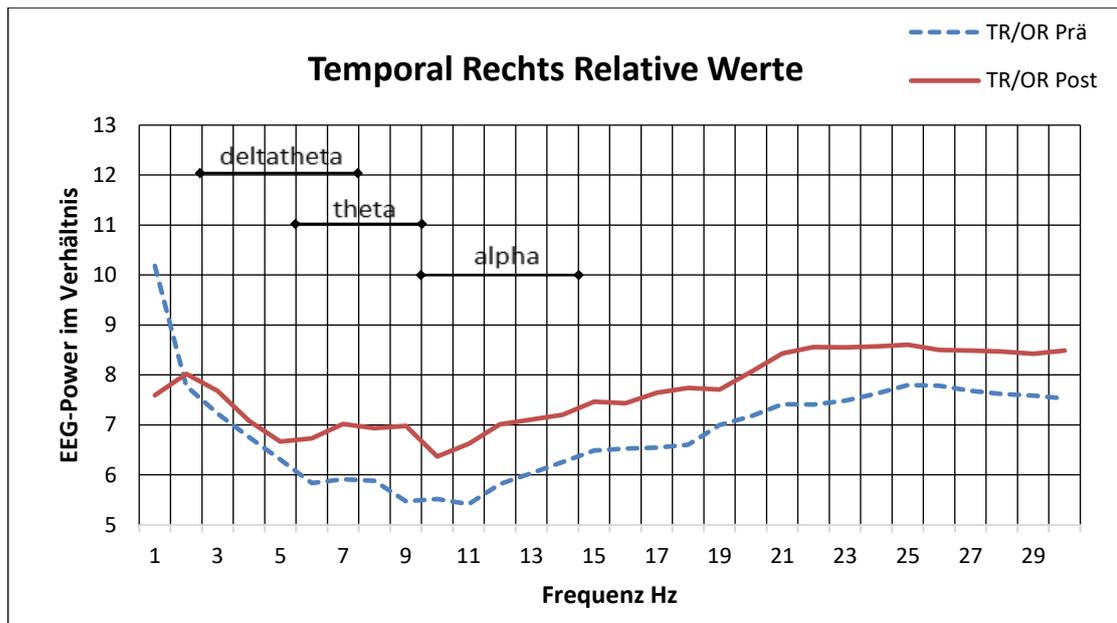


Abb.27: Relative EEG-Power in TR

Dargestellt ist die Entwicklung der relativen EEG-Power im Bereich von 0-30Hz von Prä zu Post in TR. Auffällig ist hier, dass sich anders als in den übrigen Hirnregionen die relative EEG-Power im Vergleich von Prä zu Post erhöht hat, jedoch ergaben sich keine signifikanten Veränderungen. Der Wilcoxon-Test bei den Deltathetaoszillationen ergab $z=-1,127$; $p=0,260$, im Bereich Theta $z=-1,288$; $p=0,198$, sowie im Bereich Alpha $z=-0,644$; $p=0,520$. TR = temporal rechts; OR = okzipital rechts

3.3.2 Korrelationen Baseline

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Korrelationen zwischen Neuropsychologie und Neurophysiologie je nach Rechenbedingung (Prä-EEG-Daten (*Baseline*) oder Veränderung der EEG-Werte über die Zeit (Δt) (im nächsten Kapitel)) beschrieben. Um der Entstehung von statistischen Artefakten durch absolute EEG-Werte zu entgehen, wurden hier ausschließlich die zu den okzipitalen Oberflächenelektroden referenzierten relativen EEG-Werte verwendet.

Ergebnisse von parametrischen Pearson-Korrelationen werden dargestellt als „ r “ = Korrelationskoeffizient, „ p “ = Signifikanz. Nonparametrische Spearman-Korrelationen werden dargestellt als „ ρ “ (rho) = Rangkorrelationskoeffizient; „ p “ = Signifikanz. Da den Pearson-Korrelationen lineare Funktionen zugrunde liegen, standen diese bei der Bewertung und Interpretation im Vordergrund. Auffällige bzw. statistisch signifikante Spearman-Korrelationen wurden nur berichtet, wenn ein ähnliches statistisches Ergebnis auch in der Pearson-Korrelation gefunden wurde und passend zu den Streudiagrammen war. Die Betrachtung beider Korrelationskoeffizienten in der Zusammenschau zielte darauf ab, mögliche neurophysiologische und neuropsychologische Zusammenhänge bei PD-MCI-Patienten besser identifizieren zu können. Das Signifikanzniveau α wurde mit $<0,05$ festgelegt. Statistische Trends wurden festgelegt als $0,05 \leq p \leq 0,1$.

3.3.2.1 Theta

Im Frequenzbereich Theta (4-8Hz) ergaben sich zwischen den Prä-EEG-Daten der PD-MCI-Patienten und den präinterventionell erhobenen neuropsychologischen Daten statistische Trends negativer Korrelationen mit der Domäne Aufmerksamkeit. Diese zeigten sich in den Hirnregionen CL ($r = -0,407$; $p = 0,083$) (s. Abb. 28), FL ($r = -0,435$; $p = 0,063$) (s. Abb. 29) und FR ($r = -0,441$; $p = 0,059$) (s. Abb. 30) (Trenado, Trauberg, Elben et al., 2023). Für FL ließ sich sogar eine signifikante Spearman-Korrelation ($\rho = -0,465$; $p = 0,045$) finden. Die Thetaoszillationen korrelierten negativ mit der Funktion Gedächtnis in PR ($r = -0,437$; $p = 0,061$) (s. Abb. 31). Mit den Exekutivfunktionen und der Visuokonstruktion zeigten sich keine signifikanten Korrelationen.

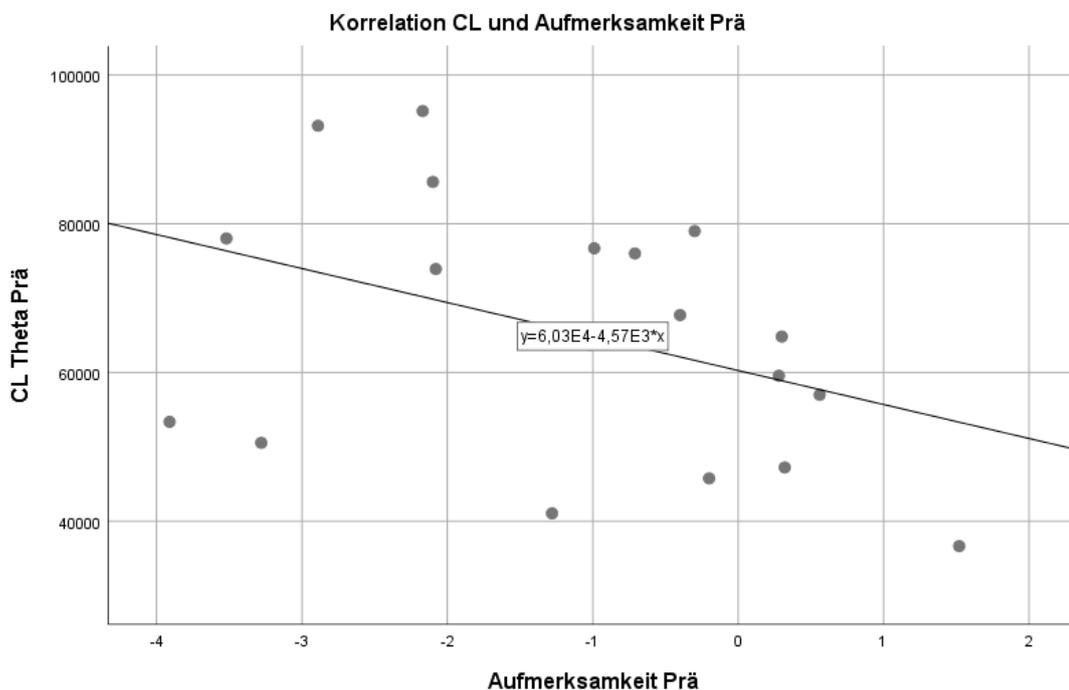


Abb.28: Korrelation CL und Aufmerksamkeit Prä

Streudiagramm mit Anpassungslinie aus SPSS. Stellt den Trend der negativen Korrelation zwischen Aufmerksamkeit und CL Theta Prä dar. CL = zentral links

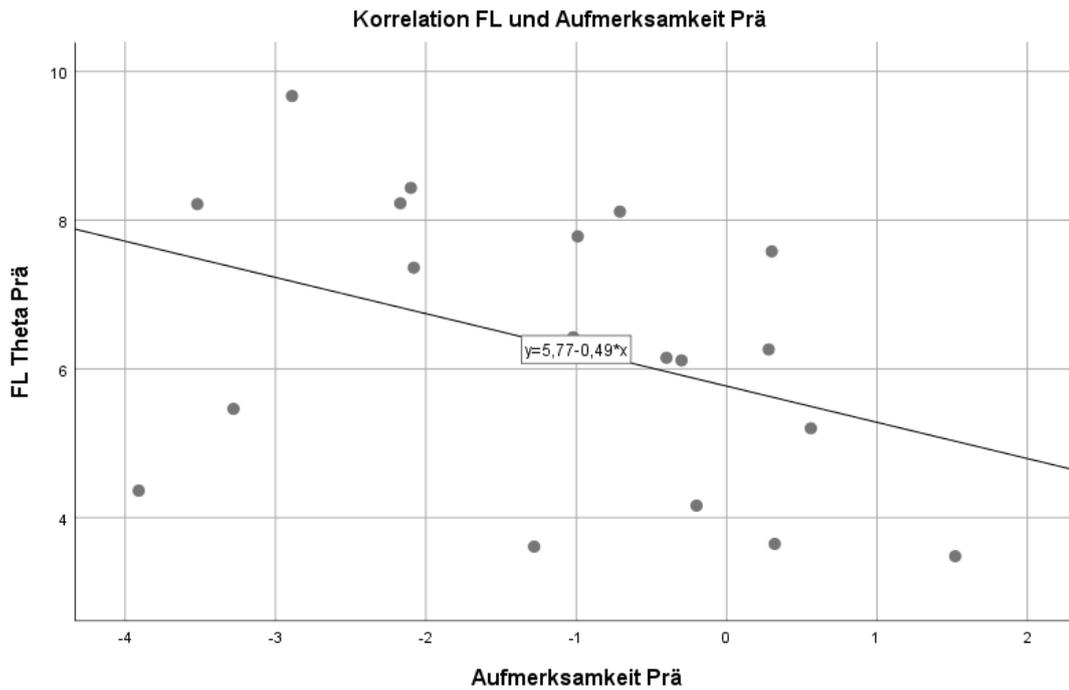


Abb.29: Korrelation FL und Aufmerksamkeit Prä

Streudiagramm mit Anpassungslinie aus SPSS. Stellt den Trend (Pearson) der negativen Korrelation bzw. eine signifikant negative Korrelation (Spearman) zwischen Aufmerksamkeit und FL Theta Prä dar. FL = frontal links

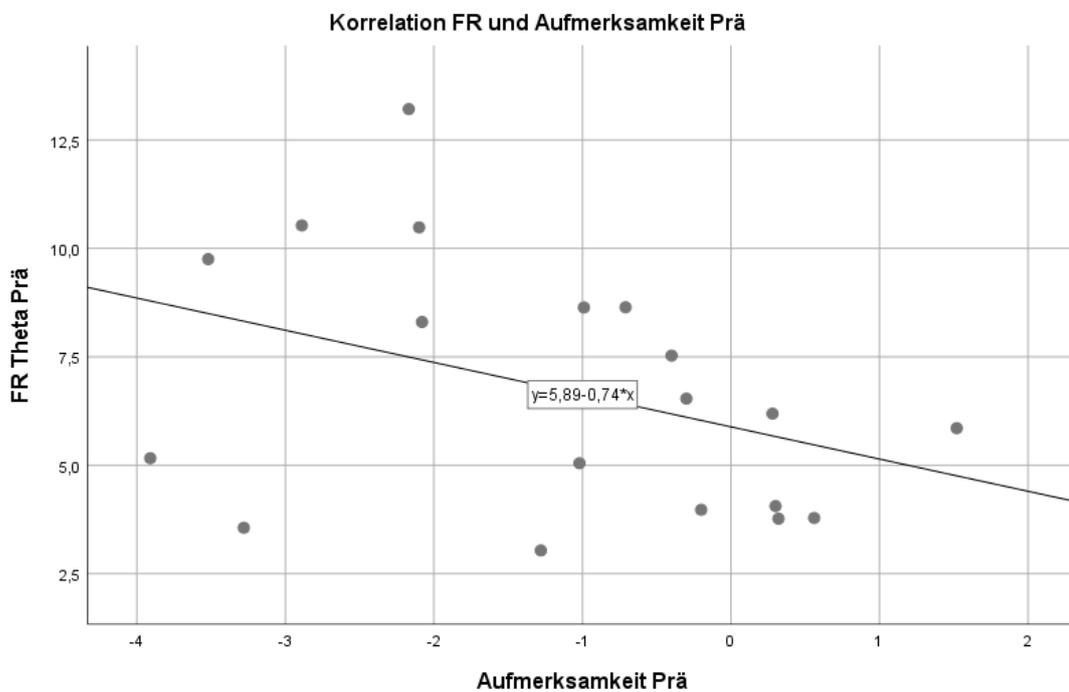


Abb.30: Korrelation FR und Aufmerksamkeit Prä

Streudiagramm mit Anpassungslinie aus SPSS. Stellt den Trend der negativen Korrelation zwischen Aufmerksamkeit und FR Theta Prä dar. FR = frontal rechts

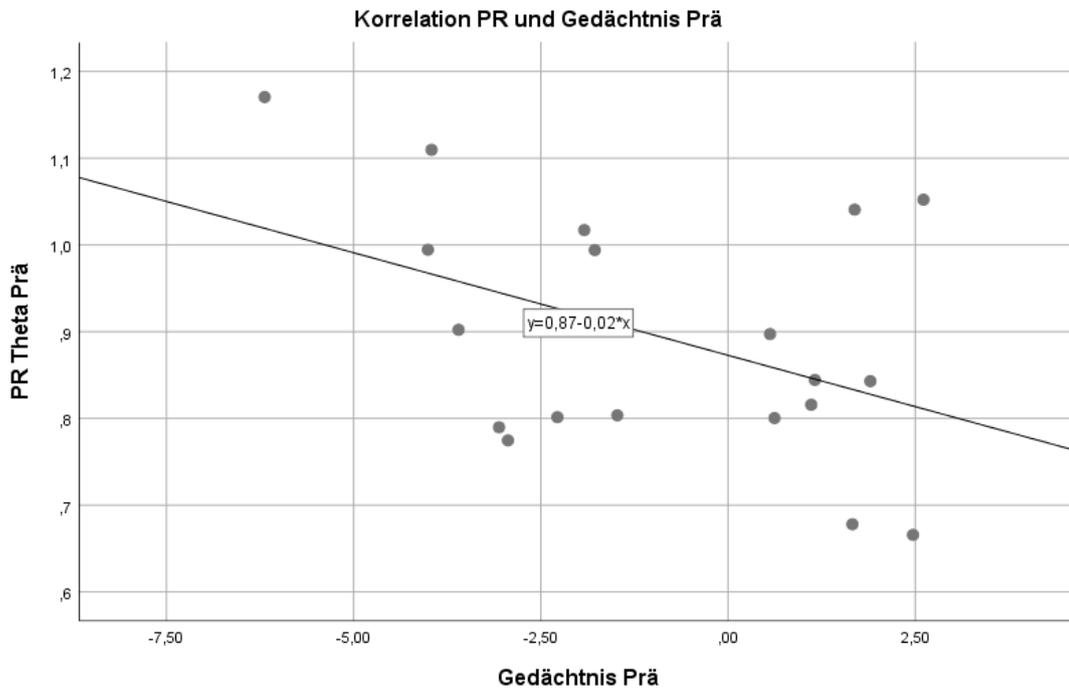


Abb.31: Korrelation PR und Gedächtnis Prä

Streudiagramm mit Anpassungslinie aus SPSS. Stellt den Trend der negativen Korrelation zwischen Gedächtnis und PR Theta Prä dar. PR = parietal rechts

3.3.2.2 Deltatheta

Zwischen Deltatheta (2-7Hz) und den verschiedenen kognitiven Domänen ließen sich keine statistischen Trends oder signifikanten Korrelationen für die Prätestung berechnen.

3.3.2.3 Alpha

Für den EEG-Frequenzbereich Alpha (8-13Hz) ergaben sich für die Prätestung ebenfalls im Wesentlichen negative Korrelationen. Statistische Trends negativer Korrelationen zeigten sich zwischen der Aufmerksamkeit und den Alphaoszillationen der Hirnregionen CL ($r = -0,39$; $p = 0,099$), FL ($r = -0,435$; $p = 0,063$) und FR ($r = -0,441$; $p = 0,059$) (s. Abb. 32-34). Für FR zeigte sich sogar eine signifikant negative Korrelation beim Spearman Korrelationskoeffizienten ($\rho = -0,495$; $p = 0,031$). Korrelationen der übrigen kognitiven Domänen wurden nicht signifikant.

Abbildung 35 stellt zusammenfassend die oben erwähnten Korrelationen dar.

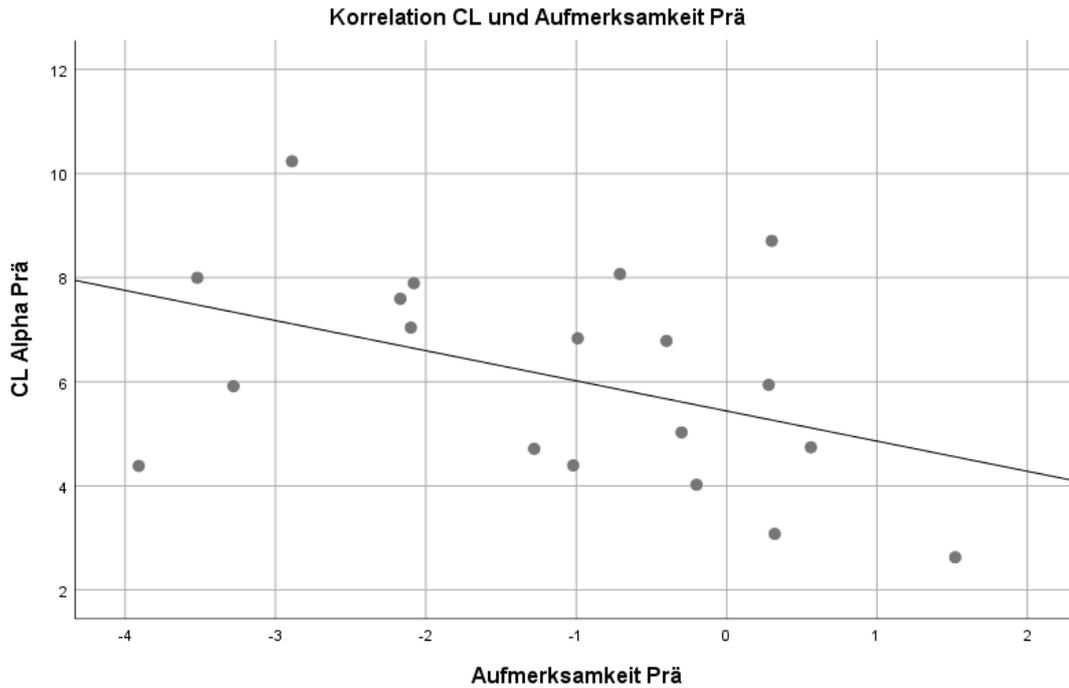


Abb.32: Korrelation CL und Aufmerksamkeit Prä

Streudiagramm mit Anpassungslinie aus SPSS. Stellt den Trend der negativen Korrelation zwischen Aufmerksamkeit und CL Alpha Prä dar. CL = zentral links

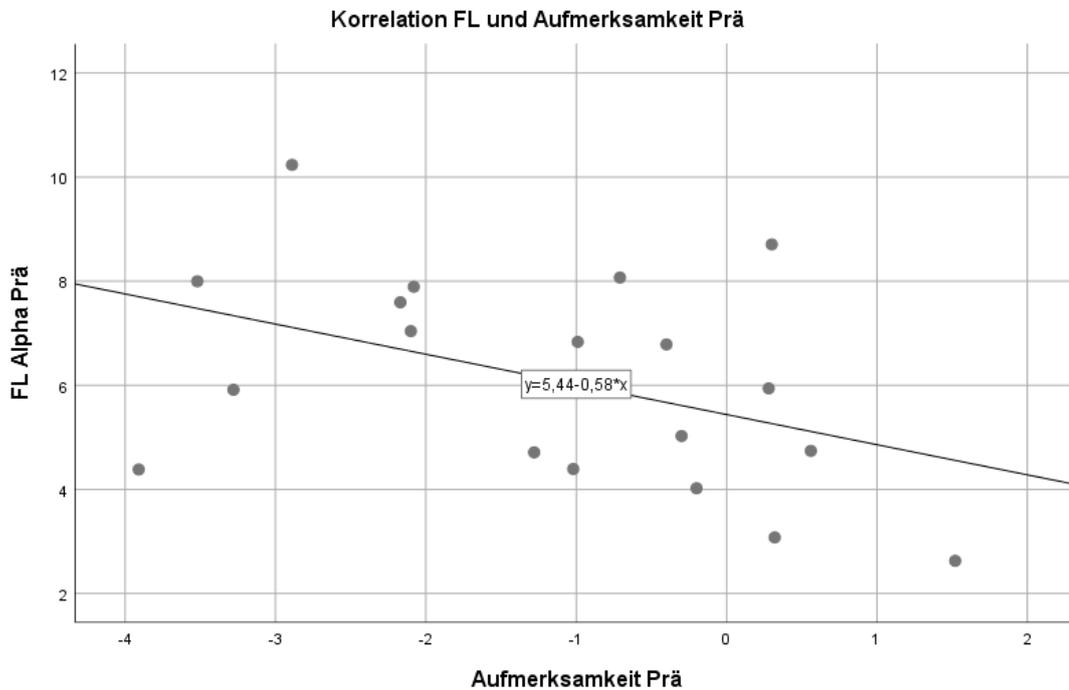


Abb.33: Korrelation FL und Aufmerksamkeit Prä

Streudiagramm mit Anpassungslinie aus SPSS. Stellt den Trend der negativen Korrelation zwischen Aufmerksamkeit und FL Alpha Prä dar. FL = frontal links

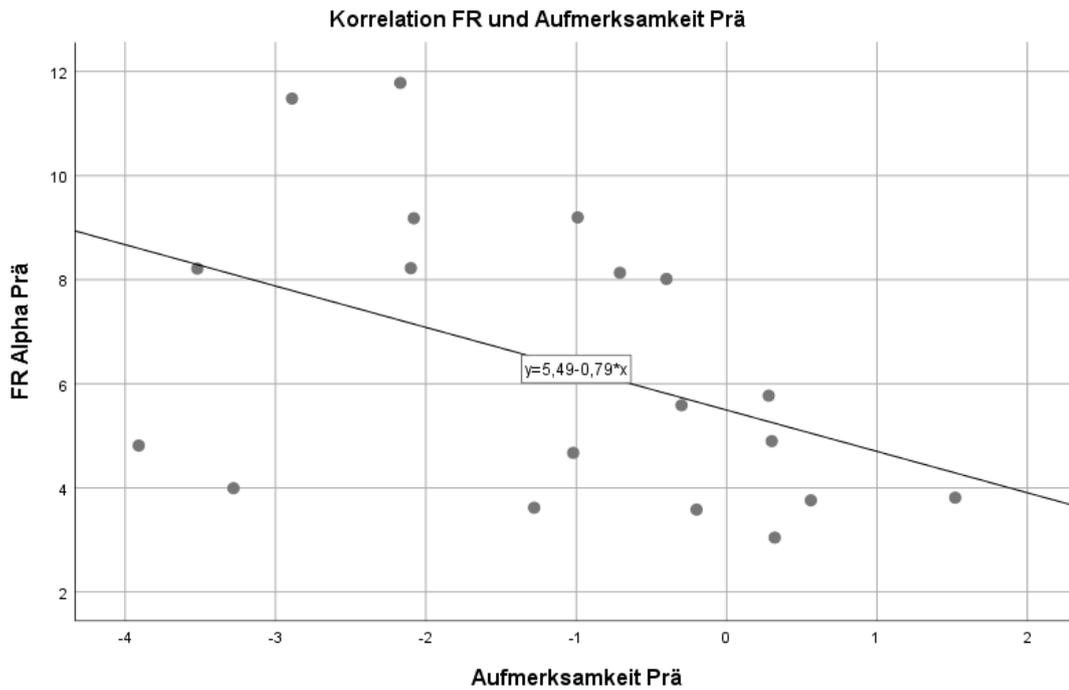
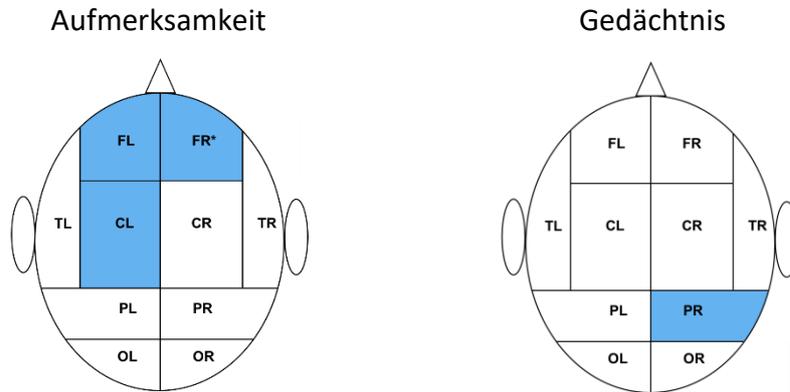


Abb.34: Korrelation FR und Aufmerksamkeit Prä

Streudiagramm mit Anpassungslinie aus SPSS. Stellt den Trend der negativen Korrelation (Pearson) bzw. die signifikant negative Korrelation (Spearman) zwischen Aufmerksamkeit und FR Alpha Prä dar. FR = frontal rechts

Theta



Alpha

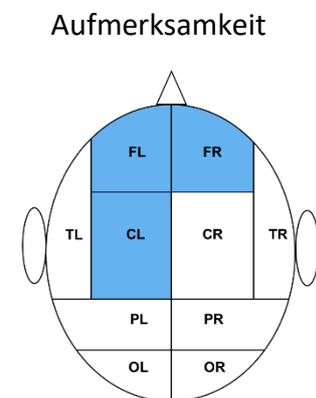


Abb.35: Übersichtsdarstellung relevanter Ergebnisse der Korrelationen

Dargestellt sind die statistischen Trends der negativen Korrelationen (Pearson) zwischen den Prä-EEG-Daten und den neuropsychologischen Prä-Daten. Nicht aufgeführte kognitive Domänen in dieser Tabelle ergaben keine signifikanten Korrelationen. Blaue Felder = Korrelationen mit statistischem Trend $0,05 \leq p \leq 0,1$ *signifikant negative Korrelation im Spearman-Test. CL = zentral links, CR = zentral rechts, FL = frontal links, FR = frontal rechts, PL = parietal links, PR = parietal rechts, TL = temporal links, TR = temporal rechts, OL = okzipital links, OR = okzipital rechts

3.3.3 Entwicklung über die Zeit Δt

3.3.3.1 Theta

Für die Veränderung sowohl der Theta-EEG-Power als auch der kognitiven Performance der jeweiligen betrachteten kognitiven Domäne konnten bei Verwendung der Pearson-Korrelation keine signifikanten Ergebnisse berechnet werden. In einem experimentellen Ansatz wurde zusätzlich die Spearman-Korrelation berechnet. Hierbei zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zwischen Δt Theta in FR und Δt Aufmerksamkeit ($\rho = -0,497$; $p = 0,031$) (s. Abb. 36).

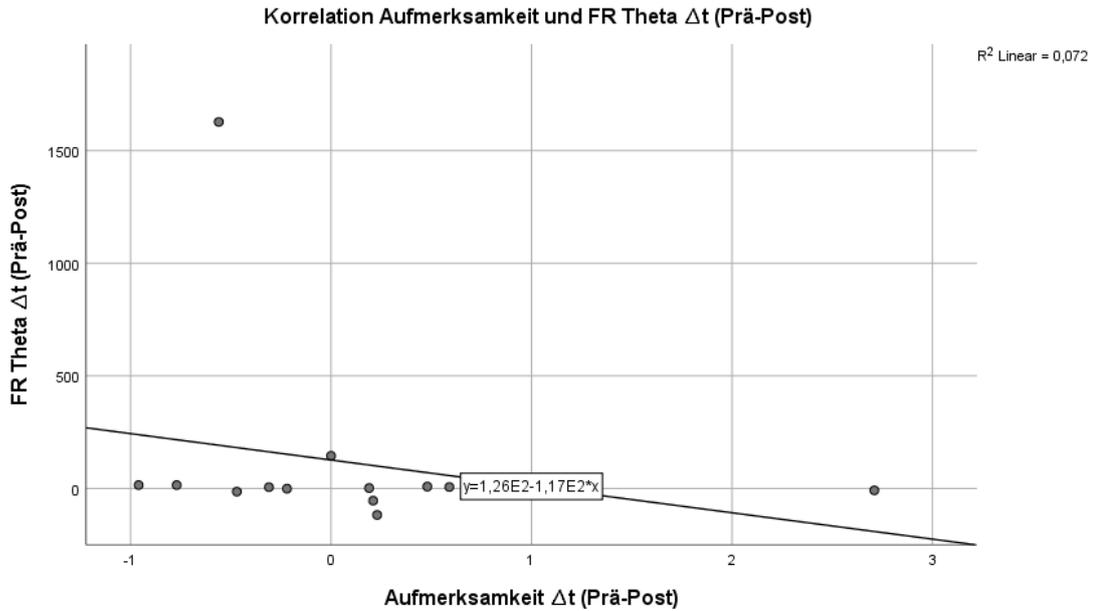


Abb.36: Korrelation Veränderung Prä-Post FR Theta und Aufmerksamkeit

Streudiagramm mit Anpassungslinie aus SPSS. Stellt die statistisch signifikante negative Korrelation (Spearman) zwischen Aufmerksamkeit Δt Aufmerksamkeit und Δt Theta FR dar. FR = frontal rechts

3.3.3.2 Deltatheta

Für die Veränderung sowohl der Deltatheta-EEG-Power als auch der kognitiven Performance der jeweiligen betrachteten kognitiven Domäne konnte eine signifikant negative Korrelation im Bereich Gedächtnis mit den Elektroden der Hirnregion PR berechnet werden ($r = -0,537$; $p = 0,018$) (s. Abb. 37).

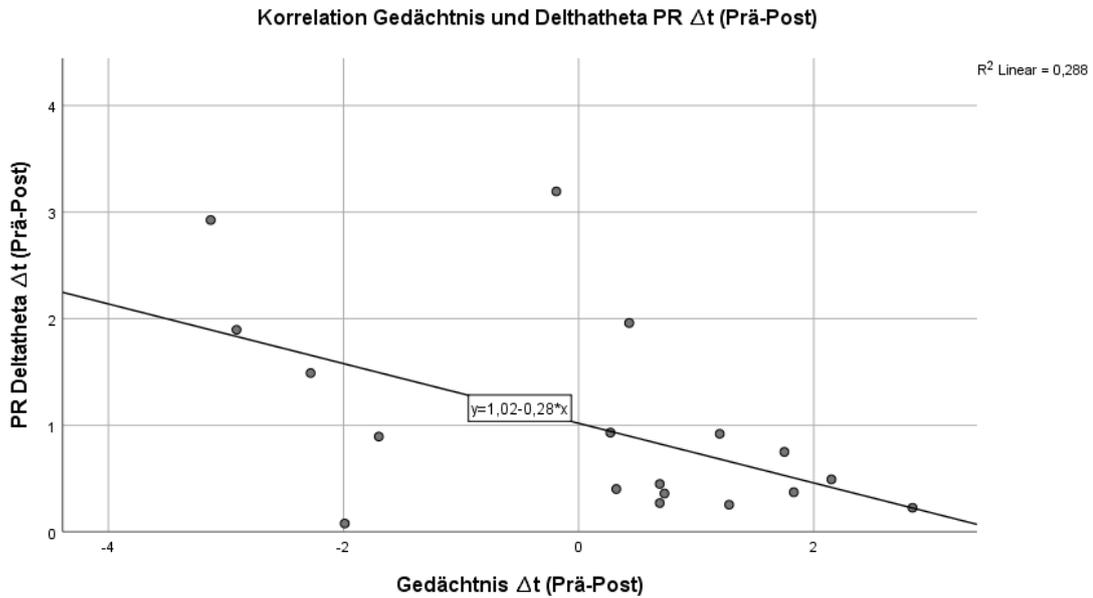


Abb.37: Korrelation Veränderung Prä-Post Gedächtnis und PR Deltatheta

Streudiagramm mit Anpassungslinie aus SPSS. Stellt die statistisch signifikante negative Korrelation (Pearson) zwischen Gedächtnis Δt und PR Deltatheta Δt dar. PR = parietal rechts

Für die Veränderung der Alpha-EEG-Power sowie auch der kognitiven Performance der jeweiligen betrachteten kognitiven Domäne konnte ein statistischer Trend einer negativen Korrelation mit der Veränderung der Exekutivfunktionen gezeigt werden. Diese negative Korrelation ergab sich im Bereich TR ($r = -0,452$; $p = 0,052$) (s. Abb. 38). Für die übrigen drei kognitiven Domänen ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mit der relativen EEG-Power.

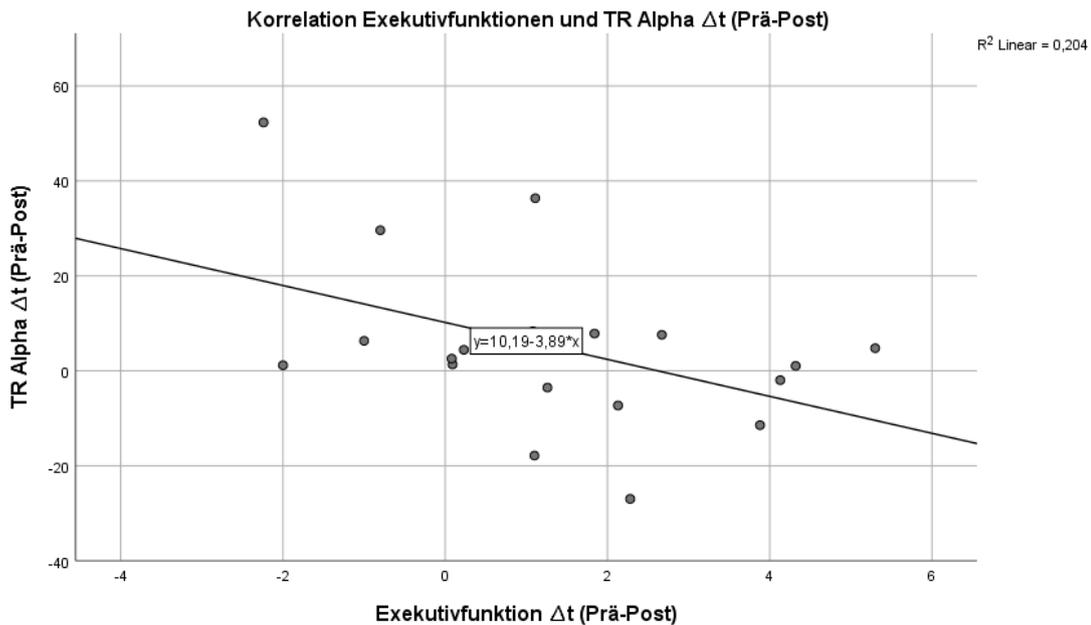


Abb.38: Korrelation Veränderung Prä-Post TR und Exekutivfunktion

Streudiagramm mit Anpassungslinie aus SPSS. Stellt die negative Korrelation (Pearson) zwischen Exekutivfunktion Δt und TR Alpha Δt dar. TR = temporal rechts

3.4 Hypothese 3

Die dritte Hypothese lautete „Eine Verbesserung der Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit von PD-MCI-Patienten durch kognitives Training oder Bewegungstraining kann durch in bestimmten Hirnregionen auftretende niedrige Ruhe-EEG-Aktivitäten bereits in einer präinterventionellen Ruhe-EEG-Aufnahme vorhergesagt werden.“

Um diese Annahme statistisch zu prüfen, wurden binär logistische Regressionsanalysen berechnet, deren signifikante Ergebnisse im Folgenden erläutert werden.

3.4.1 Responder/ Nonresponder

Wie bereits im Methodenteil erwähnt, wurde der *Cutoff* zwischen *Respondern* und *Nonrespondern* der beiden kognitiven Domänen Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit mit dem Wert 0 festgelegt. Jene PD-MCI-Patienten, die eine Veränderung ihrer neuropsychologischen Performance von Prä zu Post mit einem z-Wert > 0 zeigten, wurden als *Responder* definiert. Dazu zählten bei der Domäne Exekutivfunktionen 15 von 19 Patienten und bei der Aufmerksamkeit 12 von 19 Patienten. Die übrigen Studienteilnehmer wurden der jeweiligen *Nonresponder*-Gruppe zugeordnet.

3.4.2 Regressionsanalyse (binär logistische Regression)

Da sich bei der Berechnung der verschiedenen binär logistischen Regressionsanalysen unter der Verwendung relativer EEG-Werte keine signifikanten Modelle ergaben, auch wenn man die Anzahl der eingeschlossenen unabhängigen Variablen in Form von verschiedenen ausgewählten Hirnregionen im Regressionsmodell erweiterte, wurden zusätzlich Regressionsanalysen mit absoluten EEG-Werten durchgeführt. Diese ergaben zwei signifikante Regressionsmodelle, jedoch ebenfalls kein signifikantes Regressionsmodell unter Betrachtung ausschließlich einer einzelnen Hirnregion als unabhängige Variable. Die signifikanten Regressionsmodelle werden im nächsten Abschnitt präsentiert.

3.4.2.1 Exekutivfunktionen

Für die kognitive Domäne der Exekutivfunktionen ergab sich kein signifikantes binär logistisches Regressionsmodell.

3.4.2.2 Aufmerksamkeit

Bei der Fragestellung, ob sich die potenzielle Verbesserung der Aufmerksamkeit durch präinterventionelle Deltatheta-EEG-Power vorhersagen lässt, ergaben sich zwei signifikante logistische Regressionsmodelle, deren Ergebnisse im Folgenden beschrieben werden.

Die erste binär logistische Regression beinhaltet die unabhängigen Variablen OL Prä Deltatheta und OR Prä Deltatheta. Es sollte folglich überprüft werden, ob okzipital links und rechts abgeleitete Deltathetaoszillationen einen Hinweis darauf geben könnten, dass ein Parkinson-Patient positiv im Bereich Aufmerksamkeit auf beiderlei Trainingsformen anspricht. Das Regressionsmodell war signifikant mit $X^2(2) = 7,896$ ($p = 0,019$) und einer guten Varianzaufklärung von Nagelkerkes $R^2 = 0,465$. Der Gesamtprozentsatz laut Klassifizierungstabelle betrug 78,9%, die Sensitivität 83,3% und die Spezifität 71,4%. Für die beiden unabhängigen Variablen des Modells ergab sich jeweils ein statistischer Trend. Dieser betrug für OL $p = 0,054$ und für OR $p = 0,067$. Außerdem trat für die Variable OR ein Odds von 1,004 (95%-Konfidenzintervall (KI)[1,0; 1,08]) auf, was darauf hindeutet, dass ein positives Therapieansprechen im Bereich Aufmerksamkeit mit erhöhten Deltathetawerten in OR vorhergesagt werden könnte. Bei OL beträgt das Odds 0,997 (95%-KI [0,994; 1,0]). Deltathetaoszillationen in okzipital links deuten also ein gegenteiliges Ergebnis an: Dort könnten höhere Oszillationen präinterventionell geringfügig mit einem weniger guten Therapieansprechen in Bezug auf die Aufmerksamkeitsfunktion assoziiert sein (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse der binär logistischen Regression mit OL, OR

Variable	B	SE	Wald	p	Odds Ratio	KI	
						UG	OG
OL delta-theta Prä	-0,003	0,001	3,716	0,054	0,997	0,994	1,0
OR delta-theta Prä	0,004	0,002	3,356	0,067	1,004	1,0	1,008

Relevante Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse mit den unabhängigen Variablen OL (okzipital links) und OR (okzipital rechts) Deltatheta. B = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler; p = Wahrscheinlichkeit; KI = Konfidenzintervall.

In das zweite Regressionsmodell, das signifikant geworden ist ($X^2 = 6,63$; $p = 0,036$), wurden die unabhängigen Variablen PL Deltatheta Prä und PR Deltatheta Prä eingeschlossen. Hierbei ergab sich ebenfalls eine gute Varianzaufklärung mit einem Nagelkerkes $R^2 = 0,403$, außerdem einem Gesamtprozentsatz der Klassifizierungstabelle von 73,7%. Neben einer hohen Sensitivität (91,7%) zeigte sich jedoch gleichzeitig eine niedrige Spezifität dieses Regressionsmodells (42,9%). Lediglich für die Hirnregion parietal links ergab sich ein statistischer Trend in der Gleichung ($p = 0,088$). Es ließ sich ein Odds von 0,997 (95%-KI[0,994; 1,0]) berechnen (s. Tabelle 8), was bedeuten kann, dass eine eher niedrige Deltathetaoszillation in parietal links vor der Intervention mit einem positiven Therapieansprechen im Bereich Aufmerksamkeit einhergehen könnte.

Tabelle 8: Ergebnisse der binär logistischen Regression mit PL, PR

Variable	B	SE	Wald	p	Odds Ratio	KI	
						UG	OG
PL delta-theta Prä	-0,003	0,002	2,913	0,088	0,997	0,994	1,0
PR delta-theta Prä	0,003	0,002	2,266	0,132	1,003	0,999	1,007

Relevante Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse mit den unabhängigen Variablen PL (parietal links) und PR (parietal rechts) Deltatheta. B = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler; p = Wahrscheinlichkeit; KI = Konfidenzintervall

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die Gesamtgruppe aller 19 Patienten konnte eine signifikante Verbesserung der Exekutivfunktionen sowie ein statistischer Trend für eine Verbesserung der Aufmerksamkeit der Parkinson-Patienten gezeigt werden (Trenado, Trauberg, Elben et al., 2023).

Die EEG-Power sank abgesehen von einer Ausnahme in TR zwischen Prä und Post in allen betrachteten Frequenzbereichen ab. Ein signifikantes Absinken von Deltatheta (Absolutwerte) wurde in CL, CR, FL nachgewiesen, einen statistischen Trend gab es

in TL. Bei den relativen EEG-Werten zeigte sich ein signifikantes Absinken in CR und ein statistischer Trend in PL. Im Bereich der Thetaoszillationen (ausschließlich Absolutwerte) kam es zu einem signifikanten Absinken in CR und wiederum zu einem statistischen Trend in CL und FL. Die *Alphapower* sank signifikant in den Hirnregionen CL, FL und PL, ein statistischer Trend in CR, PR und TL.

Statistische Trends negativer Baseline-Korrelationen ergaben sich zwischen Theta und Aufmerksamkeit in FL, FR (signifikante Spearman-Korrelation) und CL sowie zwischen Theta und Gedächtnis in PR. Für den Deltathetafrequenzbereich ergaben sich keine signifikanten Korrelationen. Alpha und Aufmerksamkeit ergaben ebenfalls entgegen der Hypothese negative Korrelationen für FL, FR und CL.

Bei der Entwicklung der EEG-Power und kognitiven *Performance* über die Zeit ergab sich erstens zwischen Deltatheta und Gedächtnis eine signifikant negative Korrelation in PR und zweitens zwischen Alpha und Exekutivfunktionen ein negativer Trend in TR.

In Bezug auf die Suche eines neurophysiologischen *Statemarkers* ergab sich ein Hinweis, dass eine erhöhte EEG-Deltatheta-Power in OR mit einem verbesserten Ansprechen der PD-MCI-Patienten durch beide Trainingsformen im Bereich Aufmerksamkeit vorhergesagt werden könnte, für OL ergab sich das Gegenteil, nämlich dass niedrige Deltatheta-Werte präinterventionell eher mit einem positiven Ansprechen auf das Training assoziiert sein könnten. Äquivalent zeigte sich in PL eher eine Assoziation initial niedrigerer Deltathetapower mit einem positiven Ansprechen auf die Therapie.

4 Diskussion

Im Rahmen der TrainParC-EEG-Studie wurden 19 PD-MCI-Patienten aus Düsseldorf hinsichtlich ihrer EEG-Powerspektren insbesondere im Niedrig – bis Mittelfrequenzbereich und deren Kognition mittels neuropsychologischer Testungen untersucht. Ähnlich der allgemeinen epidemiologischen Daten aus der multizentrischen Hauptstudie (Kalbe, Folkerts, Ophey et al., 2020) war auch hier die Geschlechterverteilung der Subkohorte zugunsten des männlichen Geschlechts verschoben. In Düsseldorf waren 73% männlich und 27% weiblich (Hauptstudie 62,5% männlich, 37,5% weiblich). Das Durchschnittsalter betrug 62 Jahre in der Subkohorte (Gesamtgruppe 67,7 Jahre).

Nach Randomisierung erhielten zehn Patienten kognitives Training und die übrigen neun Patienten Bewegungstraining. Für die neurokognitive Intervention wurde das NEUROVitalis-Training angewandt, welches auf die Verbesserung der Exekutivfunktionen, des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und der Visuokonstruktion abzielt (Baller, Kalbe, Kaesberg et al., 2009). Diese Patientengruppe wurde mit jenen Studienteilnehmern verglichen, die ein Bewegungstraining erhielten (Kalbe, Folkerts, Ophey et al., 2020). Es bestanden bezogen auf die epidemiologischen Daten keine signifikanten Unterschiede zwischen den CT- und MT-Patienten (s. Tabelle 2). Ähnlich der neuropsychologischen Gesamtauswertung der TrainParC-Studie bestätigte sich zwar, dass die Gesamtgruppe der Subkohorte signifikant verbesserte Exekutivfunktionen zeigte, sich unter Betrachtung beider Interventionsgruppen separat jedoch keine Verbesserung nachweisen ließ. Für diesen Zwischengruppeneffekt wurde bei der Gesamtkohorte $n=64$ jedoch immerhin ein statistischer Trend nachgewiesen (Kalbe, Folkerts, Ophey et al., 2020). Eine mögliche Ursache dafür ergibt sich aus der Auswahl der zugrundeliegenden Tests, die für die kognitive Domäne Exekutivfunktionen jeweils gewählt wurden. In dem Paper der Hauptstudie (Kalbe, Folkerts, Ophey et al., 2020) wurde anstatt des Buchstaben/Zahlenfolge-Tests (Haben, Stroppel & Pusch, 2019) der Key Search BADS-Test (Rozenblatt, 2018) in den *Composite score* eingeschlossen. Der Key Search BADS-Test und der Zahlenspanne-Rückwärts-Test, welcher ebenfalls Teil des WIE ist (Haben, Stroppel & Pusch, 2019), sind in dieser Dissertation nicht verwendet worden, weil sie nicht zu den diagnoserelevanten Tests der Level-II-Kriterien der MDS-Task Force gehören (Litvan, Goldman, Tröster et al., 2012). Darüber hinaus sind neuropsychologische Testungen kleiner Probandengruppen störanfällig, da unter Umständen im medikamentösen *Off* oder bei Wirkfluktuationen eine Verlangsamung der Kognition auftreten kann (Litvan, Goldman, Tröster et al., 2012). Mit dem hier gewählten Ausschlusskriterium eines Dopamindysregulationssyndroms sollte dieser Fehlerquelle vorgebeugt werden. Ob es

auch praktisch zu keinen Wirkungsfluktuationen kam, wurde nicht überwacht. Unterschiede zwischen den hier beschriebenen Ergebnissen und denen der Hauptstudie können also nicht nur der kleineren Stichprobe ($n = 19$ vs. $n = 64$), sondern auch einer geringfügig abweichenden Auswahl der Subtests einzelner kognitiver Domänen zugrunde liegen.

Anders als in der Hauptstudie bildete sich in dieser Substudie ein Trend für die Verbesserung der Aufmerksamkeit von Prä zu Post ab. Hierbei kann es sich nicht um ein Bias aufgrund einer differenten Auswahl der Subtests handeln, da in beiden Berechnungen die Fehlerrate und die Konzentrationsleistung des D2-Aufmerksamkeitstests verwendet wurden und wird daher als echter Effekt gewertet (Kalbe, Folkerts, Ophéy et al., 2020). Das zweite bis dato im Rahmen der TrainParC-Studie veröffentlichte Paper bildete die Nachhaltigkeit der Trainingseffekte ab, indem es die neuropsychologischen *Follow-Up*-Untersuchungen nach sechs und zwölf Monaten auswertete. Hierbei konnte für die Gesamtgruppe (CT und MT) der untersuchten Probanden nicht mehr gezeigt werden, dass die Exekutivfunktionen über den Posttestungszeitpunkt hinaus langfristig verbessert bleiben, jedoch zeigte sich sechs Monate nach dem Training eine Verbesserung des Gedächtnisses der Gesamtgruppe. Für den *Composite score* Gedächtnis wurden dort dieselben Einzelwerte verwendet wie in dieser Dissertation (Schmidt, Tödt, Berg et al., 2021). Es zeigen sich also auch nachhaltig noch Therapieeffekte, deren Zusammenhang mit den elektrophysiologischen Entwicklungen in kommenden Studien untersucht werden sollte.

Den positiven Effekt kognitiven Trainings konnten 2015 Leung et al. in einer Metaanalyse sieben verschiedener publizierter randomisiert kontrollierter Studien zeigen. Hierbei wurde bei PD-Patienten nach kognitivem Training die signifikante Verbesserung von Exekutivfunktionen ($g = 0,3$), Arbeitsgedächtnis ($g = 0,74$) und Verarbeitungsgeschwindigkeit ($g = 0,31$) mit relativ hohen Effektstärken („g“) belegt. Es konnte jedoch weder eine signifikante Verbesserung von Aufmerksamkeit noch vom Gedächtnis nachgewiesen werden (Leung, Walton, Hallock et al., 2015).

Explizit auf das NEUROVitalis-Training bezogen testeten Folkerts et al. 2018 in einer kleinen Stichprobe an Parkinson-Demenz Erkrankter ($n = 6$) mit einer Kontrollgruppe ($n = 6$) die Wirkung des Trainings (NEUROVitalis *senseful*) unter anderem auf die Kognition. Die Kontrollgruppe erhielt anschließend an gewöhnliche Krankenpflege dann zusätzlich kognitives Training, sodass aus beiden trainierten Gruppen eine Experimentalgruppe gebildet wurde. Hieraus ergab sich trotz der kleinen Stichprobe ($n = 12$) ein statistischer Trend für die Verbesserung der globalen Kognition (Folkerts, Dorn, Roheger et al., 2018).

In einem später publizierten *Review* von Orgeta et al. wurde mittels Zusammenfassung der neuropsychologischen *Outcomes* sechs verschiedener Studien nach jeweils vier-

bis achtwöchigem Training und vorhandener Kontrollintervention keine signifikante Verbesserung weder der gesamten Kognition noch einzelner kognitiver Domänen nachgewiesen. Ebenso wurden keine signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität oder der ADLs festgestellt (Orgeta, McDonald, Poliakoff et al., 2020). Einschränkend muss hier jedoch erwähnt werden, dass diese sechs Studien auch PD-D-Patienten und nicht ausschließlich PD-MCI-Patienten untersuchten.

Zusammenfassend ließ sich also Hypothese 1 bezogen auf die Exekutivfunktionen und etwas geringfügiger auch auf die Aufmerksamkeit bestätigen, auf Gedächtnis und Visuokonstruktion der PD-MCI Patienten nicht. In der Gesamtgruppe bestehend aus CT und MT ergab sich eine signifikante Verbesserung der Exekutivfunktionen und ein Trend für eine Verbesserung der Aufmerksamkeit. In Zukunft sollten größere Gruppen trainiert werden, um sicherere Aussagen zu Zwischengruppeneffekten treffen zu können.

4.1 Hypothese: Theta-Verringerung korreliert mit besserer Kognition

In der zweiten Hypothese wurde der Zusammenhang zwischen der Kognition der PD-MCI-Patienten und den niedrigfrequenten Hirnströmen zunächst präinterventionell und danach longitudinal untersucht. Passend zu unserer Vermutung bestätigten sich für frontale Elektrodenableitungen negative Korrelationen mit Theta und Aufmerksamkeit.

Seit circa 15 Jahren werden in den klinischen Neurowissenschaften und der Neuropsychologie vermehrt EEG-Untersuchungen bei Parkinson-Patienten durchgeführt (Cozac, Gschwandtner, Hatz et al., 2016), wobei in Studien, die die globale Kognition untersuchen ((Benz, Hatz, Bousleiman et al., 2014; Bousleiman, Zimmermann, Ahmed et al., 2014; He, Zhang, Chen et al., 2017; Polverino, Ajčević, Catalan et al., 2022), solche Studien, die präziser einzelne kognitive Domänen elektrophysiologisch auswerten (Olde Dubbelink, Stoffers, Deijen et al., 2013; Zimmermann, Gschwandtner, Hatz et al., 2015) und solche, die während der EEG-Ableitungen die PD-Patienten kognitive Tests durchführen ließen (Dimpfel, 2014), zu unterscheiden ist.

2014 wurde in einer Studie eine Erhöhung von (ebenfalls relativen, hier in Bezug zur durchschnittlichen *Power* von 1-30Hz gesetzt) Theta-Wellen bei PD-Patienten und Alzheimer-Patienten im Vergleich zu einer normalgesunden Kontrollgruppe insbesondere in den links temporalen Ableitungen gezeigt (Benz, Hatz, Bousleiman et al., 2014).

In einem ebenfalls 2014 veröffentlichten Paper wurden kognitiv beeinträchtigte Patienten (nicht PD-spezifisch) unter anderem während der Ableitung des D2-

Konzentrationstests untersucht. Die Einzelwerte dieses Tests repräsentieren die gesamte kognitive Domäne Aufmerksamkeit in dieser Dissertation. Dort wurde ein Anstieg der Theta- und Deltawellen unter mentaler Anstrengung bei gesunden Probanden gezeigt. Bei den MCI-/ Alzheimer-Patienten wurde zwar auch ein Anstieg der Delta- und Thetawellen unter Durchführung des D2-Tests gefunden, dieser Anstieg fiel jedoch niedriger aus als der in der gesunden Kontrollgruppe. Dies wurde damit begründet, dass die *Baseline*-Theta-Aktivität bei MCI-/ Alzheimer-Patienten per se erhöht ist und daher eine relative Steigerung unter kognitiver Anstrengung geringer ausfällt (Dimpfel, 2014). Somit wurde auch hier postuliert, dass niedrigfrequente Hirnströme bei MCI-Patienten eine höhere *Power* haben.

Weiterhin konnte eine andere Querschnittstudie ebenfalls zeigen, dass in links posteriotemporalen, links okzipitalen und rechts frontalen Ableitungen eine signifikant höhere Theta-*Power* bei PD-MCI-Patienten nachgewiesen werden kann (He, Zhang, Chen et al., 2017). Eine weitere Studie zeigte ebenso eine Erhöhung von Thetaoszillationen bei PD-MCI-Patienten im Vergleich zu einer normalgesunden Kontrollgruppe. Die globale Kognition, abgebildet durch den MOCA-Test, ergab auch hier eine negative Korrelation mit Theta (Polverino, Ajčević, Catalan et al., 2022).

Die Anzahl an Studien, die explizit einzelne kognitive Domänen von PD-Patienten elektrophysiologisch untersucht haben, ist rar. Mit einer aus dieser Kategorie hervorzuhebenden Parkinson-Studie einer Baseler Forschungsgruppe konnte gezeigt werden, dass die Verlangsamung der globalen EEG-*Power* mit einer verschlechterten *Performance* im Bereich Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Wortflüssigkeit und episodischem Langzeit-Gedächtnis einhergeht. Hierbei wurde jedoch weder in einzelne Hirnregionen noch in einzelne Frequenzbänder unterschieden (Zimmermann, Gschwandtner, Hatz et al., 2015).

Darüber hinaus konnte mittels einer methodisch komplexeren funktionellen Konnektivitätsanalyse in einer neueren Studie von 2021 die elektrophysiologische Bedeutung frontaler Hirnareale zur Einordnung der Kognition von PD-Patienten erneut bekräftigt werden. Hierbei zeigte sich in den rechts und links frontalen Thetafrequenzbereichen eine abnorme funktionelle Konnektivität, welche als möglicher Biomarker für PD-MCI gewertet wurde (Cai, Dang, Su et al., 2021).

Dem zugrunde liegt ein breiter wissenschaftlicher Konsens dahingehend, dass Kognition wie auch die limbische und motorische Aktivität wesentlich von frontostriatalen Bahnen gesteuert werden. So konnte bei Gesunden eine bedeutende funktionelle Konnektivität zwischen lateralen präfrontalen Kortexarealen und dem Nucleus caudatus nachgewiesen werden (Morris, Kundu, Dowell et al., 2016).

Dass in der TrainParC-EEG-Studie zusätzlich auch in CL eine negative Korrelation zwischen Theta und Aufmerksamkeit berechnet werden konnte, kann neben den frontalen negativen Korrelationen auch als Teil frontostriataler Verbindungen

interpretiert werden, da die zentralen Oberflächen Elektroden nahe den frontalen Elektroden angeordnet sind (s. Abb. 5). An dieser Stelle wird deutlich, dass die hier verwendete lokale Oberflächen-EEG-Analyse im Vergleich zu einer quellenbasierten Netzwerkanalyse nur unscharf die neuroanatomische Plastizität abzubilden vermag (Schoffelen & Gross, 2009).

Die vierte relevante negative Korrelation ergab sich zwischen PR Theta und dem Gedächtnis. Möglich ist es, dass dieses Ergebnis entweder dadurch zustande kommt, dass Teile der parietalen Ableitungselektroden, welche nahe den temporalen Ableitungen gelegen sind, ebenso wie die temporalen Oberflächen Elektroden Teile des mnestischen Systems abbilden, oder es handelt sich um einen Zufallsbefund.

Gegen das Vorliegen eines Zufallsbefundes spricht das Ergebnis des zweiten Teils dieser zweiten Hypothese, in dem die Veränderung (Δt) des EEGs und der neuropsychologischen Testergebnisse über den Interventionszeitraums hinweg miteinander korreliert wurden. Hierbei ergab sich ebenfalls eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Gedächtnis und Deltatheta in PR. Folglich könnte ein hohes Theta in PR vor einer möglichen Trainingsphase bei PD-MCI-Patienten auf eine Kompromittierung der Gedächtnisleistung hindeuten und den Bedarf eines Trainings anzeigen. Dass sich aus einem erfolgreichen Training (die Gedächtnisleistung der PD-MCI-Patienten der Gesamtgruppe zeigte sich sechs Monate nach dem NeuroVitalis-Training gebessert (Schmidt, Tödt, Berg et al., 2021)) eine Verringerung der Deltatheta-Hirnaktivität in PR erzielen ließ, kann als Ausdruck einer erfolgreichen Trainingssession gewertet werden. Einschränkend ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass erstens in der Düsseldorfer Kohorte eine signifikante Verbesserung der Gedächtnisleistung nicht nachgewiesen werden konnte und dass zweitens die absolute Verringerung der (Delta-)Theta-Power in PR von Prä zu Post kaum sichtbar (s. Abb. 19) und die relative Verringerung (s. Abb. 27) zwar vorhanden, aber nicht signifikant war. Interessant wäre es daher, die EEGs der gesamten TrainParC-Kohorte ($n=64$) zu untersuchen und in einer anderen Studie auch die *Follow-Up*-Untersuchungen mit einer EEG-Ableitung zu ergänzen, um herauszufinden, ob das Training einen langfristigen Einfluss auf die (Delta-)Theta-Hirnaktivität hat.

Für den präinterventionellen Deltatheta-Frequenzbereich ergaben sich keine signifikanten Korrelationen, sodass Theta als Biomarker für PD-MCI geeigneter zu sein scheint.

4.2 Hypothese: Alpha-Erhöhung korreliert mit besserer Kognition

Für Alphaoszillationen ergaben sich äquivalent zu den Thetaoszillationen mehrere negative Korrelationen mit einzelnen kognitiven Domänen, was der ursprünglichen Hypothese widerspricht, dass eine höhere Alpha-Power mit einer besseren Kognition

korreliert. So zeigte erstens die kognitive Domäne Aufmerksamkeit eine negative Korrelation mit den Baseline-Alphaoszillationen in FL, FR und CL. Zweitens ergab sich zwischen Alpha und Exekutivfunktionen ein Trend für eine negative Korrelation über die Zeit Δt in TR.

Die Tatsache, dass demnach bei niedrigerer Alpha-Power eine verbesserte Kognition bei PD-MCI-Patienten vorliegen sollte, ist nicht kongruent mit den Ergebnissen anderer Studien. Ein *Review* von 2016 fasste 23 EEG – und MEG (Magnetencephalographie)-Studien zusammen, in denen festgestellt wurde, dass Alphaoszillationen bei PD-MCI- und PD-D-Patienten erniedrigt waren (Cozac, Gschwandtner, Hatz et al., 2016). So zeigte exemplarisch eine in dem *Review* erwähnte Schweizer Studie, dass insbesondere eine Reduktion niedriger Alpha-1-Oszillationen (8-10Hz) in TR einen elektrophysiologischen Hinweis auf MCI bei PD-Patienten geben kann. Darüber hinaus wurde in dieser Studie berichtet, dass auch linkshemisphärisch (frontal, zentral, temporal und okzipital) abgeleitete Alpha-Power einen Biomarker zur Unterscheidung zwischen PD-MCI und normkognitiven PD-Patienten darstellen kann (Bousleiman, Zimmermann, Ahmed et al., 2014).

Zwei weitere Studien bekräftigten ebenfalls eine niedrigere Alpha-2-Power (10 bzw. 10,5-13Hz) bei PD-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne neurodegenerative Grunderkrankung (Benz, Hatz, Bousleiman et al., 2014; Polverino, Ajčević, Catalan et al., 2022). Auch in dieser letztgenannten Studie wurde eine positive Korrelation zwischen Alpha 2 (10,5-13Hz) und der Performance im MOCA-Score belegt (Polverino, Ajčević, Catalan et al., 2022).

Ähnlich der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Umkehr der Theta-Power während Durchführung des D2-Tests im Vergleich zu den Ruhe-EEG-Ableitungen konnten Dimpfel et al. auch zeigen, dass es während der Testdurchführung in zentroparietalen Regionen zu einem Absinken von Alphaoszillationen kommt und dies im Vergleich zur normkognitiven Kontrollgruppe stärker ausgeprägt ist (Dimpfel, 2014).

In einem experimentellen Ansatz wurden im Rahmen der statistischen Auswertung auch die Korrelationen zwischen den neuropsychologisch erhobenen Testscores und den relativen EEG-Daten postinterventionell berechnet. Hierbei fand sich interessanterweise die ursprüngliche Hypothese bestätigenden Positiv-Korrelationen zwischen Alpha FL Post und Exekutivfunktionen ($r= 0,407$; $p=0,084$; s. Abb. 39) (Trenado, Trauberg, Elben et al., 2023) sowie Alpha TL Post und Exekutivfunktionen ($r=0,415$; $p=0,077$; s. Abb. 40).

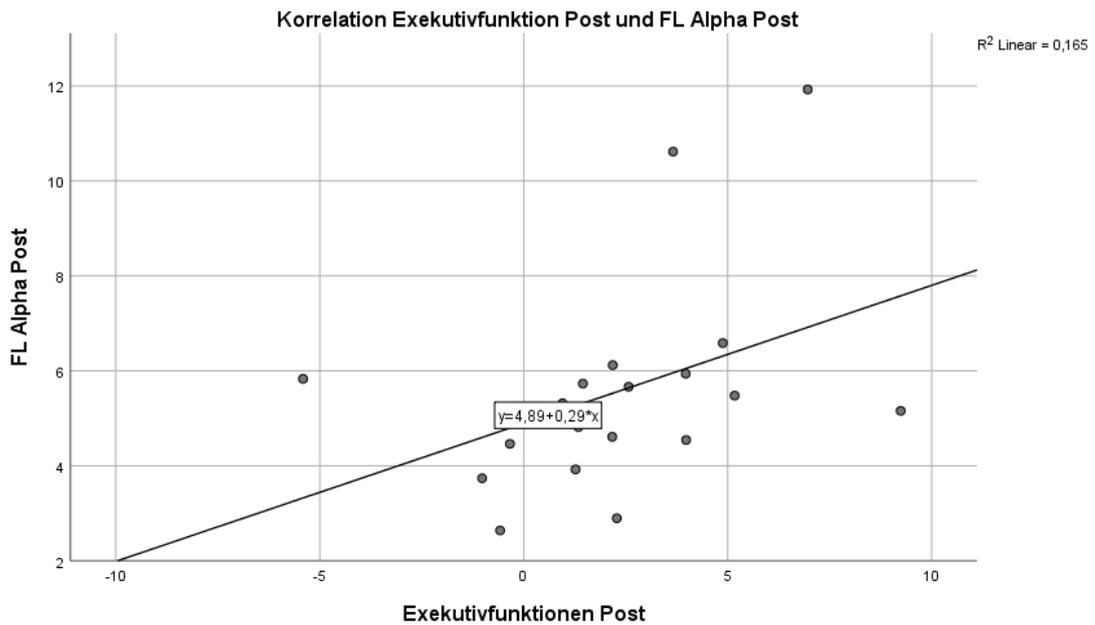


Abb.39: Exekutivfunktionen Post und FL Alpha Post

Streudiagramm mit Anpassungslinie aus SPSS. Stellt den Trend der positiven Korrelation zwischen Exekutivfunktionen und FL Alpha Post dar. FL = frontal links

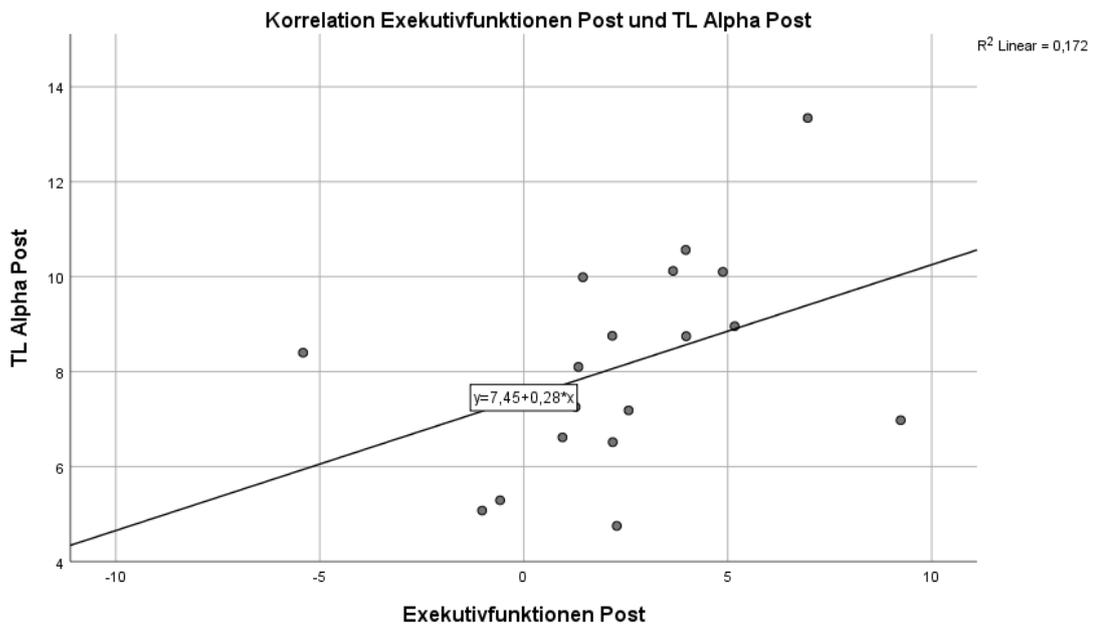


Abb.: 40 Exekutivfunktionen Post und TL Alpha Post

Streudiagramm mit Anpassungslinie aus SPSS. Stellt den Trend der positiven Korrelation zwischen Exekutivfunktionen und TL Alpha Post dar. TL = temporal links

Ruft man sich die *Powerspektren* der zehn betrachteten Hirnregionen noch einmal in Erinnerung, so fällt auf, dass die absolute EEG-*Power* über alle Hirnregionen hinweg im Frequenzspektrum von 0-30 Hz mit Ausnahme von TR von Prä zu Post gesunken ist (s. Abb. 14-20). Dass sich die niedrigen Frequenzbänder mit einer Verbesserung der kognitiven *Performance* verringern (Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit

haben sich postinterventionell verbessert) scheint insbesondere vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur (s.o.) und den hier gefundenen negativen Korrelationen plausibel. Für die Verringerung von Alpha (und höheren Frequenzbändern) bei gleichzeitig verbesserter neuropsychologischer *Performance* besteht jedoch eine Unsicherheit in der Einordnung dieses Ergebnisses. Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, besteht ein wissenschaftlicher Konsens dahingehend, dass bei PD-MCI-Patienten eine verbesserte Kognition, welche durch die in Hypothese 1 bestätigte Verbesserung der neuropsychologischen Test*performance* statistisch belegt wurde, mit einer erhöhten Alpha-Power einhergeht. Das kann anhand der EEG-Powerspektren im zeitlichen Verlauf nicht bestätigt werden. Um einen großen Artefakt auszuschließen, wurden daher zusätzlich relative EEG-Werte mit Referenzierung zu okzipitalen Elektroden (sowohl graphisch für die Powerspektren, als auch für die Korrelationen) berechnet. Diese bildeten jedoch ein ähnliches Ergebnis ab.

Eine eher schwache, aber dennoch mögliche Erklärung für das Absinken von Alpha kann aus zwei vorangegangenen longitudinalen Studien abgeleitet werden:

In einer MEG-Studie, die methodisch unter Verwendung gleicher Frequenzbänder ähnlich den sonst beschriebenen EEG-Studien ist, ergab sich in einer Untersuchung von PD-Patienten über drei bis vier Jahre, dass Alphaoszillationen in mehreren Kerngebieten gleichsam mit motorischen und kognitiven Fähigkeiten sanken (Olde Dubbelink, Stoffers, Deijen et al., 2013). Auch konnte in einer aufwendig angelegten Studie bereits 2008 gezeigt werden, dass über den Zeitraum von zwei Jahren hinweg eine negative Korrelation zwischen alpha und einer *Frontal Assessment Battery* besteht (Bonanni, Thomas, Tiraboschi et al., 2008; Dubois, Slachevsky, Litvan et al., 2000). Es lässt sich hierin eine mögliche, wenn auch schwache Erklärung finden, dass Trainingsinterventionen zwar langfristig gesehen einen Einfluss auf die Kognition, nicht aber auf die Elektrophysiologie der PD-MCI-Patienten haben und Alpha-Power unabhängig davon natürlicherweise mit dem Fortschreiten der Erkrankung absinkt. Einschränkend ist hier jedoch unbedingt zu erwähnen, dass die Untersuchungen dieser anderen Studiengruppen über mehrere Jahre und ohne kognitive Interventionen oder Bewegungstraining erfolgt sind.

Zusammenfassend liegen widersprüchliche Ergebnisse mit den Korrelationen des Alphafrequenzbandes vor. Die ermittelten *Baseline*-Ergebnisse aus Hypothese zwei entsprechen nicht dem allgemeinen wissenschaftlichen Konsens. Es ist daher notwendig, im Rahmen weiterer Untersuchungen die EEG-Rohdaten der anderen Studienzentren mit einzubeziehen und zu sehen, ob sich der statistische Trend, dass eine bessere Kognition präinterventionell mit niedrigeren Alphaoszillationen korreliert, weiter bestätigen lässt.

Limitationen dieses Studiendesigns, die ursächlich für diese konträren Ergebnisse sein

können, sind dem übernächsten Abschnitt zu entnehmen.

4.3 Das EEG als prognostischer Marker auf Therapieerfolg

In der dritten Hypothese wurden mittels Regressionsanalysen neurophysiologische Biomarker für positives Therapieansprechen gesucht. Hierbei ergab sich, dass niedrige Deltathetapower in OL und PL und eine erhöhte Deltathetapower in OR bei PD-MCI-Patienten Therapieerfolg im Bereich Aufmerksamkeit vorhersagen könnte. Dass eine niedrige Power von niedrigfrequenten Oszillationen präinterventionell ein gutes Therapieansprechen vorhersagen soll, erscheint plausibel vor dem Hintergrund, dass ausgeprägtere kognitive Beeinträchtigungen mit einer Erhöhung der (Delta-) Thetapower einhergehen und somit bei niedriger Power präinterventionell die Option besteht, das vermehrte Auftreten von Deltathetaoszillationen durch regelmäßige Trainingseinheiten abzumildern. Die Lokalisation der Elektroden passt zu der Feststellung, dass auch in vorherigen Studien von EEG-Untersuchungen bei PD-MCI-Patienten insbesondere okzipitale, parietale und temporale Ableitungen signifikante Ergebnisse erbracht haben (Cozac, Gschwandtner, Hatz et al., 2016).

Dass hohe Deltathetapower in OR ein positives Therapieansprechen ergeben soll, widerspricht der ursprünglichen Hypothese und dem vorig genannten Interpretationsansatz. Es ist möglich, dass es sich hierbei um einen unspezifischen Zufallsbefund handelt. Die Auswahl von als *Respondern* bezeichneten PD-MCI-Patienten wurde aufgrund der geringen Patientenzahl in Düsseldorf großzügig gewählt. Es wurde bereits eine minimal positive Abweichung vom *Cutoff* 0 ($\Delta t = \text{Prä-Post}$) als Aufnahmekriterium in die *Responder*gruppe gewertet. Diese Auswahl ist störanfällig, in einer Betrachtung aller multizentrischer Daten sollte beispielsweise der Mittelwert von $\Delta t = \text{Prä-Post}$ als *Cutoff* gewählt werden, um *Responder* auszuwählen, die einen merklich positiven Effekt durch das Training hatten.

Dass erstens die Verwendung relativer EEG-Werte zu keinem signifikanten Regressionsmodell führte und zweitens unter Verwendung absoluter EEG-Werte nur Regressionsanalysen unter Einschluss mehrerer Einflussvariablen signifikant wurden, gibt Hinweise darauf, dass die hieraus gewonnenen Erkenntnisse nur vorsichtig zu interpretieren und mit Folgeuntersuchungen zu validieren sind.

Es sollten also für sichere Aussagen größere Patientenzahlen von *Respondern* verwendet werden, um die Ursprungshypothese sicherer belegen oder widerlegen zu können.

Gemäß der Literaturrecherche gibt es jedoch aktuell keine vergleichbaren Studiendesigns, in denen PD-MCI-Patienten kognitives Training erhalten haben und man versucht hat einen präinterventionellen elektrophysiologischen Biomarker zu finden.

4.4 Limitationen

Die TrainParC-EEG-Studie ist Teil der ersten randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie, die im Format einer Längsschnittstudie die EEGs von PD-MCI-Patienten sowohl frequenz- als auch regionsspezifisch untersucht, um sowohl EEG-Korrelationen mit den einzelnen kognitiven Domänen zu analysieren als auch präinterventionell Biomarker für positives Therapieansprechen zu finden.

Somit wurden hier methodisch mehrere in vorherigen Studien verwendete Parameter zusammengeführt: Die EEG-Frequenzanalyse mit Fokussierung auf die Frequenzbänder Theta und Alpha, die Aufteilung der Oberflächen Elektroden in zehn verschiedene Hirncluster, die Untersuchung in Zusammenhang mit zwei verschiedenen Interventionen und die Untersuchung vier verschiedener kognitiver Funktionen. Aus dem Zusammenspiel dieser multiplen Faktoren ergaben sich interessante Ergebnisse, insbesondere statistische Trends, die auf der einen Seite Raum für Interpretationen zulassen und weitere benötigte Untersuchungen nach sich ziehen, auf der anderen Seite aber auch Schwierigkeiten in der wissenschaftlichen Einordnung mit sich bringen. So ergaben sich beispielsweise widersprüchliche Ergebnisse im Kontext mit der Alpha-Hypothese.

Möglicherweise zugrundeliegend für diese teils widersprüchlichen Ergebnisse und den nicht signifikanten Zwischengruppeneffekt der Düsseldorfer Kohorte ist das Studiendesign mit einer relativ kleinen Probandenanzahl von $n=19$.

Außerdem ergaben sich in den beiden Interventionsgruppen auffällige Unterschiede in der Geschlechterverteilung, da die PD-MCI-Patienten zwar randomisiert auf die beiden Interventionsgruppen aufgeteilt wurden, aber kein *Matching* stattgefunden hatte. Eine *Confounder*-Analyse sonstiger epidemiologischer Daten fehlt. So wurden beispielsweise die Einflüsse des Alters, der Bildungsjahre, der Erkrankungsdauer, des UPDRS III und der Lebensform nicht evaluiert. Die Levodopa-Äquivalenzdosis fehlt hier ebenfalls, obwohl dies interpretatorisch relevant sein könnte, da beschrieben wurde, dass die Einnahme von Levodopa eine Erhöhung von Alpha- und Betafrequenzen fördert, gleichzeitig auch zu einem Absinken von Delta- und Thetaoszillationen führen kann (Cozac, Gschwandtner, Hatz et al., 2016).

Aus der kleinen Stichprobe kann möglicherweise resultiert sein, dass kein signifikanter Zwischengruppeneffekt der neuropsychologischen Tests erzielt wurde. Aus diesem Grund sind die Berechnungen der Korrelationen und der Regressionen (Hypothese 2 und 3) mit der Gesamtgruppe erfolgt, um die statistische *Power* zu erhöhen. Betont werden muss daher, dass sich im Rahmen dieser Analyse keine Aussage darüber treffen lässt, ob das NEUROvitalis-Training oder das Bewegungstraining die Kognition der PD-MCI-Patienten stärker verbessert. Es sollte in künftigen Analysen

die Einbeziehung der EEG-Daten aus den anderen drei Studienzentren erfolgen und somit die statistische *Power* erhöht werden. Einschränkend muss an dieser Stelle jedoch erwähnt werden, dass die EEG-Aufnahmen in den Studienzentren jeweils mit unterschiedlich vielen Elektroden erfolgten, sodass die Einbeziehung aller Studienteilnehmer zu Ungunsten der Anzahl von auszuwertenden Oberflächen-EEG-Elektroden und damit der Genauigkeit sein wird.

Es wurde in dieser Studie im Sinne eines exploratorischen Ansatzes auf eine Alpha-Fehler-Korrektur bei geringer Probandenanzahl verzichtet, was als mögliche Fehlerquelle zusätzlich erwähnt werden muss.

In Bezug auf EEG-Analyseprozesse im Rahmen von wissenschaftlichen Arbeiten fehlt es bislang an einer Standardisierung der Prozessierungsschritte, sodass erstens eine hohe Subjektivität der Auswertung insbesondere in der manuellen Artefaktbereinigung besteht und zweitens auch Ergebnisse anderer Studien nicht immer exakt mit den hier berechneten Ergebnissen vergleichbar sind. So gibt es Unterschiede in der Anzahl der ausgewählten Elektroden und der Elektrodenpositionierung, der Zuordnung der Elektroden zu den einzelnen Hirnclustern, der Referenzierung, der Auswahl an (semi-)automatischen mathematischen Analysemethoden, der Zuordnung bestimmter Hertzbereiche zu den Frequenzbändern, der Auswahl an Filtern in der Prozessierung und zuletzt auch der Verwendung absoluter oder relativer EEG-Daten.

Die absoluten EEG-Werte bringen die Schwierigkeit mit sich, dass es interindividuell große Unterschiede zwischen den *Powerspektren* der PD-MCI Patienten gibt. Jedoch konnte in einer anderen Arbeit auch gezeigt werden, dass diese Unterschiede vom Niveau her intraindividuell für 12 bis 40 Monate stabil bleiben. Auf der anderen Seite sind die relativen EEG-Ableitungen schwerer zu interpretieren, da eine Erniedrigung in einem bestimmten Frequenzband auch durch die Veränderung im Nenner zustande kommen kann und gar nichts primär mit der *Power* des berechneten Frequenzbandes zu tun haben muss (Cozac, Gschwandtner, Hatz et al., 2016).

In einigen weniger detailgenauen Studien hat die Verwendung der globalen EEG-*Power* und der globalen Kognition zu einer Verringerung möglicher *Confounder* und somit zu signifikanteren Ergebnissen geführt. Dies sollte in Zukunft auch als Erweiterung des Düsseldorfer- und des Gesamtdatensatzes erfolgen.

Überhaupt haben sich die bislang publizierte Studien unterschiedlichster Testwerte und Auswahlkriterien zur Diagnosestellung PD-MCI bedient, sodass es neben den seit 2012 festgelegten Level II Kriterien der MDS-*Task Force* auch einen standardisierten Testkatalog zur Abbildung der globalen Kognition sowie von Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Visuokonstruktion der PD-MCI-Patienten geben sollte, der in derartigen Studien verwendet werden kann.

In Bezug auf die Auswertung der neuropsychologischen Daten sind ebenfalls

potenzielle Störquellen zu erwähnen: Die Studie war zwar einfach verblindet konzipiert, jedoch teilten die Parkinson-Patienten mitunter den neuropsychologischen Untersuchern unaufgefordert deren Trainingsform mit (Kalbe, Folkerts, Ophey et al., 2020).

Fehlen Standardisierungen für EEG-Prozessierung und die Auswahl neuropsychologischer Testbatterien, so erschwert sich der wissenschaftliche Vergleich mit anderen Studien.

Solche Studien, die während der Testung von Parkinson-Patienten EEGs ableiteten und solche, die sich einer funktionellen Konnektivitätsanalyse bedienten, sind umso schwieriger in einen sicheren Kontext mit den in dieser Dissertation festgestellten Ergebnissen zu bringen.

4.5 Schlussfolgerungen

NEUROvitalis und Bewegungstraining sind wirksame nichtmedikamentöse Therapieansätze, um Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit bei PD-MCI Patienten zu verbessern. Es zeigen sich insbesondere für frontzentrale Ableitungen Hinweise, dass Aufmerksamkeit negativ mit Thetaoszillationen korreliert. Verbesserte Gedächtnisleistung ist in parietalen Ableitungen mit einem erniedrigten Theta assoziiert. Es wurden entgegen unserer Hypothese negative *Baseline*korrelationen zwischen frontozentralen Alphaoszillationen und Aufmerksamkeit gefunden. Es bedarf der Erweiterung des EEG-Patienten-Kollektivs um die Patienten der anderen Studienzentren, um zu verifizieren, ob es sich bei diesem Ergebnis um einen reproduzierbaren Befund handelt. Ebenso benötigt es zukünftig solche Studien, die eine Kontrollgruppe ohne Training und standardisierte EEG-Prozessierung beinhalten. Besser noch sollte in Zukunft im Rahmen einer international anerkannten Studie oder Fachgesellschaft ein standardisiertes EEG-Prozessierungsverfahren entwickelt werden, das wenig subjektive Fehlerquellen hat und in Folgestudien konsequent angewandt wird, um die Ergebnisse auf der Grundlage hoher wissenschaftlicher Standards vergleichen zu können.

Weiterhin konnte in dieser Dissertation gezeigt werden, dass eine niedrige Deltathetapower in OL und PL als neurophysiologischer *Statemarker* ein positives Therapieansprechen für den Bereich Aufmerksamkeit prognostizieren könnte.

Ziel der Entwicklung dieser elektrophysiologischen *Statemarker* soll zukünftig sein, dass diese im klinischen Alltag zeit- und kosteneffizient eingesetzt werden. Entwickelte man beispielsweise Algorithmen, die mittels künstlicher Intelligenz automatisch EEG-Analysen bei am Beginn der Parkinson-Erkrankung stehenden Patienten durchführten, könnte man zügig eine Indikation für kognitives Training oder Bewegungstraining stellen und rezeptieren. Dies scheint vor dem Hintergrund

zunehmenden Personalmangels pragmatischer als lang andauernde und über ein *Basisassessment* hinausgehende kognitive Testungen mit den Patienten, die zusätzlich noch durch ein *Interraterbias* störanfälliger sind. Langfristiges Ziel wäre also eine Aufnahme standardmäßiger EEG-Untersuchungen und standardisierter EEG-Prozessierungen bei PD-Patienten in die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.

Hierzu bedarf es erstens der Analyse aller Studienzentren, zweitens der Genehmigung neuer Studien, die zusätzlich eine Kontrollgruppe beinhalten, einer Studie zur Standardisierung von EEG-Prozessierung und im letzten Schritt einer Verbesserung der Digitalisierung und Programmierung künstlicher Intelligenz im klinischen Alltag. Die Plastizität des menschlichen Gehirns, insbesondere die Interaktionen zwischen einzelnen Kerngebieten und Kortexarealen sind bis heute nicht vollständig verstanden. Um weiteren Einblick in die Verschaltung dieser Areale bei PD-MCI-Patienten zu erlangen, sind weitergehende Verfahren und Messmethoden in Zukunft bedeutend. In den letzten Jahren publizierte Studien ermittelten bereits funktionelle Konnektivität zwischen dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und dem mittleren frontalen Gyrus ((Cai, Dang, Su et al., 2021) oder stellten mittels zusätzlich erfolgter DAT-Scan-Untersuchung den Bezug zum Dopamin-(Transporter)-Stoffwechsel bei Parkinson-Patienten her (Waninger, Berka, Stevanovic Karic et al., 2020).

NEUROvitalis-Training und Bewegungstraining, das durch edukative Anteile über die klassische Physiotherapie hinausgeht, sind probate Mittel, um nicht pharmakologisch positiven Einfluss auf die Kognition von PD-MCI-Patienten zu nehmen und sollten daher niederschwellig angeboten werden.

5 Literatur-und Quellenverzeichnis

- Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G. M., Geurtsen, G. J., Ballard, C., Ray Chaudhuri, K., & Weintraub, D. (2021). Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*, 7(1), 47. doi:10.1038/s41572-021-00280-3
- Aarsland, D., Brønnick, K., Ehrt, U., De Deyn, P. P., Tekin, S., Emre, M., & Cummings, J. L. (2007). Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated caregiver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(1), 36-42. doi:10.1136/jnnp.2005.083113
- Aarsland, D., & Kurz, M. W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol*, 20(3), 633-639. doi:10.1111/j.1750-3639.2009.00369.x
- AMBOSSGmbH. (2022a, zitiert am 27.09.2022 um 09:50h, zuletzt aktualisiert am 02.11.2022). Elektroencephalographie (EEG)
Kapitel: Neurophysiologische Diagnostik, Abschnitt:
Elektroencephalographie 25.04.2022. abgerufen von
<https://next.amboss.com/de/article/Cn0qvg?q=eeg#Z13e421ec6cd2254653b7bffc1c41e611>
- AMBOSSGmbH. (2022b, zitiert am 03.08.2022 um 13:51h zuletzt aktualisiert am 15.05.2023). Symptomkarte Morbus Parkinson. Kapitel: Parkinson-Syndrom und Morbus Parkinson, Abschnitt Abstract abgerufen von
<https://next.amboss.com/de/article/C30qkf?q=parkinson-syndrom+und+morbus+parkinson&m=xkbEJF#Zf3ee709a0b4756e72dde7bedd42ab8ef>
- Antonini, A., Odin, P., Pahwa, R., Aldred, J., Alobaidi, A., Jalundhwala, Y. J., Kukreja, P., Bergmann, L., Inguva, S., Bao, Y., & Chaudhuri, K. R. (2021). The Long-Term Impact of Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel on 'Off'-time in Patients with Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Adv Ther*, 38(6), 2854-2890. doi:10.1007/s12325-021-01747-1
- Armstrong, R. A. (2008). Visual signs and symptoms of Parkinson's disease. *Clinical and Experimental Optometry*, 91(2), 129-138. doi:10.1111/j.1444-0938.2007.00211.x
- Aschenbrenner, A., Tucha, O., & Lange, K. (2000). RWT. Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Handanweisung. . Hogrefe-Verlag
- Baller, G., Kalbe, E., Kaesberg, S., & Kessler, J. (2009). NEUROvitalis. Ein neuropsychologisches Gruppenprogramm zur Förderung der geistigen Leistungsfähigkeit. *ProLog*.
- Beck, A., Steer, R., & Brown, G. (1996). Manual for the Beck depression inventory-II. *Psychological Corporation, San Antonio, Texas, USA*.
- Behrendt, C., Zimmermann, M., & Reichert, A. (2016). Mitophagie: die gezielte Entsorgung unerwünschter Mitochondrien. *BIOspektrum* 01.16. doi:10.1007/s12268-016-0652-9
- Beitz, J. M. (2014). Parkinson's disease: a review. *FBS*, 6(1), 65-74. doi:10.2741/s415
- Benton, A. L., Varney, N. R., & Hamsher, K. d. (1978). Visuospatial Judgment: A Clinical Test. *Archives of Neurology*, 35(6), 364-367. doi:10.1001/archneur.1978.00500300038006
- Benz, N., Hatz, F., Bousleiman, H., Ehrensperger, M. M., Gschwandtner, U., Hardmeier, M., Ruegg, S., Schindler, C., Zimmermann, R., Monsch, A. U., & Fuhr, P. (2014). Slowing of EEG background activity in Parkinson's and

- Alzheimer's disease with early cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci*, 6, 314.doi:10.3389/fnagi.2014.00314
- Bonanni, L., Thomas, A., Tiraboschi, P., Perfetti, B., Varanese, S., & Onofrj, M. (2008). EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain*, 131(Pt 3), 690-705.doi:10.1093/brain/awm322
- Bousleiman, H., Zimmermann, R., Ahmed, S., Hardmeier, M., Hatz, F., Schindler, C., Roth, V., Gschwandtner, U., & Fuhr, P. (2014). Power spectra for screening parkinsonian patients for mild cognitive impairment. *Ann Clin Transl Neurol*, 1(11), 884-890.doi:10.1002/acn3.129
- Brickenkamp, R. (1962). Test d2: Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. *Hogrefe Verlag*.
- Brickenkamp, R., Schmidt-Atzert, L., & Liepmann, D. (2010). Test d2-Revision: Aufmerksamkeits-und Konzentrationstest. *Hogrefe Göttingen*.
- Cai, M., Dang, G., Su, X., Zhu, L., Shi, X., Che, S., Lan, X., Luo, X., & Guo, Y. (2021). Identifying Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease With Electroencephalogram Functional Connectivity. *Front Aging Neurosci*, 13, 701499.doi:10.3389/fnagi.2021.701499
- Carbone, F., Djamshidian, A., Seppi, K., & Poewe, W. (2019). Apomorphine for Parkinson's Disease: Efficacy and Safety of Current and New Formulations. *CNS Drugs*, 33(9), 905-918.doi:10.1007/s40263-019-00661-z
- Caviness, J. N., Hentz, J. G., Evidente, V. G., Driver-Dunckley, E., Samanta, J., Mahant, P., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Shill, H. A., & Adler, C. H. (2007). Both early and late cognitive dysfunction affects the electroencephalogram in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 13(6), 348-354.doi:10.1016/j.parkreldis.2007.01.003
- Cozac, V. V., Gschwandtner, U., Hatz, F., Hardmeier, M., Rüegg, S., & Fuhr, P. (2016). Quantitative EEG and Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*, 2016, 9060649.doi:10.1155/2016/9060649
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. (1987). California Verbal Learning Test: Adult Version: Manual. *Psychological Corporation*.
- DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*, 13(7), 281-285.doi:10.1016/0166-2236(90)90110-v
- Deutsche-Gesellschaft-für-Neurologie. (2016, zitiert am 19.05.2023, 10:14h, zuletzt aktualisiert am 05.04.2016). Idiopathisches Parkinson-Syndrom DGN S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. Langversion abgerufen von <https://dgn.org/leitlinie/130>
- Dimpfel, W. (2014). Neurophysiological Biomarker of Mild Cognitive Impairment. *Advances in Alzheimer's Disease*, 03(02), 64-77.doi:10.4236/aad.2014.32008
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A., Dickson, D., Duyckaerts, C., Cummings, J., Gauthier, S., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., Mizuno, Y., McKeith, I. G., Olanow, C. W., Poewe, W., Sampaio, C., Tolosa, E., & 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
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621-1626.doi:10.1212/wnl.55.11.1621
- EASYCAP_GmbH. TinCap TC128 by Easycap 128 Channel Standard EEG Recording Cap: Tin Electrodes with 6 mm central opening, 10-5%-System.

- abgerufen von <https://www.easycap.de/>
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G. A., Cummings, J., Dickson, D. W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., Quinn, N., Sampaio, C., Tolosa, E., & Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22(12), 1689-1707; quiz 1837.doi:10.1002/mds.21507
- Fahn, S., Jankovic, J., & Olanow C. W. (2008, zitiert am 31.10.2020, 18:22 zuletzt aktualisiert am 1.07.2008). MDS-UPDRS. abgerufen von https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/MDS-UPDRS-Rating-Scales/MDS-UPDRS_German_Official_Translation_FINAL.pdf
- Fan, Y., Liang, X., Han, L., Shen, Y., Shen, B., Chen, C., Sun, Y., Wang, J., & Tang, Y. (2020). Determinants of Quality of Life According to Cognitive Status in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*, 12, 269.doi:10.3389/fnagi.2020.00269
- Folkerts, A. K., Dorn, M. E., Roheger, M., Maassen, M., Koerts, J., Tucha, O., Altgassen, M., Sack, A. T., Smit, D., Haarmann, L., & Kalbe, E. (2018). Cognitive Stimulation for Individuals with Parkinson's Disease Dementia Living in Long-Term Care: Preliminary Data from a Randomized Crossover Pilot Study. *Parkinsons Dis*, 2018, 8104673.doi:10.1155/2018/8104673
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 51(6), 745-752.doi:10.1136/jnnp.51.6.745
- Goetz, C. G., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Stern, M., Tilley, B. C., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., W. O. C., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J. A., van Hilten, J. J., & LaPelle, N. (2007). Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, Format, and Clinimetric Testing Plan. *Movement Disorders, Vol. 22*, 41–47.doi:<https://doi.org/10.1002/mds.21198>
- Goldman, J. G., & Litvan, I. (2011). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Minerva Med*, 102(6), 441-459.
- Grant, D. A., & Berg, E. A. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a weigl-type card-sorting problem *Journal of Experimental Psychology*.
- Güntekin, B., Hanoğlu, L., Güner, D., Yılmaz, N. H., Çadırcı, F., Mantar, N., Aktürk, T., Emek-Savaş, D. D., Özer, F. F., Yener, G., & Başar, E. (2018). Cognitive Impairment in Parkinson's Disease Is Reflected with Gradual Decrease of EEG Delta Responses during Auditory Discrimination. *Front Psychol*, 9, 170.doi:10.3389/fpsyg.2018.00170
- Haben, D., Stoppel, C., & Pusch, T. (2019, zitiert am 31.10.2020) Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. abgerufen von https://de.wikipedia.org/wiki/Hamburg-Wechsler-Intelligenztest_f%C3%BCr_Erwachsene#:~:text=Der%20Untertest%20%E2%80%9ABuchstaben%2DZahlen%2D,alphabetischer%20Reihenfolge%20wiedergegeben%20werden%20m%C3%BCssen.
- He, X., Zhang, Y., Chen, J., Xie, C., Gan, R., Wang, L., & Wang, L. (2017). Changes in theta activities in the left posterior temporal region, left occipital region and right frontal region related to mild cognitive impairment in Parkinson's

- disease patients. *Int J Neurosci*, 127(1), 66-72. doi:10.3109/00207454.2016.1143823
- Hilger, E., & Kasper, S. (2002). Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 4, 17-22.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism. *onset, progression, and mortality*, 17(5), 427-427. doi:10.1212/wnl.17.5.427
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55(3), 181-184. doi:10.1136/jnnp.55.3.181
- Irani, F. (2011). Judgment of Line Orientation. In J. S. Kreutzer, J. DeLuca, & B. Caplan (Eds.), *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (pp. 1372-1374). New York, NY: Springer New York.
- Jessen, F., Wolfsgruber, S., Wiese, B., Bickel, H., Mösch, E., Kaduszkiewicz, H., Pentzek, M., Riedel-Heller, S. G., Luck, T., Fuchs, A., Weyerer, S., Werle, J., van den Bussche, H., Scherer, M., Maier, W., Wagner, M., German Study on Aging, C., & Patients, D. i. P. C. (2014). AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 10(1), 76-83. doi:https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.09.017
- Kalbe, E., Folkerts, A. K., Ophey, A., Eggers, C., Elben, S., Dimenshteyn, K., Sulzer, P., Schulte, C., Schmidt, N., Schlenstedt, C., Berg, D., Witt, K., Wojtecki, L., & Liepelt-Scarfone, I. (2020). Enhancement of Executive Functions but Not Memory by Multidomain Group Cognitive Training in Patients with Parkinson's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Hindawi, Volume 2020*. doi:https://doi.org/10.1155/2020/4068706
- Kalbe, E., Rehberg, S. P., Heber, I., Kronenbuerger, M., Schulz, J. B., Storch, A., Linse, K., Schneider, C., Gräber, S., Liepelt-Scarfone, I., Berg, D., Dams, J., Balzer-Geldsetzer, M., Hilker, R., Oberschmidt, C., Witt, K., Schmidt, N., Mollenhauer, B., Trenkwalder, C., Spottke, A., Roeske, S., Wittchen, H.-U., Riedel, O., & Dodel, R. (2016). Subtypes of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: evidence from the LANDSCAPE study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(10), 1099-1105. doi:10.1136/jnnp-2016-313838
- Kalbe, E., Reinhold, N., Ender, U., & Kessler, J. (2010). ACL- Aphasie-Check-Liste *ProLog, Cologne*
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet*, 386(9996), 896-912. doi:10.1016/s0140-6736(14)61393-3
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (2001). Boston naming test: Pro-ed.
- Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., Yamamura, Y., Minoshima, S., Yokochi, M., Mizuno, Y., & Shimizu, N. (1998). Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*, 392(6676), 605-608. doi:10.1038/33416
- Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Breen, D. P., Khoo, T. K., Williams-Gray, C. H., Barker, R. A., Collerton, D., Taylor, J. P., & Burn, D. J. (2016). Cognitive decline and quality of life in incident Parkinson's disease: The role of attention. *Parkinsonism Relat Disord*, 27, 47-53. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.04.009
- Leung, I. H., Walton, C. C., Hallock, H., Lewis, S. J., Valenzuela, M., & Lampit, A.

- (2015). Cognitive training in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 85(21), 1843-1851.doi:10.1212/wnl.0000000000002145
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., Rodriguez-Oroz, M. C., Troster, A. I., & Weintraub, D. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord*, 26(10), 1814-1824.doi:10.1002/mds.23823
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., Mollenhauer, B., Adler, C. H., Marder, K., Williams-Gray, C. H., Aarsland, D., Kulisevsky, J., Rodriguez-Oroz, M. C., Burn, D. J., Barker, R. A., & Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, 27(3), 349-356.doi:10.1002/mds.24893
- Magen, I., Fleming, S. M., Zhu, C., Garcia, E. C., Cardiff, K. M., Dinh, D., De La Rosa, K., Sanchez, M., Torres, E. R., Masliah, E., Jentsch, J. D., & Chesselet, M. F. (2012). Cognitive deficits in a mouse model of pre-manifest Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*, 35(6), 870-882.doi:10.1111/j.1460-9568.2012.08012.x
- Mahal, P., Suthar, N., & Nebhinani, N. (2021). Spotlight on Oculogyric Crisis: A Review. *Indian J Psychol Med*, 43(1), 5-9.doi:10.1177/0253717620942096
- McGregor, M. M., & Nelson, A. B. (2019). Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. *Neuron*, 101(6), 1042-1056.doi:10.1016/j.neuron.2019.03.004
- Monastero, R., Cicero, C. E., Baschi, R., Davi, M., Luca, A., Restivo, V., Zangara, C., Fierro, B., Zappia, M., & Nicoletti, A. (2018). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: the Parkinson's disease cognitive study (PACOS). *Journal of Neurology*, 265(5), 1050-1058.doi:10.1007/s00415-018-8800-4
- Morris, L. S., Kundu, P., Dowell, N., Mechelmans, D. J., Favre, P., Irvine, M. A., Robbins, T. W., Daw, N., Bullmore, E. T., Harrison, N. A., & Voon, V. (2016). Fronto-striatal organization: Defining functional and microstructural substrates of behavioural flexibility. *Cortex*, 74, 118-133.doi:10.1016/j.cortex.2015.11.004
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53(4), 695-699.doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Niemann, H., Sturm, W., Thöne-Otto, A., & Willmes, K. (2008). CVLT. California Verbal Learning Test. Deutsche Adaptation. . *Pearson*
- Olde Dubbelink, K. T., Stoffers, D., Deijen, J. B., Twisk, J. W., Stam, C. J., Hillebrand, A., & Berendse, H. W. (2013). Resting-state functional connectivity as a marker of disease progression in Parkinson's disease: A longitudinal MEG study. *Neuroimage Clin*, 2, 612-619.doi:10.1016/j.nicl.2013.04.003
- Oostenveld, R., & Praamstra, P. (2001). The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clin Neurophysiol*, 112(4), 713-719.doi:10.1016/s1388-2457(00)00527-7
- Orgeta, V., McDonald, K. R., Poliakoff, E., Hindle, J. V., Clare, L., & Leroi, I. (2020). Cognitive training interventions for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2(2).doi:10.1002/14651858.CD011961.pub2
- Osterrieth, P.-A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe. *Arch. Psychol.* 30,

- Pagano, G., Niccolini, F., & Politis, M. (2016). Imaging in Parkinson's disease. *Clin Med (Lond)*, *16*(4), 371-375. doi:10.7861/clinmedicine.16-4-371
- Parkinson, J. (1817). An Essay on the Shaking Palsey *Tredition Classics* 13.
- Polverino, P., Ajčević, M., Catalan, M., Mazzon, G., Bertolotti, C., & Manganotti, P. (2022). Brain oscillatory patterns in mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Parkinson's disease: An exploratory high-density EEG study. *Clin Neurophysiol*, *138*, 1-8. doi:10.1016/j.clinph.2022.01.136
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *30*(12), 1591-1601. doi:https://doi.org/10.1002/mds.26424
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Arch. Psychol.* *28*, 286–340
- Rozenblatt, S. (2018). Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome. In J. S. Kreutzer, J. DeLuca, & B. Caplan (Eds.), *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (pp. 539-542). Cham: Springer International Publishing.
- Schmidt, N., Tödt, I., Berg, D., Schlenstedt, C., Folkerts, A. K., Opehy, A., Dimenshteyn, K., Elben, S., Wojtecki, L., Liepelt-Scarfone, I., Schulte, C., Sulzer, P., Eggers, C., Kalbe, E., & Witt, K. (2021). Memory enhancement by multidomain group cognitive training in patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment: long-term effects of a multicenter randomized controlled trial. *Journal of Neurology*. doi:https://doi.org/10.1007/s00415-021-10568-9
- Schoffelen, J. M., & Gross, J. (2009). Source connectivity analysis with MEG and EEG. *Hum Brain Mapp*, *30*(6), 1857-1865. doi:10.1002/hbm.20745
- Shin MS, P. S., Park SR, Seol SH, Kwon JS. Test. Nat Protoc. 2006. (2006). Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth Complex Figure *Nat Protoc*. doi:10.1038/nprot.2006.115
- Simon, D. K., Tanner, C. M., & Brundin, P. (2020). Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med*, *36*(1), 1-12. doi:10.1016/j.cger.2019.08.002
- Sousa, N. M. F., Neri, A., Brandi, I. V., & Brucki, S. M. D. (2021). Impact of cognitive intervention on cognitive symptoms and quality of life in idiopathic Parkinson's disease: a randomized and controlled study. *Dement Neuropsychol*, *15*(1), 51-59. doi:10.1590/1980-57642021dn15-010005
- Sun, C., & Armstrong, M. J. (2021). Treatment of Parkinson's Disease with Cognitive Impairment: Current Approaches and Future Directions. *Behav Sci (Basel)*, *11*(4). doi:10.3390/bs11040054
- Testzentrale. (2001, zitiert am 31.10.2020, zuletzt aktualisiert 2001). Regensburger Wortflüssigkeits-Test. abgerufen von <https://www.testzentrale.de/shop/regensburger-wortfluessigkeits-test.html>
- Testzentrale. (2008, zitiert am 31.10.2020, zuetzt aktualisiert 2008) California Verbal Learning Test abgerufen von <https://www.testzentrale.de/shop/california-verbal-learning-test.html>
- Testzentrale. (2010, zitiert am 31.10. 2020, zuletzt aktualisiert 2010) Aphasie-Check-Liste. abgerufen von <https://www.testzentrale.de/shop/aphasie-check-liste.html>
- Testzentrale. (2017, zitiert am 31.10.2020, zuletzt aktualisiert 2017) d2-R. *Hogrefe*

- Verlag* abgerufen von <https://www.testzentrale.de/shop/elektronische-fassung-des-aufmerksamkeits-und-konzentrationstests.html#1+1>
- Trenado, C., Trauberg, P., Elben, S., Dimenshteyn, K., Folkerts, A.-K., Witt, K., Weiss, D., Liepelt-Scarfone, I., Kalbe, E., & Wojtecki, L. (2023). Resting state EEG as biomarker of cognitive training and physical activity's joint effect in Parkinson's patients with mild cognitive impairment. *Neurological Research and Practice*, 5(1), 46.doi:10.1186/s42466-023-00273-5
- Valente, E. M., Abou-Sleiman, P. M., Caputo, V., Muqit, M. M., Harvey, K., Gispert, S., Ali, Z., Del Turco, D., Bentivoglio, A. R., Healy, D. G., Albanese, A., Nussbaum, R., González-Maldonado, R., Deller, T., Salvi, S., Cortelli, P., Gilks, W. P., Latchman, D. S., Harvey, R. J., Dallapiccola, B., Auburger, G., & Wood, N. W. (2004). Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*, 304(5674), 1158-1160.doi:10.1126/science.1096284
- von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., Oertel, W., Siebert, U., Berger, K., & 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
- Waninger, S., Berka, C., Stevanovic Karic, M., Korszen, S., Mozley, P. D., Henchcliffe, C., Kang, Y., Hesterman, J., Mangoubi, T., & Verma, A. (2020). Neurophysiological Biomarkers of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, 10(2), 471-480.doi:10.3233/jpd-191844
- Wechsler, D., & Petermann, F. (2012, zitiert am 31.10.2020, zuletzt aktualisiert 2012). WAIS-IV | Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition, Deutsche Fassung *Pearson* abgerufen von <https://www.pearsonclinical.de/wais-iv.html>
- Wiesli, D., Meyer, A., Fuhr, P., & Gschwandtner, U. (2017). Influence of Mild Cognitive Impairment, Depression, and Anxiety on the Quality of Life of Patients with Parkinson Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 7(3), 297-308.doi:10.1159/000478849
- Williams-Gray, C. H., Mason, S. L., Evans, J. R., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2013). The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84(11), 1258-1264.doi:10.1136/jnnp-2013-305277
- Wirtz, M. A. (2020, zitiert am 31.10.2020, zuletzt aktualisiert 2020). Boston Naming Test abgerufen von <https://dorsch.hogrefe.com/stichwort/boston-naming-test>
- Zimmermann, R., Gschwandtner, U., Hatz, F., Schindler, C., Bousleiman, H., Ahmed, S., Hardmeier, M., Meyer, A., Calabrese, P., & Fuhr, P. (2015). Correlation of EEG slowing with cognitive domains in nondemented patients with Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 39(3-4), 207-214.doi:10.1159/000370110

6 Anhang

6.1 Übersicht der nicht signifikanten Ergebnisse (Hypothese 2)

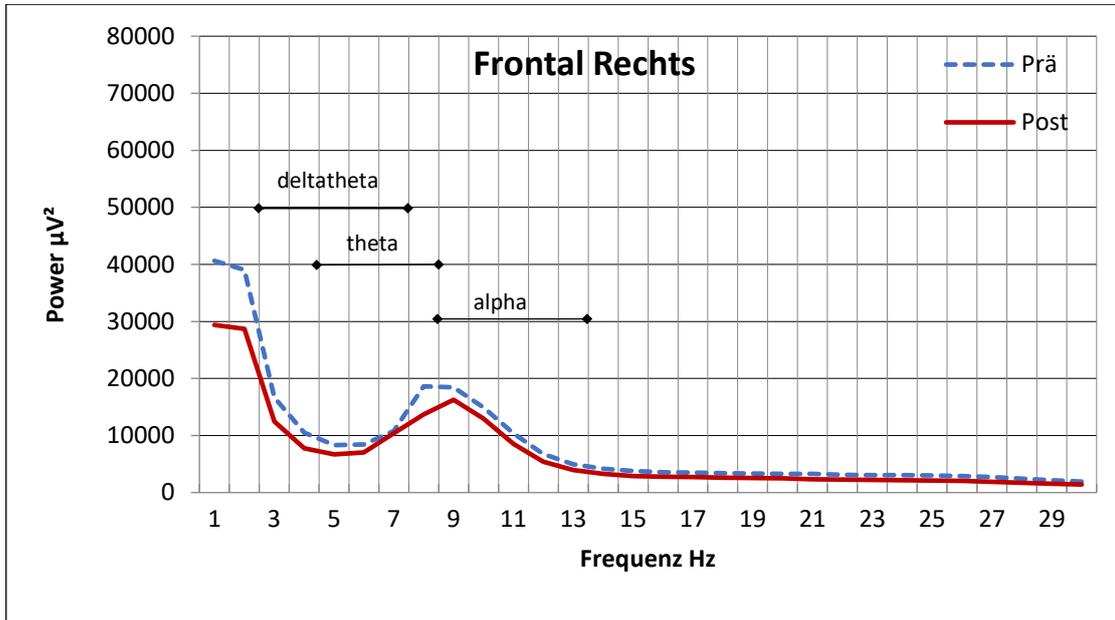


Abb.41: Absolute EEG-Power in FR

Dargestellt ist das Powerspektrum im Bereich von 0-30Hz von Prä zu Post in FR. Der Wilcoxon-Test ergab für die Verringerung der Deltatheta-Power kein signifikantes Ergebnis ($z = -1,610$; $p = 0,107$), ebenso nicht für den Thetabereich ($z = -1,449$; $p = 0,147$). Ein gepaarter t-Test zeigte keine signifikante Alpha-Verringerung ($t(18) = 1,528$, $p = 0,144$). FR = frontal rechts

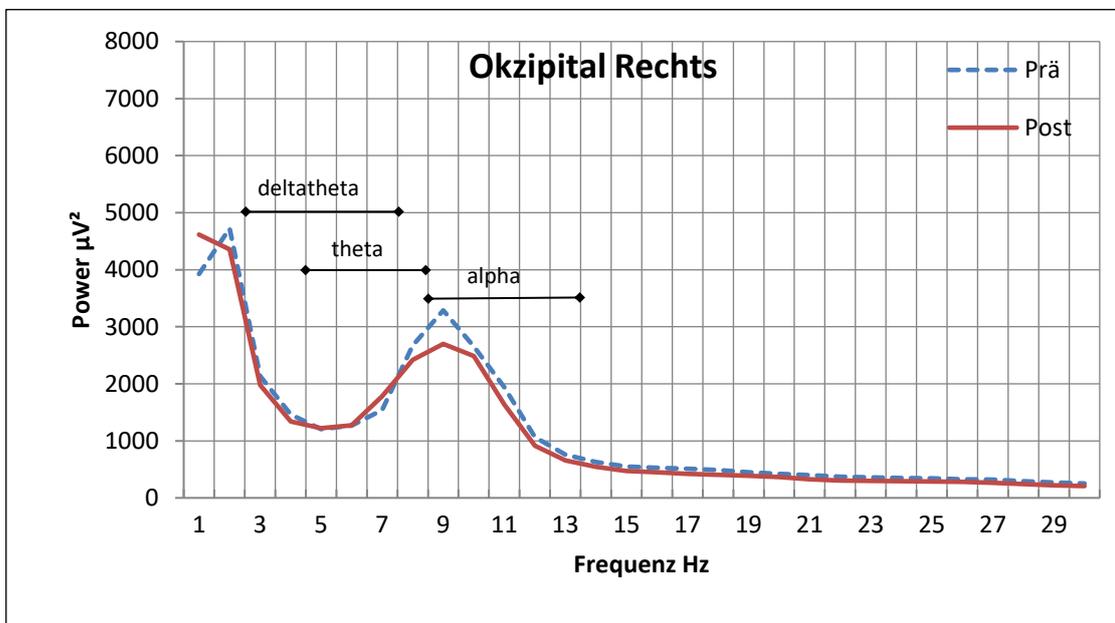


Abb.42: Absolute EEG-Power in OR

Dargestellt ist das Powerspektrum im Bereich von 0-30Hz von Prä zu Post in OR. Der Wilcoxon-Test ergab für die Veränderung der Deltatheta-Power kein signifikantes Ergebnis ($z = 0$; $p = 1,0$), ebenso nicht für den Thetafrequenzbereich ($z = 0,0$; $p = 1,0$). Ein weiterer Wilcoxon-Test zeigte ebenfalls keine signifikante Alpha-Verringerung ($z = -1,569$, $p = 0,117$). OR = okzipital rechts

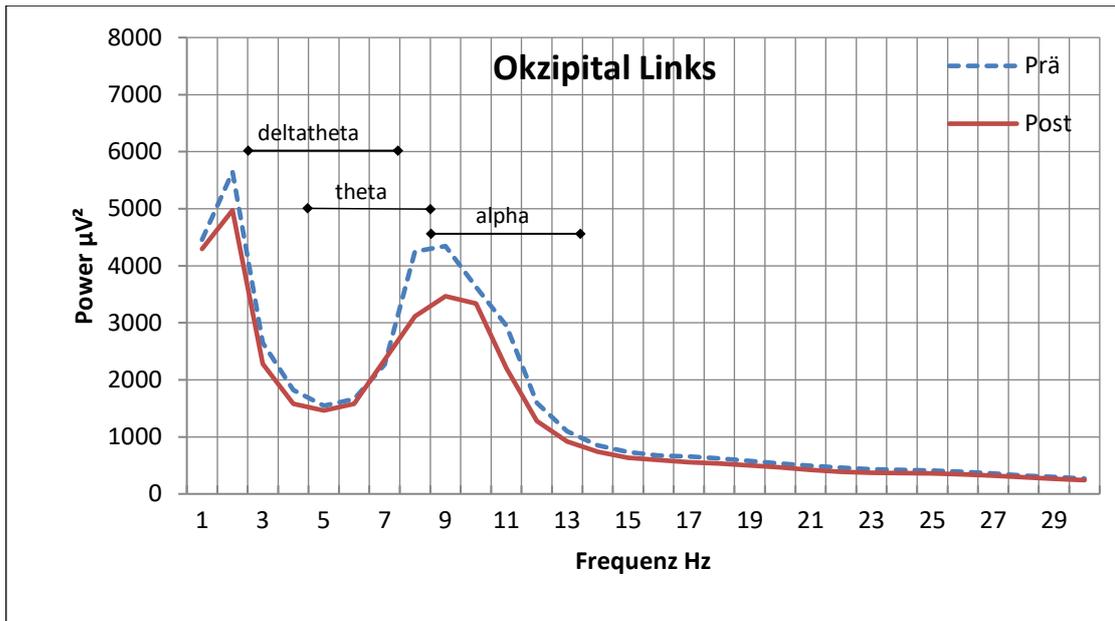


Abb.43: Absolute EEG-Power in OL

Dargestellt ist das Powerspektrum im Bereich von 0-30Hz von Prä zu Post in OL. Der Wilcoxon-Test ergab für die Verringerung der Deltatheta-Power kein signifikantes Ergebnis ($z=-0,805$; $p=0,421$), ebenso nicht für den Thetafrequenzbereich ($z=-0,724$; $p=0,469$). Ein gepaarter t-Test zeigte keine signifikante Alpha-Verringerung ($t(18)=1,687$, $p=0,109$). OL = okzipital links

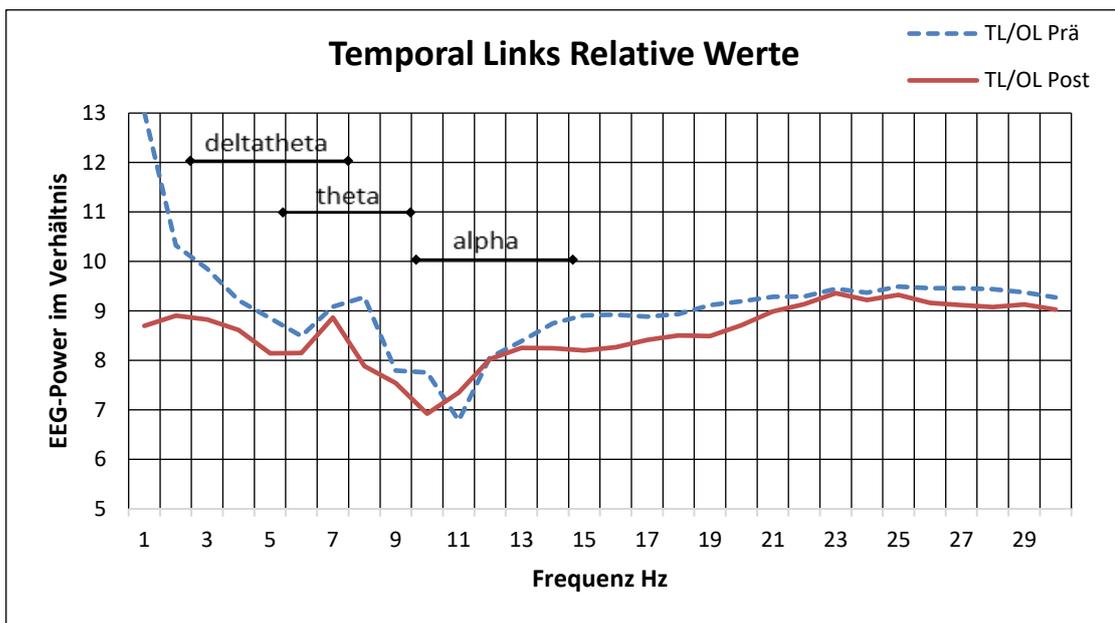


Abb.44: Relative EEG-Power in TL

Dargestellt ist die Entwicklung der relativen EEG-Power im Bereich von 0-30Hz von Prä zu Post in TL. Es zeigte sich keine signifikante Veränderung in Deltathetaoszillationen ($t(18)=0,814$; $p=0,426$), in Thetaoszillationen ($t(18)=0,369$; $p=0,717$) sowie in Alphaoszillationen ($t(18)=0,25$; $p=0,806$). TL = temporal links

6.2 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Lars Wojtecki und allen Mitgliedern der AG Wojtecki des Institutes für klinische Neurowissenschaften und medizinische Psychologie der HHU Düsseldorf, hierbei insbesondere Herrn Dr. Carlos Trenado und Frau Dr. Saskia Elben für die langjährige Zusammenarbeit und Unterstützung meiner Promotion, auch über Krisenzeiten der Corona-Pandemie und weite Distanzen hinweg. Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Tobias Kalenscher aus der Psychologie und Herrn Prof. Dr. Alfons Schnitzler als Institutsdirektor für die Supervision meiner Promotion. Ein weiterer Dank geht an meinen Zweitgutachter Herrn Prof. Dr. Thomas Beez. Außerdem geht ein großer Dank an alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Uniklinik Düsseldorf und den anderen drei Studienzentren, die ferner an der TrainParC-Studie beteiligt waren, sowie den in die Studie eingeschlossenen Parkinson- Patientinnen- und -patienten, dass ich auf Basis der durch sie erhobenen bzw. generierten Daten meine Analysen durchführen durfte. Zuletzt richte ich einen herzlichen Dank an meine Familie und meine Freunde, die mich immer darin bestärkt haben, diesen großen Meilenstein in meinem Leben zu meistern.