

**Quantitative EEG-Analyse bei Parkinson Patienten
ohne Demenz in Korrelation zu strukturellen MRT-Veränderungen:
eine VBM-Studie**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen**

vorgelegt von

Henrike Anne Noack

aus Wetzlar

Gießen 2012

**Aus der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH,
Standort Gießen, Herr Prof. Dr. M. Kaps**

Gutachter: PD Dr. Reuter

Gutachter: Prof. Dr. Krombach

Tag der Disputation: 03.06.2014

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Der Morbus Parkinson.....	2
1.1.1	<i>Kognitive Defizite und Demenz bei Morbus Parkinson.....</i>	<i>5</i>
1.2	Das EEG und die quantitative EEG-Analyse bei Morbus Parkinson.....	9
1.2.1	<i>Grundlagen des EEGs.....</i>	<i>9</i>
1.2.2	<i>Frequenzbänder im EEG</i>	<i>10</i>
1.2.3	<i>Die quantitative EEG-Analyse.....</i>	<i>11</i>
1.2.4	<i>Medikamenten- und Alters-Effekte auf das EEG.....</i>	<i>11</i>
1.2.5	<i>EEG bei Morbus Parkinson: Ein Überblick zu bisherigen Studien</i>	<i>13</i>
1.3	MRT und VBM bei Morbus Parkinson.....	17
1.3.1	<i>Grundlagen der VBM</i>	<i>17</i>
1.3.2	<i>VBM bei Morbus Parkinson: Ein Überblick zu bisherigen Studien</i>	<i>18</i>
1.4	Zusammenfassung: aktueller Stand.....	22
1.5	Fragestellung und Zielsetzung	24
1.6	Studiendesign	26
2	Probanden und Methoden	29
2.1	Patientengruppe.....	29
2.1.1	<i>Anzahl der Patienten und Geschlechts- / Altersverteilung</i>	<i>29</i>
2.1.2	<i>Krankheitsdauer und neurologischer / neuropsychologischer Status</i>	<i>30</i>
2.1.3	<i>Medikation</i>	<i>33</i>
2.2	Kontrollgruppe	34
2.2.1	<i>Anzahl der Probanden und Geschlechts- / Altersverteilung</i>	<i>34</i>
2.2.2	<i>Neurologischer / neuropsychologischer Status.....</i>	<i>35</i>
2.2.3	<i>Medikation</i>	<i>35</i>

2.3	Software.....	36
2.4	Durchführung und Statistik: Neuropsychologische Tests.....	37
2.4.1	<i>Durchführung</i>	37
2.4.2	<i>Statistische Analysen</i>	39
2.5	Technische Datenauswertung und Statistik: Längsschnittstudie EEG	41
2.5.1	<i>Technische Grundlagen</i>	41
2.5.2	<i>Ablauf</i>	41
2.5.3	<i>Computergestützte EEG-Analyse mittels Brain Vision Analyser</i>	42
2.5.4	<i>Computergestützte EEG-Analyse mittels Matlab</i>	43
2.5.5	<i>Alpha Peak Analyse</i>	44
2.5.6	<i>Power Analyse</i>	44
2.6	Technische Datenauswertung und Statistik: Querschnittstudie der strukturellen MRT-Daten mit EEG- und neuropsychologischen Daten.....	45
2.6.1	<i>Regressoren für die Second Level Analyse</i>	45
2.6.2	<i>Second Level Analyse</i>	45
2.7	Statistik: Querschnittstudie der EEG- und neuropsychologischen Daten.....	47
3	Ergebnisse.....	48
3.1	Altersverteilung.....	48
3.2	Neuropsychologische Tests.....	48
3.2.1	<i>MMST</i>	49
3.2.2	<i>ZVT</i>	50
3.2.3	<i>PASAT1</i>	53
3.2.4	<i>Zusammenfassung</i>	55
3.3	Längsschnittstudie: EEG	56
3.3.1	<i>Alpha Peak Analyse</i>	56
3.3.2	<i>Power-Verteilung bei geschlossenen Augen</i>	60
3.3.3	<i>Power-Verteilung bei geöffneten Augen</i>	69

3.3.4	<i>Power-Verteilung bei 2min-Hyperventilation</i>	75
3.4	Querschnittstudie: strukturelle MRT-Daten mit EEG- und neuropsychologischen Daten	78
3.4.1	<i>Korrelationsanalyse der EEG- und neuropsychologischen Daten</i>	78
3.4.2	<i>Second Level Analyse</i>	79
3.4.3	<i>Kontraste</i>	80
3.4.4	<i>Ganzkopfanalyse</i>	80
3.4.5	<i>„Region of Interest“-Analyse</i>	82
3.5	Querschnittstudie: EEG- und neuropsychologische Daten.....	84
3.6	Zusammenfassung.....	89
4	Diskussion.....	91
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse und Interpretation	91
4.1.1	<i>Längsschnittstudie: Neuropsychologie</i>	91
4.1.2	<i>Längsschnittstudie: EEG</i>	93
4.1.3	<i>Querschnittstudie: Strukturelle MRT-Daten mit EEG- und neuropsychologischen Daten</i>	99
4.1.4	<i>Querschnittstudie: EEG- und neuropsychologische Daten</i>	103
4.1.5	<i>Zusammenfassende Interpretation</i>	105
4.2	Klinische Implikation und Relevanz.....	107
4.3	Limitation der Studie und Ausblick	109
5	Zusammenfassung.....	110
6	Summary.....	111
7	Abkürzungsverzeichnis.....	112
8	Abbildungsverzeichnis	113
9	Tabellenverzeichnis.....	115
10	Literaturverzeichnis	118

11	Anhang.....	131
	Anhang A: Korrelationsanalyse der EEG-Daten, des Alters und der Ergebnisse der neuropsychologischen Tests.....	132
	Anhang B: Design-Matrix Kontrollen.....	136
	Anhang C: Design-Matrix Patienten	137
12	Poster DGN-Kongress 2012.....	138
13	Erklärung zur Dissertation	139
14	Danksagung.....	140

1 Einleitung

Die Parkinson-Krankheit stellt eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen in Europa und Nordamerika dar. Lange Zeit wurden die kognitiven Beeinträchtigungen, die diese Krankheit im Verlauf neben den motorischen Störungen oft mit sich bringt, vernachlässigt. Da milde kognitive Störungen meist schon sehr früh im Krankheitsverlauf auftreten und ein Progress hin zu einer manifesten Demenz durchaus häufig beobachtet werden kann, erscheint es besonders wichtig, frühe Indizien für den kognitiven Abbau möglichst im Anfangsstadium zu erfassen um möglichst schnell präventive Maßnahmen ergreifen zu können.

In der vorliegenden Studie zum Thema „Quantitative EEG-Analyse bei Parkinson Patienten ohne Demenz in Korrelation zu strukturellen MRT-Veränderungen: eine VBM-Studie“ werden drei verschiedene Methoden untersucht, die in der Diagnostik der Parkinson-Krankheit angewendet werden. Hierzu zählen neuropsychologische Tests (NP), das Elektroenzephalogramm (EEG) und die Magnetresonanztomographie (MRT). Die Studie untersucht, 1. ob die Ergebnisse dieser Methoden korrelieren und 2. ob und welche EEG-Veränderungen im Verlauf der Erkrankung bei Parkinson Patienten mit leichten, vor allem exekutiven Einschränkungen auftreten.

Der folgende Abschnitt soll einen Einblick in das klinische Bild der Parkinson-Krankheit mit Schwerpunkt auf die kognitiven Funktionen geben und die in der Arbeit verwendeten technischen Untersuchungen EEG und MRT vorstellen.

1.1 Der Morbus Parkinson

“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.” S. 1

“The first symptoms perceived are, a slight sense of weakness, with a proneness to trembling in some particular part; sometimes in the head, but most commonly in one of the hands and arms.” S. 3

“The legs are not raised to that height, or with that promptitude which the will directs, so that the utmost care is necessary to prevent falls. [...] The submission of the limbs to the direction of the will can hardly ever be obtained in the performance of the most ordinary offices of life.” S.5

(James Parkinson 1817)

Mit diesen Worten beschrieb James Parkinson (1755-1824) 1817 zum ersten Mal in seinem Aufsatz „An Essay on the Shaking Palsy“ einige Symptome, die später zum Parkinson-Syndrom zusammengefasst und nach ihm benannt wurden.

Heute zählt der Morbus Parkinson mit einer Prävalenz von 108-257/100.000 und einer Inzidenz von 11-19/100.000 Einwohnern zu einer der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen in Europa (von Campenhausen et al. 2005). Für den Bevölkerungsanteil älter als 65 Jahre werden Prävalenz und Inzidenz sogar deutlich höher, nämlich auf 1280-1500/100.000 und 346/100.000 geschätzt (von Campenhausen et al. 2005).

Pathophysiologisch unterliegt dieser langsam progredienten neurodegenerativen Erkrankung ein Verlust dopaminergener Neurone im nigrostriatalen System mit der Bildung α -Synuclein-haltiger Lewy-Körperchen in der Substantia nigra (Braak et al. 2002). Lewy-Körperchen finden sich außerdem gehäuft im Locus ceruleus, dem Nucleus basalis Meynert, im Hypothalamus und der Amygdala (Gelb et al. 1999;

Braak et al. 2003). Anhand der betroffenen Areale im Gehirn können histopathologisch 6 Stadien unterschieden werden, wobei erst ab dem Stadium 3-4 histologische Pathologien im Bereich der pars compacta der Substantia nigra zu finden sind. Ab dem Stadium 5-6 sind die Schäden dort so groß, dass der Untergang melaninhaltiger Neurone makroskopisch, in Form einer Abblässung dieser sonst dunkel pigmentierten Region, sichtbar wird (Braak et al. 2003). Es liegt daher nahe, dass viele dieser histopathologischen Befunde bereits entstehen, lange bevor die Krankheit symptomatisch wird (Braak et al. 2003) und erst nach Überschreiten einer kritischen Grenze zu einer Vielzahl an motorischen und nicht-motorischen Symptomen führen.

Zu den heute sogenannten Kardinalsymptomen zählen der schon von Parkinson 1817 beschriebene Tremor und die posturale Instabilität sowie Bradykinese und Rigor (Quinn, Husain 1986; Diener et al. 2008). Je nach vorherrschender Symptomatik unterscheidet man einen Äquivalenztyp (alle Symptome sind vertreten), einen akinetisch-rigiden Typ und einen Tremordominanztyp (Masuhr, Neumann 2007). Die Einteilung in unterschiedliche Typen spiegelt die unterschiedlichen Langzeitprognosen im Bezug auf Progression und Therapieerfolg wieder. So weist der Tremordominanztyp die beste Langzeitprognose unter den drei Subtypen auf.

Der für die Parkinson-Krankheit typische Ruhetremor betrifft vor allem die distale Extremität und tritt bei 85% der Patienten auf (Louis et al. 1997). Rigor findet sich bei 95,2% der Patienten und 95% präsentieren Bradykinese als Symptom (Louis et al. 1997). Charakteristisch sind außerdem ein asymmetrischer Beginn der Symptome sowie ein positives Ansprechen auf Levodopa (Hughes et al. 1993; Louis et al. 1997). Weitere motorische Phänomene sind unter anderem die Mikrographie und das sogenannte „Freezing“ während des Gehens (Gelb et al. 1999).

Zu den nicht-motorischen Komplikationen zählen kognitive Schwächen und Demenz, Depression, Halluzinationen (vor allem visuell), Ängste und autonome Dysfunktionen wie Obstipation, Dysphagie, orthostatische Hypotension, sexuelle Dysfunktionen, Blasenstörungen und Schlafstörungen (Adler 2005; Gelb et al. 1999; Aarsland et al. 2009). Demenz tritt mit einer Prävalenz von ca. 30% bei

Parkinson Patienten auf und zählt neben Depressionen (Prävalenz: 25%), Schlafstörungen (Prävalenz: 49%) und Ängsten (Prävalenz: 20%) zu den häufigsten nicht-motorischen Komplikationen (Riedel et al. 2010). Eine Studie an 1351 Parkinson Patienten ohne Demenz zeigte, dass 87% der Patienten an mindestens einem neuropsychologischen Symptom wie Depression, Angst, Apathie oder Reizbarkeit litten (Kulisevsky et al. 2008).

In der Diagnostik der Parkinson-Krankheit spielt die Klinik eine große Rolle. So kann die Diagnose „Parkinson-Syndrom“ gestellt werden beim Vorliegen einer Bradykinese und mindestens einem der folgenden Symptome:

- Muskulärer Rigor
- Ruhetremor
- Posturale Instabilität (Diener et al. 2008).

Zur klinischen Diagnostik gehören neben einer kompletten neurologischen Untersuchung auch das Staging nach Hoehn und Yahr (Tabelle 1) sowie der UPDRS (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale).

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr

Stadium 0	Keine klinischen Anzeichen einer Erkrankung
Stadium 1	Einseitige Symptomatik ohne oder mit allenfalls geringer Symptomatik
Stadium 2	Leichte beidseitige Symptomatik, keine Gleichgewichtsstörungen
Stadium 3	Geringe bis mäßige Behinderung mit leichter Haltungsinstabilität; Arbeitsfähigkeit (in Abhängigkeit vom Beruf) noch erhalten
Stadium 4	Vollbild mit starker Behinderung, Patient kann aber noch ohne Hilfe gehen und stehen.
Stadium 5	Patient ist an einen Rollstuhl oder an das Bett gebunden und auf Hilfe Dritter angewiesen.

Quelle: Kunze, Altenkirch 1999

In der klinischen Routine werden bildgebende Verfahren wie CT und MRT vom Kopf der Patienten in der Regel durchgeführt um mögliche Differentialdiagnosen (frontale Raumforderung, ischämische Läsionen) auszuschließen. Ein L-Dopa-Test gehört zu den bestätigenden diagnostischen Kriterien für ein idiopathisches Parkinson-Syndrom und ist somit ebenfalls ein wichtiger diagnostischer Baustein. Funktionell bildgebende Verfahren wie SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography) werden in der klinischen Routine nur durchgeführt, wenn diagnostische Probleme vorliegen (Diener et al. 2008).

Therapeutisch gilt der Dopamin-Ersatz mit L-Dopa als Goldstandard. Andere Medikamentenwirkstoffe wirken zum Beispiel über die Dopamin-Rezeptorstimulation oder die Interaktion mit NMDA-Rezeptoren. Andere Gruppen wie MAO_B- und COMT-Hemmer wirken über eine Hemmung des Transmitter-metabolismus. Anticholinergika sind aus der Therapie der Parkinson-Krankheit größtenteils verschwunden, da in verschiedenen Studien ein Zusammenhang zwischen dem kognitivem Abbau und der Einnahme anticholinerg wirkender Medikamente gezeigt werden konnte (Ehrt et al. 2010; Ancelin et al. 2006).

1.1.1 Kognitive Defizite und Demenz bei Morbus Parkinson

Wie schon oben beschrieben treten bei einem Großteil der Parkinson Patienten nicht-motorische Symptome auf. Kognitive Probleme treten bei bis zu 44% der Parkinson Patienten auf, Demenz bei ca. 30% (Riedel et al. 2008; Aarsland et al. 2005). Das Risiko, eine Demenz bei der Parkinsonerkrankung zu entwickeln, liegt ca. 6 mal höher verglichen mit Personen, die nicht an der Parkinson-Krankheit leiden (Aarsland et al. 2001). Eine longitudinale Studie an 87 Parkinson Patienten über 8 Jahre ergab sogar eine Prävalenz von 78% für eine Demenz bei M. Parkinson (Aarsland et al. 2003). Bei einer Prävalenz von 7,5% für eine Demenz bei Personen älter als 65 Jahre in Europa (Berr et al. 2005) ist dies ein erheblicher Faktor, vor allem wenn die relativ hohe Prävalenz der Parkinson-Krankheit von 108-257/100.000 Einwohnern in Europa bzw. 1280-1500/100.000 bei Personen älter als 65 Jahre (von Campenhausen et al. 2005) berücksichtigt wird. Daher kann davon ausgegangen werden, dass ca. 3-4% der Demenz-Patienten in der

Gesamtpopulation ihre Demenz der Parkinson-Krankheit schulden (Aarsland et al. 2005).

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz scheinen ein akinetisch-rigider Parkinson-Typ sowie optische Halluzinationen zu sein (Aarsland et al. 2003). Außerdem sind ein hoher Schweregrad, also ein hohes Stadium nach Hoehn und Yahr, und ein hohes Alter ebenfalls starke Risikofaktoren (Riedel et al. 2008). Dabei sollte aber nicht außer Acht gelassen werden, dass ein hohes Alter an sich den bedeutendsten Risikofaktor für eine Demenz in der Gesamtbevölkerung darstellt (Berr et al. 2005). Andere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz bei M. Parkinson sind ein schwerer Erkrankungsverlauf und milde kognitive Defizite (mild cognitive Impairment, MCI) (Aarsland, Kurz 2010). Über einen Zeitraum von 4 Jahren konnte eine Studie zu diesem Thema zeigen, dass 62% der Parkinson Patienten mit MCI eine Demenz entwickelten (Janvin et al. 2006). Aber auch kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie zum Beispiel die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus, Lipidstoffwechselstörungen und Adipositas erhöhen das Risiko für die Entwicklung kognitiver Defizite (Nash und Fillit 2006).

Das klinische Erscheinungsbild der oben aufgeführten kognitiven Defizite ist sehr unterschiedlich. Werden kognitive Funktionen untersucht, so findet man meist milde oder moderate Defizite (MCI). Diese schließen Beeinträchtigungen im visuell-räumlichen Vorstellungsvermögen und im Arbeitsgedächtnis, Schwierigkeiten in der Aufmerksamkeitsverschiebung und in großem Maße beeinträchtigte exekutive Funktionen, also Funktionen des präfrontalen Kortex, ein (Karnath et al. 2006; Uekermann et al. 2004; Caviness et al. 2007). Am bedeutendsten vor allem für den Alltag, und weil sie normalerweise sehr früh im Verlauf des kognitiven Abbaus auftreten (Song et al. 2008), sind die Defizite im Bereich der exekutiven Funktionen. Hierzu zählen unter anderem die Handlungsplanung und Handlungsüberwachung, das Erstellen von Lösungsstrategien, die Modulation der Aufmerksamkeit und das abstrakte Denken. Da diese Funktionen in einer Vielzahl anderer Bereiche essentiell sind, unterliegen sie in gewissem Maße den für die Parkinson-Krankheit charakteristischen Schwierigkeiten im kognitiven Bereich (Lewis et al. 2005).

Die pathophysiologische Basis für diese kognitiven Einschränkungen ist noch nicht restlos geklärt. Dennoch werden Funktionen wie das Planen und Ordnen von Aufgaben und das Arbeitsgedächtnis als Funktionen des frontalen Kortex angesehen (Bosboom et al. 2004). Defizite in diesem Bereich deuten demnach darauf hin, dass Unterbrechungen im frontal-subkortikalen Kreislauf eine besondere Rolle in der Genese kognitiver Schwächen bei Parkinson Patienten spielen (Padovani et al. 2006; Owen 2004). Insgesamt erklärt der Dopaminmangel alleine jedoch nicht ausreichend die Entstehung der kognitiven Defizite. Vielmehr scheint die Kombination aus kortikalen Lewy-Körperchen und der Degeneration subkortikaler Projektionskerne (Song et al. 2008), sowie die Beteiligung nicht-dopaminergere Systeme ursächlich zu sein (Bosboom et al. 2004). Das zentrale Modell in diesem Zusammenhang ist die Vorstellung, dass der Dopaminmangel im Striatum, im Ncl. caudatus und mesokortikalen Regionen, verursacht durch die fehlende dopaminerge Projektion aus der Substantia nigra, Ursache für dysexekutive Funktionen ist, durch die Beeinträchtigung fronto-striataler Projektionsbahnen (Bosboom et al. 2004, Owen 2004). Cholinerge Defizite vor allem im Ncl. Basalis Meynert scheinen darüberhinaus ebenfalls vorzuliegen und werden vor allem für Defizite im Bereich des Gedächtnisses verantwortlich gemacht (Williams-Gray et al. 2006).

Andere Studien, die die strukturellen Veränderungen im Gehirn von Parkinson Patienten untersuchen, stellen noch eine weitere Theorie zu diesem Thema auf. So lassen neuere MRT-Studien vermuten, dass spezielle kognitive Defizite unter anderem auch durch strukturelle Veränderungen im Bereich des Kortex erklärt werden können (Ramírez-Ruiz et al. 2005). Dazu mehr in Kapitel 1.3.2.

Zusammenfassend unterliegen dem kognitiven Abbau bei M. Parkinson einerseits die Unterbrechung des nigro-striato-thalamo-kortikalen Kreislaufs mit der Verbindung zwischen Striatum und dem präfrontalen Kortex verursacht durch den Dopaminmangel in der Substantia nigra sowie cholinerge Defizite durch die Degeneration des Ncl. Basalis Meynert (Dujardin, Laurent 2003). Andererseits lassen neuere MRT Studien vermuten, dass auch strukturelle Veränderungen im Bereich des Kortex für spezielle kognitive Defizite verantwortlich sein könnten.

Lange wurde die Parkinson-Krankheit als eine rein motorische Erkrankung angesehen. So schreibt auch James Parkinson in seinem Essay: „[...] the senses and intellects being uninjured.“ Das Bild der Erkrankung hat sich jedoch in den letzten Jahren gewandelt. Die kognitiven Einschränkungen, die diese Krankheit mit sich bringen kann, sind immer mehr erkannt und in Zusammenhang mit der Grunderkrankung gestellt worden. Sie stellen nach dem heutigen Verständnis einen wichtigen Krankheitsfaktor dar.

1.2 Das EEG und die quantitative EEG-Analyse bei Morbus Parkinson

Das EEG stellt in der heutigen Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von Parkinson Patienten einen wichtigen Baustein dar.

1.2.1 Grundlagen des EEGs

Grundlage des EEGs sind Schwankungen des Membranpotentials vor allem im Bereich der Pyramidenzellen des Kortex. Ursache dieser Potentialschwankungen sind an Synapsen generierte postsynaptische Potentiale (PSP), die exzitatorisch (EPSP = exzitatorisches postsynaptisches Potential) oder inhibitorisch (IPSP = inhibitorisches postsynaptisches Potential) wirken können (Zschocke, Kubicki 1995). Diese Potentialänderungen entstehen durch Ionenströme über die Zellmembran. Die Außenseite der Zellmembran wird im Falle eines EPSPs negativer (durch den Einstrom positiver Ionen in die Zelle), während das Zellinnere positiver wird. Bei einem IPSP findet man umgekehrte Verhältnisse. Aufgrund der Negativierung des Extrazellarraums im Falle eines EPSP, entstehen im Extrazellarraum Ionenströme entlang der Zellmembran, die am Widerstand des Extrazellarraums eine Spannung erzeugen. Diese Spannung kann nun als Feldpotential im EEG registriert werden. Das oberflächliche Feldpotential ist immer dann negativ, wenn eine oberflächliche exzitatorische oder eine tiefe inhibitorische Synapse aktiviert wird (Deetjen et al. 2005; Gallinat, Hegerl 1998).

Da nicht einzelne PSP im EEG registriert werden können, sind die im EEG sichtbaren Potentialfelder Summenpotentiale vieler einzelner PSPs vor allem axodendritischer Synapsen in der Hirnrinde (Zschocke, Kubicki 1995). Folgen afferente Impulsgruppen periodisch aufeinander, entstehen sinusförmige Potentialschwankungen im EEG (Deetjen et al. 2005). Die Potentialmuster im EEG sind demnach Ausdruck der Interaktion kortikaler und subkortikaler Neuronenstrukturen (Zschocke, Kubicki 1995).

1.2.2 Frequenzbänder im EEG

Die oben beschriebenen sinusförmigen Potentialschwankungen können anhand ihrer Frequenz in verschiedene Gruppe, sog. Frequenzbänder, unterteilt werden.

Das Alpha-Band umfasst einen Frequenzbereich von ca. 8-13Hz (Gallinat, Hegerl 1998). Es stellt vorrangig die im Ruhezustand bei geschlossenen Augen über beiden Hemisphären vor allem parieto-okzipital dominierende Aktivität (α -Aktivität) dar (Lutzenberger 1985). Ihr Ursprung wird in der rhythmischen Aktivität thalamischer Nervenzellen gesehen, die in den Kortex projizieren (Gallinat, Hegerl 1998). Die Alpha-Wellen können durch Augenöffnung sofort blockiert werden, wobei dieser Effekt auch durch intensive bildhafte Vorstellungen provoziert werden kann. Durch Hyperventilation kommt es im Allgemeinen zu einer Akzentuierung der Alpha-Aktivität (Zschocke, Kubicki 1995).

Das Beta-Band schließt den Frequenzbereich von 13-30(35)Hz ein (Gallinat, Hegerl 1998). Aufgrund der großen Frequenzspanne wird das Beta-Band häufig unterteilt in einen langsameren Beta1-Bereich und einen schnelleren Beta2-Bereich. Das Beta-Band stellt ein Gemisch von Frequenzen geringer Amplitude dar, die sowohl bei Entspannung als auch bei mentaler Aktiviertheit, also Aufmerksamkeit, auftreten (Lutzenberger 1985). Beta-Wellen sind vor allem frontopräzentral zu registrieren und sind hier Ausdruck für die lokale Grundaktivität dieser Region. Da hier die motorische Hirnfunktion anzusiedeln ist, kann der β -Rhythmus durch motorische Leistungen unterdrückt werden (Zschocke, Kubicki 1995).

Das Theta-Band repräsentiert einen langsamen Frequenzbereich bei ca. 3,5-8Hz (Gallinat, Hegerl 1998), welcher vor allem im kindlichen EEG und dann meist frontal vorherrscht. Beim Erwachsenen findet man Theta-Wellen im Schlaf (Schlafstadium III), bei tiefer Entspannung, unter Hyperventilation (Lutzenberger 1985) und bei Arbeitsgedächtnisbelastung (Klimesch 1999).

Das noch langsamere Delta-Band erstreckt sich über einen Frequenzbereich von ca. 0,5-3,5Hz (Gallinat, Hegerl 1998) und tritt zumeist nur in der Schlafphase IV auf. Tritt es bei Wachheit auf, kann es ein Indikator für beeinträchtigte Hirnfunktionen sein.

1.2.3 Die quantitative EEG-Analyse

Mit Hilfe der quantitativen EEG-Analyse (Spektralanalyse) ist es heute möglich, ein EEG in seine Frequenzkomponenten zu zerlegen. Mittels Fourieranalyse kann jede beliebige periodische Schwingung, wie z.B. ein EEG-Abschnitt, als eine Summe von Sinus- und Cosinus-Funktionen dargestellt werden. Durch Berechnung der Kovarianz (als Maß für die Ähnlichkeit zwischen dem EEG-Abschnitt und der Sinuswelle einer bestimmten Frequenz) kann dann eine Aussage darüber getroffen werden, wie gut eine Welle einer bestimmten Frequenz mit dem zu analysierenden EEG-Abschnitt korreliert (Zschocke, Kubicki 1995). Aus dem hierbei entstehenden Amplitudenspektrum kann schließlich das Leistungs- (Power-) Spektrum des EEGs als Funktion der Frequenz errechnet werden. Da diese Analyse sehr aufwändig und kompliziert ist, entwickelten Cooley und Tukey bereits 1965, basierend auf der Fourier-Transformation, einen speziellen Algorithmus, mit dem die digitale Fourier-Transformation besonders schnell durchgeführt werden konnte (Fast Fourier Transformation) (Zschocke, Kubicki 1995). Auftrag der Spektralanalyse ist es demnach, die Frequenzen aus denen sich das EEG zusammensetzen lässt, abzubilden (Basar 1980). Da diese Analyse für jede der zur Verfügung stehenden Elektroden durchgeführt werden kann, können die zahlreichen Leistungsspektren dann topographisch (z.B. Spektralparameter-Mapping) dargestellt werden.

1.2.4 Medikamenten- und Alters-Effekte auf das EEG

Viele zentralnervös wirkende Pharmaka können das EEG beeinflussen. Im Allgemeinen zählen zu den zu beobachtenden EEG-Veränderungen: keine Effekte, Akzentuierung der Beta-Aktivität, Verlangsamung des Alpha-Grundrhythmus (Banoczi 2005). Im folgenden Abschnitt soll aufgrund des großen Themenfeldes nur auf die Effekte von einigen wichtigen Medikamentengruppen eingegangen werden.

Die deutlichsten EEG-Veränderungen sind unter Benzodiazepin- oder Barbiturat-Medikation zu finden. Hier findet sich meist eine Zunahme der Beta-Aktivität, vor allem in fronto-zentralen Regionen (Gallinat, Hegerl 1998). Eine Verlangsamung des EEGs ist für Medikamentengruppen wie Neuroleptika und Antidepressiva beschrieben. Bei den Neuroleptika der älteren Generation wie Clozapin kann eine

Zunahme der Theta-Aktivität sowie eine leichte Verlangsamung des Alpha-Grundrhythmus beobachtet werden. Neuere Neuroleptika wie Risperidon zeigen dagegen keine / weniger EEG-Veränderungen (Gallinat, Hegerl 1998). Trizyklische Antidepressiva führen üblicherweise nicht nur zu einer Verlangsamung des EEGs durch eine Abnahme der Alpha-Aktivität, sondern auch zu einem vermehrten Auftreten von Beta-Wellen (Zschocke, Kubicki 1995). Für die Gruppe der Medikamente, die in der Parkinson-Therapie eingesetzt werden (siehe oben), können vor allem MAO-Hemmer das EEG beeinflussen. Hier wird ebenfalls eine Vermehrung der langsamen Aktivität beschrieben (Zschocke, Kubicki 1995). Die aufgeführten Effekte der verschiedenen Medikamentengruppen sind unter therapeutischen Dosen zu beobachten. Neufeld beschrieb dagegen 1992 bei vier Parkinson Patienten unter einer erhöhten L-Dopa-Medikation das Vorkommen von sog. triphasischen Wellen im EEG.

Darüber hinaus kann auch das Alter Einfluss auf das EEG nehmen (van Sweden et al. 2000). Frühe EEG-Analysen an älteren Probanden beschreiben insgesamt eine Verlangsamung des EEGs. Diese äußere sich in einer Verlangsamung der Alpha-Aktivität mit Abnahme der Frequenz des dominanten Alpha-Peaks sowie in einer diffusen Zunahme der langsamen Aktivitäten bei Probanden im Alter von 70 Jahren oder älter (Obrist 1979). Neuere Studien hingegen kommen zu anderen Ergebnissen. Giaquinto und Nolfe konnten 1986 beim Vergleich von mittelalten (40-60 Jahre) mit älteren (60-80 Jahre) gesunden Probanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen finden. Bei der Analyse der EEG-Daten von 63 gesunden Probanden im Alter von 30-60 Jahren konnten Duffy et al. 1984 zeigen, dass die Alpha-Aktivität weitgehend unbeeinflusst vom Alter blieb, während die Delta- und Theta-Aktivität abnahm und die Beta-Aktivität sogar zunahm. Diese Veränderungen bezeichneten Duffy et al. als sogenannte Desynchronisation des EEGs im Alter. Die früher allgemeine anerkannte Meinung von der Verlangsamung des EEGs im Alter kann demnach nicht aufrecht erhalten werden. Dieser Trendwechsel wird von verschiedenen Autoren so begründet, dass die früher beschriebene EEG-Verlangsamung nicht allein durch das Alter der Probanden hervorgerufen wurde, sondern durch die höhere Inzidenz nicht erkannter Erkrankungen in der älteren Population, die eigentlich zum Ausschluss dieser Probanden hätte führen müssen (Pollock et al. 1990).

1.2.5 EEG bei Morbus Parkinson: Ein Überblick zu bisherigen Studien

Zum Thema „EEG-Veränderungen bei Morbus Parkinson“ existieren zahlreiche Studien. Schon 1988 beschrieben Neufeld et al. in ihrer Studie mit 128 dementen und nicht-dementen Parkinson Patienten eine leichte Verlangsamung des EEG-Grundrhythmus in 34% der Fälle (Neufeld et al. 1988). Allerdings wurde die EEG-Analyse nicht mittels einer Spektralanalyse, sondern mittels visueller Auswertung durchgeführt.

Studien zu quantitativen EEG-Analysen (qEEG) existieren dagegen noch wenige.

Soikkeli et al. (1991) waren eine der ersten Gruppen, die eine quantitative EEG-Analyse anhand der Ableitung T6-O2 durchführten. Sie konnten zeigen, dass der Peak der dominanten Frequenz sowohl für die dementen als auch für die nicht-dementen Parkinson Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen signifikant zu niedrigeren Frequenzen hin verschoben war. Eine andere Arbeitsgruppe um Moazami-Goudarzi et al. (2008) fand in ihrer Studie ebenfalls einen Drift des Peaks der dominanten Frequenz hin zu langsameren Frequenzen beim Vergleich von Parkinson Patienten ohne Demenz mit gesunden Kontrollpersonen.

Ein weiteres gut beschriebenes Phänomen bei der quantitativen EEG-Analyse von Parkinson Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen stellt die Zunahme der Aktivität der langsamen Frequenzen (Delta und Theta) sowie die Abnahme der Aktivität der schnellen Frequenzen (Alpha und Beta) dar. Beim Vergleich von gesunden, altersangepassten Kontrollpersonen zu Parkinson Patienten mit mäßigen kognitiven Defiziten konnten Primavera und Novello (1992) eine Reduktion der hohen Frequenzen ab 8Hz bei der Patientengruppe finden. Soikkeli et al. (1991) berichten in ihrer Studie von einer signifikanten Erniedrigung der relativen Alpha- und Beta-Amplitude sowie einer signifikanten Erhöhung der relativen Delta- und Theta-Amplitude bei Parkinson Patienten mit Demenz. Für die Patientengruppe ohne Demenz konnten analoge Effekte für die Theta- und Beta-Aktivität gezeigt werden. Somit konnte sowohl für die dementen als auch für die nicht-dementen Parkinson Patienten eine Verlangsamung des EEGs gezeigt werden, wobei die Effekte bei den dementen Patienten noch deutlicher waren als bei den nicht-dementen (Soikkeli et al. 1991). Den gleichen Effekt im

Bezug auf die Abnahme der relativen Alpha-Amplitude fanden auch Neufeld et al. (1994) beim Vergleich von dementen Parkinson Patienten zu gesunden Kontrollpersonen. Außerdem konnten sie einen nicht-signifikanten Trend hin zu einer erhöhten Theta- und Delta-Aktivität nachweisen. Allerdings konnten diese Effekte hier nicht für die nicht-demente Patientengruppe gezeigt werden. Eine neuere Studie, die dieses Thema untersucht, erschien 2008 von Serizawa et al.. Sie werteten EEG-Veränderungen bei nicht-dementen Parkinson Patienten und gesunden Kontrollpersonen durch die Berechnung einer spektralen Ratio (Summe der Messwerte der Alpha und Beta-Power geteilt durch die Summe der Power der langsamen Frequenzen) aus. Es zeigte sich eine Verlangsamung des EEGs der Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen.

Pezard et al. (2001) analysierten in ihrer Studie Parkinson Patienten in einem sehr frühen Erkrankungsstadium (Hoehn und Yahr ≤ 2). Die Patienten waren demnach nicht dement und erhielten keine L-Dopa-Medikation. Als einzige signifikante EEG-Veränderung wurde hier eine Abnahme der relativen Beta-Power gefunden. Da in den übrigen Frequenzbändern keine signifikanten Ergebnisse beobachtet werden konnten, postulierten sie, dass eine Abnahme der Beta-Power der früheste lineare Marker im EEG für initiale kortikal oder subkortiko-kortikale Dysfunktionen bei Morbus Parkinson sei.

Werden bei der EEG-Analyse nicht die einzelnen Frequenzbänder betrachtet, sondern die spektrale Power insgesamt, also über alle Frequenzbänder, konnten zwei Studien zeigen, dass die Patientengruppen mehr spektrale Gesamtpower erreichten als die Kontrollgruppen (Moazami-Goudarzi et al. 2008; Tanaka et al. 2000). Beide Arbeiten vergleichen nicht-demente Parkinson Patienten mit gesunden altersangepassten Kontrollpersonen.

Insgesamt können zwei Veränderungen im EEG von dementen als auch von nicht-dementen Parkinson Patienten beobachtet werden. Zum einen eine diffuse Verlangsamung mit Zunahme der Aktivität der langsamen Frequenzen und einer Abnahme der Aktivität der schnellen Frequenzen sowie einer Verlangsamung des Peaks der dominanten Frequenz. Zum anderen eine erhöhte absolute Gesamtpower im Frequenzbereich von 1,5-30,0Hz.

Den zweiten Effekt erklären Moazami-Goudarzi et al. (2008) und auch Tanaka et al. (2000) über eine gestörte Reaktionskette, die ihren Ausgang in der Degeneration dopaminerger Neurone in subkortikalen Ganglien nimmt. Der dadurch entstehende Dopaminmangel im Striatum bedinge eine Überaktivität des medialen Globus Pallidum. Diese verursache wiederum eine Überinhibition des Thalamus, die mit einer vermehrten Produktion thalamischer Calcium-Spikes einhergehe und so zu einer Überaktivierung des Kortex führe. Insgesamt sei diese dysrhythmische Interaktion zwischen Thalamus und Kortex im Endeffekt für die Zunahme der langsamen EEG-Aktivität und schließlich durch den Edge-Effekt auch für die Zunahme der schnelleren Frequenzen und somit insgesamt für die höhere spektrale Power verantwortlich (Moazami-Goudarzi et al. 2008). Der Edge-Effekt beschreibt dabei ein Phänomen, das beobachtet werden kann, wenn zwei benachbarte thalamokortikale Regionen mit unterschiedlichen Frequenzen (langsam versus schnell) aktiviert werden. Dabei kann es zu einer fehlgeleiteten Aktivität des Kortex mit hohen Frequenzen kommen, verursacht durch eine asymmetrische Inhibition von kortikalen inhibitorischen Interneuronen (Llinás et al. 2005).

Für den erstgenannten Effekt, die Verlangsamung des EEGs bei Parkinson Patienten, gibt es verschiedene Erklärungsmodelle. Soikkeli et al. (1991) erklären die Verlangsamung des dominanten Rhythmus über die Defizite im cholinergen System, vor allem über den Verlust cholinergischer Neurone im Ncl. Basalis Meynert, der auch schon weiter oben im Text beschrieben wurde. Begründet wird dies über die EEG-Veränderungen, die bei Alzheimer Patienten beobachtet werden können, die denen bei Parkinson Patienten sehr ähnlich sind (Brenner et al. 1986). Zudem war die Verlangsamung des EEGs bei den nicht-dementen Parkinson Patienten zwar evident, aber dennoch weniger deutlich als bei den dementen Patienten. Serizawa et al. (2008) postulieren demgegenüber einen Zusammenhang zwischen der in ihrer Studie gefundenen Verlangsamung des EEGs der Parkinson Patienten ohne Demenz und dem von Braak et al. (2003) aufgestellten Modell über die pathologischen Prozesse im Gehirn von Parkinson Patienten (siehe oben). So reflektiere die diffuse Verlangsamung des qEEGs zerebrale Dysfunktionen, bevor diese klinisch relevant würden (Serizawa et al. 2008). Bestätigt wurden diese Ergebnisse außerdem von Kamei et al. (2010), die in ihrer Studie zudem einen

Zusammenhang der EEG-Veränderungen mit exekutiven Dysfunktionen fanden. Eine andere Studie zu diesem Thema von Sinanović et al. (2005) zeigte eine positive Korrelation zwischen der EEG-Frequenz und dem Mini Mental Status Test (MMST), wobei die EEGs der Parkinson Patienten mit Demenz häufiger eine Verlangsamung aufwiesen als die der Patienten ohne Demenz. Bei dieser Studie wurde der MMST benutzt um zwei Gruppen, mit und ohne Demenz bei einem cut-off von 24 Punkten, zu bilden. Die Studie verdeutlicht, wie auch schon die oben aufgeführten Studien, dass es eine Korrelation zwischen Kognition und EEG zu geben scheint. Neuere Studien beschäftigen sich noch intensiver mit diesem Zusammenhang. So konnten Morita et al. (2011) zeigen, dass die Verlangsamung des EEGs, hier wieder gemessen über die spektralen Ratio, ebenfalls mit einer Abnahme des MMST-Scores korrelierte.

Dennoch gibt es, wie im Abschnitt 1.2.4 beschrieben, viele Faktoren und Begleitumstände, die das EEG beeinflussen können. Um diesem Umstand gerecht zu werden sollten EEG-Analysen von Parkinson Patienten z.B. mit altersangepassten Kontrollpersonen durchgeführt werden. Dies wurde in sechs der oben aufgeführten Studien berücksichtigt (Moazami-Goudarzi et al. 2008; Neufeld et al. 1994; Pezard et al. 2001; Primavera, Novello 1992; Soikkeli et al. 1991; Tanaka et al. 2000). Somit scheint der Alterseffekt nicht für die beobachteten EEG-Veränderungen verantwortlich zu sein. Da außerdem verschiedene Medikamente Einfluss auf das EEG nehmen können, wurden in allen Studien keine Probanden, die Neuroleptika einnahmen, akzeptiert. Bei Pezard et al. (2001) konnte sogar ein eventueller Effekt von L-Dopa auf das EEG ausgeschlossen werden, da alle Patienten in einem so frühen Erkrankungsstadium waren, dass sie keine Parkinson-Medikation einnahmen.

Zusammenfassend beschreiben die oben aufgeführten Studien eine Verlangsamung der EEG-Aktivität bei Parkinson Patienten mit und ohne Demenz im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Verantwortlich hierfür werden verschiedene pathologische Prozesse im Gehirn von Parkinson Patienten gemacht, allen voran die Degeneration dopaminerger Neurone im Bereich der Substantia nigra und den daraus resultierenden Störungen im kortiko-striatalen Kreislauf sowie cholinerge Defizite durch die Degeneration des Ncl. Basalis Meynert.

1.3 MRT und VBM bei Morbus Parkinson

Das MRT wird heute standardmäßig in der Diagnostik des Morbus Parkinson eingesetzt. Die VBM (voxelbasierte Morphometrie) und ROI (Region of Interest) - Analysen konnten sich bis heute in der Standarddiagnostik nicht durchsetzen und werden meist nur zu Studienzwecken angewendet.

1.3.1 Grundlagen der VBM

Ziel der VBM ist es, regionale strukturelle Unterschiede im menschlichen Gehirn zu analysieren. So können zum Beispiel durch den voxelweisen Vergleich lokale Konzentrationsunterschiede von grauer Masse zwischen zwei Gruppen oder Personen gefunden werden (Ashburner, Friston 2000).

In einem ersten Schritt werden die MR-Bilder in T1 Wichtung vom Kopf der Personen stereotaktisch normalisiert. Hierzu werden alle MR-Bilder einer Studie in denselben stereotaktischen Raum (Talairach-Koordinatensystem) verschoben und dort durch lineare (Verschiebung, Skalierung, Rotation, Scherung) und nicht-lineare Transformationen an ein Referenzgehirn (Template) angepasst. Dies dient dazu, globale Unterschiede der Gehirnform zu korrigieren, damit die Personen untereinander vergleichbar werden.

Im nächsten Schritt werden die normalisierten MR-Bilder segmentiert in graue Substanz, weiße Substanz und zerebrospinale Flüssigkeit (CSF = cerebrospinal fluid). Im Folgenden wird exemplarisch nur von der grauen Masse gesprochen. Zunächst wird anhand der Helligkeitsinformation der Bilder geschätzt, in welchen Bereichen sich graue Substanz befindet. Dieses Bild wird mit einer Wahrscheinlichkeitskarte für graue Substanz abgeglichen. Das Ergebnis ist eine Wahrscheinlichkeitskarte für graue Substanz, in der jedem Voxel eine bestimmte Wahrscheinlichkeit, dass dieses Voxel graue Masse repräsentiert, zugeordnet wird. Der nun folgende Schritt beinhaltet eine statistische Glättung (Smoothing). Dabei wird jedem Voxel die durchschnittliche Konzentration an grauer Substanz zugeordnet, die es umgibt (Ashburner, Friston 2000).

Die so verarbeiteten Daten können dann statistisch auf verschiedene Weise in einer sogenannten Second-Level Analyse analysiert werden. Für jedes Voxel kann dann ein t- oder F- Test für ein oder zweiseitige Hypothesen durchgeführt werden. So können zum Beispiel lokale Unterschiede im Volumen der grauen Masse zwischen Gruppen gefunden werden. Auch können Regionen von grauer Masse identifiziert werden, deren Volumen mit bestimmten Kovariaten (z.B. dem Alter) assoziiert ist. Das Ergebnis ist eine SPM (Statistical Parametric Map), in der die Ergebnisse der statistischen Tests graphisch auf das Gehirn bezogen dargestellt werden (Ashburner, Friston 2000). Mittels ROI-Analyse können außerdem anatomisch definierte Regionen einzeln untersucht werden. Diese müssen vor allen statistischen Analysen (a priori) festgelegt werden.

1.3.2 VBM bei Morbus Parkinson: Ein Überblick zu bisherigen Studien

In den vergangenen Jahren wurde die strukturelle Gehirnanalyse mittels MRT-Bildern immer weiter verfeinert, sodass bis heute zahlreiche Studien zum Thema VBM und ROI-Analysen für verschiedenste Krankheitsbilder existieren. Auch für Parkinson Patienten sind einige dieser Studie durchgeführt worden.

Die meisten Studien unterteilen ihre Probanden in Parkinson Patienten mit Demenz (PDD) und ohne Demenz.

VBM-Studien an Parkinson Patienten **mit** Demenz zeigen im Allgemeinen einen Verlust an grauer Hirnsubstanz in limbischen und ausgedehnten neokortikalen Regionen. Einen Verlust im Bereich des Hippocampus, des Parahippocampus, des anterioren Gyrus cinguli und in den Stammganglien konnten Summerfield et al. (2005) im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen an einer relativen kleinen Probandengruppe (16 PDD) zeigen. Eine größere Patientengruppe untersuchten Burton et al. (2004). Sie fanden ebenfalls eine Atrophie im Bereich des Temporallappens inklusive Hippocampus und Parahippocampus sowie im Bereich der Stammganglien (hier vor allem Ncl. caudatus und Putamen rechts). Außerdem konnten sie eine Atrophie neokortikaler Regionen und hier im Wesentlichen im Bereich des Gyrus frontalis medius und inferius (BA 9, 10, 46, 47) auf der rechten Seite finden. Zusammenfassend zeigen Parkinson Patienten mit Demenz demnach

einen Volumenverlust der grauen Hirnsubstanz, der von frontalen Regionen des Gehirns über temporale und parietale Regionen bis in die subkortikalen Bezirke reicht.

Bei Parkinson Patienten **ohne** Demenz zeigt die Studienlage ein sehr heterogenes Bild, wobei vor allem neokortikale Regionen betroffen zu sein scheinen. Burton et al. (2004) konnten einen signifikanten Volumenverlust im Bereich des Frontallappens bei Parkinson Patienten ohne Demenz verglichen mit gesunden Kontrollpersonen finden. Betroffen waren der Gyrus frontalis superior, medius und inferius (BA 10, 45, 46) auf der rechten Seite. Andere Studien konnten bei dieser Art von Patientengruppe Atrophien im Bereich des Hippocampus und des anterioren Gyrus cinguli (Summerfield et al. 2005) sowie in frontalen und temporalen Regionen zeigen (Ramírez-Ruiz et al. 2007).

Beyer et al. (2007) studierten die Veränderungen nicht nur an Parkinson Patienten ohne Demenz, sondern unterteilten diese Gruppe noch in Patienten mit und ohne milde kognitive Defizite (**MCI**). Es zeigte sich bei den Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung ein Volumenverlust der grauen Substanz im Bereich des linken Frontallappens (hier vor allem im Gyrus frontalis medius und Gyrus präzentralis) und in beiden Temporallappen. Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2011 von Weintraub et al. fand bei Parkinson Patienten mit milden kognitiven Defiziten Atrophien wiederum vor allem im Bereich des Hippocampus. Song et al. (2011) konnten zeigen, dass das Ausmaß der kortikalen Atrophie der grauen Hirnsubstanz sowie die betroffene Hirnregion abhängig vom kognitiven Status ist. Während sie bei Patienten mit milden kognitiven Defiziten Atrophien vor allem temporo-parietal und frontal, hier im speziellen im Bereich des mittleren frontalen Gyrus (MFG) rechts, fanden, zeigten Patienten mit Demenz ausgedehnte Atrophien vor allem rechts parietal, im MFG sowie in der Insel.

Eine longitudinale Studie über 25 Monate konnte außerdem einen Zusammenhang zwischen dem kognitivem Abbau und dem Volumenverlust an grauer Substanz in diesem Zeitraum zeigen (Ramírez-Ruiz et al. 2005). Außerdem konnte in einer Studie von Nagano-Saito et al. (2005) eine positive Korrelation des Volumens des dorsolateralen präfrontalen Kortex (Gyrus frontalis medius rechts) mit dem erreichten Score im Raven Colored Progressive Matrices Test gezeigt werden.

Dieser Test misst vor allem das visuell-räumliche Vorstellungsvermögen und exekutive Funktionen.

ROI-Studien zu diesem Thema fokussierten sich im Wesentlichen auf Veränderungen im Bereich des medialen Temporallappens, da hier aus anderen Studien mit Alzheimer Patienten und Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz Volumenveränderungen bekannt sind. Bei Parkinson Patienten **mit** Demenz konnten Atrophien im Bereich des Hippocampus und der Amygdala gefunden werden (Junqué et al. 2005; Bouchard et al. 2008). Ibarretxe-Bilbao et al. (2008) konnten bei dieser Patientengruppe ebenfalls einen Volumenverlust im Hippocampus feststellen, der sich über die gesamte Region erstreckte. Bei Patienten **ohne** Demenz konnten Junqué et al. (2005) einen Volumenverlust der Amygdala um 11% und des Hippocampus um 10% zeigen. Obwohl dieser Effekt nicht signifikant wurde, ist er dennoch richtungsweisend, da das Ergebnis genau zwischen den Werten der dementen Patienten und gesunden Kontrollpersonen lag. Ähnliche Ergebnisse fanden auch Bouchard et al. (2008).

Zusammenfassend zeigen die oben aufgeführten Studien bei Parkinson Patienten mit Demenz einen Volumenverlust, der sich auf limbische Regionen und den gesamten Neokortex verteilt. Bei Parkinson Patienten ohne Demenz kann ein Volumenverlust der grauen Hirnsubstanz vor allem in frontalen und temporalen Gehirnregionen gefunden werden.

Erklärt werden diese Volumenveränderungen unter anderem über eine Zunahme an Lewy-Körperchen in diesen Regionen (Summerfield et al. 2005). Post-mortem Studien konnten diese Hypothese unterstützen (Braak et al. 2002). In diesem Zusammenhang steht außerdem, dass kortikal Lewy-Körperchen in gewissen Maße bei allen Parkinson Patienten, abhängig vom jeweiligen Krankheitsstadium, nachweisbar sind, sodass auch die Veränderungen bei nicht-dementen Parkinson Patienten auf diese Pathologien zurückgeführt werden können.

In der Summe zeigen die oben aufgeführten Studien, dass die kognitiven Dysfunktionen bei Parkinson Patienten mit oder ohne Demenz nicht alleine durch den Dopamin-Mangel zu erklären sind. Es gibt vielmehr Anzeichen dafür, dass spezielle kognitive Defizite und Demenz auch über strukturelle Veränderungen im

Gehirn erklärt werden können. Das strukturelle MRT könnte somit in der Zukunft einen frühen Marker für eine Demenzentwicklung bei Parkinson Patienten bereitstellen.

1.4 Zusammenfassung: aktueller Stand

Die Parkinson Krankheit stellt eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen in Europa und Nordamerika dar. Zu den sogenannten Kardinalsymptomen zählen Tremor, posturale Instabilität, Bradykinese und Rigor. Außerdem treten eine Reihe von nicht-motorischen Symptomen auf, wie zum Beispiel kognitive Schwächen und Demenz, Depression, Halluzinationen, Ängste und autonome Dysfunktionen. Pathophysiologisch unterliegt der Erkrankung ein Verlust dopaminergener Neurone im nigrostriatalen System mit Ausbildung von Lewy-Körperchen in den betroffenen Hirnregionen. Die Ursachen des kognitiven Abbaus sind in den vergangenen Jahren immer mehr Ziel der Forschung geworden, da vor allem die Demenz mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität (Schrag et al. 2000) und einer Verkürzung der Lebenszeit (Nussbaum et al. 1998) verbunden zu sein scheint. Theorien zu diesem Thema gründen den kognitiven Abbau einerseits auf die Unterbrechung des kortiko-striatalen Kreislaufs durch den Dopaminmangel in der Substantia nigra sowie auf cholinerge Defizite durch die Degeneration des Ncl. Basalis Meynert. Andererseits existieren neuere Überlegungen, die spezielle kognitive Defizite mit strukturellen Veränderungen im Bereich des Kortex in Verbindung setzen.

EEG-Studien zu EEG-Veränderungen bei Parkinson Patienten existieren viele. Vor allem wurde intensiv untersucht, ob es systematische Unterschiede zwischen dem EEG von gesunden Kontrollpersonen im Vergleich zu Parkinson Patienten gibt und zwischen dementen und nicht-dementen Parkinson Patienten. Parkinson Patienten zeigen unabhängig von der kognitiven Leistungsfähigkeit eine Frequenzverlangsamung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Hierzu zählt im Speziellen die Abnahme der Beta-Power als sehr frühes Zeichen kortikaler Dysfunktionen, aber auch die generelle Abnahme der Alpha- und Beta-Aktivität sowie die Zunahme der Aktivität der langsameren Frequenzen (Theta und Delta). Als Ursache hierfür werden verschiedene pathologische Prozesse im Gehirn von Parkinson Patienten, allen voran die Degeneration dopaminergener Neurone im Bereich der Substantia nigra, angesehen. Diese Degeneration wird als Ursprung

einer Reaktionskette gesehen, die im Endeffekt zu den oben beschriebenen EEG-Veränderungen führt.

Studien mit strukturellen MRT-Daten zeigen zusammenfassend bei Parkinson Patienten mit Demenz einen Volumenverlust, der sich auf limbische Regionen und den gesamten Neokortex verteilt. Im Einzelnen werden erwähnt der Hippocampus, der Parahippocampus, die Amygdala sowie die Stammganglien und der Gyrus frontalis medius und inferior. Bei Parkinson Patienten ohne Demenz wird ein Volumenverlust der grauen Hirnsubstanz beschrieben, der sich vor allem in frontalen und temporalen neokortikalen Gehirnregionen manifestiert. Als betroffene Regionen werden im speziellen der Gyrus frontalis medius sowie der Hippocampus beschrieben.

1.5 Fragestellung und Zielsetzung

In der vorliegenden Studie sollen folgende Hypothesen geprüft werden:

1. Die EEG-Daten der Patienten unterscheiden sich von denen der gesunden Kontrollpersonen.
2. Die EEG-Daten beider Gruppen unterliegen einer Veränderung über die Zeit.
3. Die Volumendaten der MRT-Studie zeigen eine Korrelation zu den Ergebnissen der EEG-Analyse sowie den Ergebnissen verschiedener neuropsychologischer Tests.

Ziel ist es also, EEG-Veränderungen bei Parkinson Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden und über die Zeit darzustellen. Außerdem sollen die gefundenen EEG-Veränderungen mit den Ergebnissen neuropsychologischer Test und volumetrischen Gehirndaten verglichen werden.

In der bis zum heutigen Zeitpunkt durchgeführten Literaturrecherche konnten zahlreiche Studien gefunden werden, die versuchten, aus EEG- bzw. strukturellen MRT-Daten einen prädiktiven Marker für den kognitiven Abbau bei Parkinson Patienten zu finden. Wie im oberen Abschnitt deutlich wird, gibt es einige Ansätze bezüglich dieser Fragestellung, die eine Erklärung bieten. Dennoch hat keiner dieser Marker bisher Einzug in den klinischen Alltag gefunden. Außerdem wurden bislang in keiner Studie strukturelle Veränderungen von neokortikalen Regionen mittels ROI-Analyse untersucht.

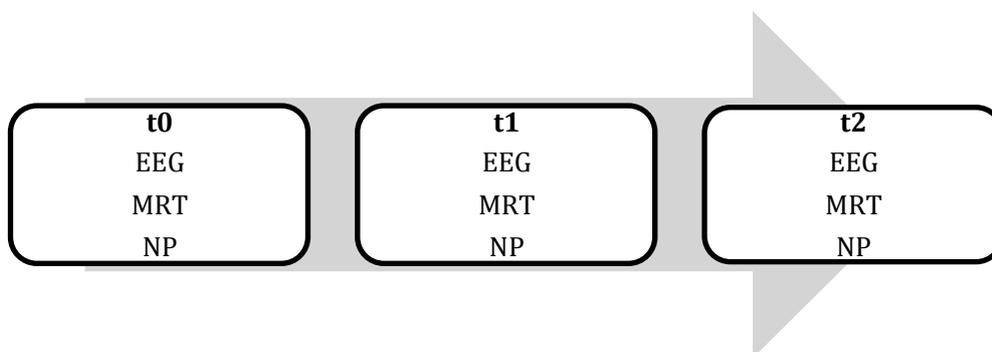
Aufgabe der vorliegenden Studie ist es demnach, drei diagnostische Methoden (NP, EEG und MRT) miteinander zu verbinden um gegebenenfalls gemeinsam einen Marker für den kognitiven Abbau zu finden. Neu an der vorliegenden Studie im Vergleich zu den bereits existierenden Studien ist die Technik der MRT-Untersuchung und Analyse. Bis zum heutigen Zeitpunkt gibt es nach unserer

Erkenntnis bisher keine Studie, die einen EEG-Marker fand, der Aussagen über strukturelle Gehirndaten und / oder den kognitiven Abbau bei Parkinson Patienten liefert. Dieser könnte es ermöglichen, im klinischen Alltag oder auch für den niedergelassenen Neurologen anhand des EEGs die Prognose des Patienten bezüglich seiner kognitiven Leistungsfähigkeit besser abschätzen zu können. Gegebenenfalls könnte dann früher auf sich anbahnende Komplikationen, vor allem im Bereich der kognitiven Leistungen, reagiert werden.

1.6 Studiendesign

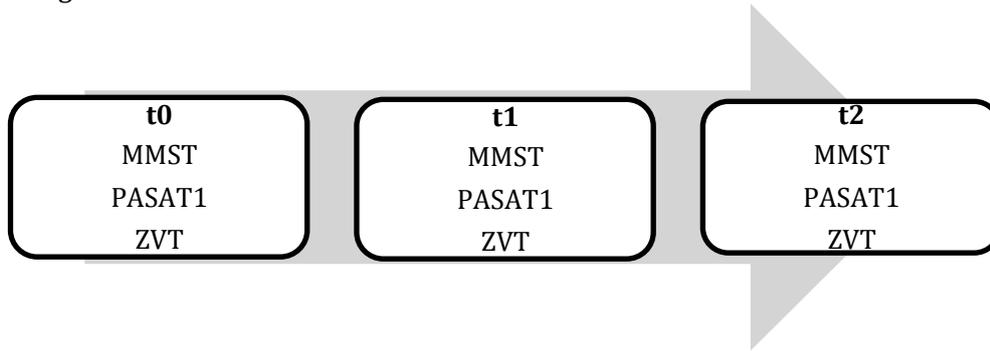
Für die vorliegende Arbeit wurde an einem prospektiv erhobenen Datensatz eine retrospektive Analyse bezüglich der Korrelation von neuropsychologischen Daten, MRT- und EEG-Daten durchgeführt. Die Datenerhebung fand im Zeitraum von 2005-2008 statt. Die Studie wurde an insgesamt 70 Teilnehmern durchgeführt. 45 Probanden waren ambulante Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom des Soemmering-Institutes in Bad Nauheim. Die anderen 25 Probanden waren gesunde Kontrollpersonen, die sich unter anderem aus den Angehörigen der Patienten rekrutierten. Die Patienten und Kontrollpersonen wurden in einem Zeitraum von 18 Monaten insgesamt dreimal untersucht, wobei im Mittel ein Abstand von 9 Monaten zwischen den Untersuchungen lag. Die verschiedenen Messzeitpunkte werden im folgenden Text als t0 (Beginn der Untersuchung), t1 (nach 9 Monaten) und t2 (nach 18 Monaten) bezeichnet.

Zu den durchgeführten Untersuchungen zählten verschiedene neuropsychologische Tests (NP), Ruhe-EEGs und strukturelle MRTs.



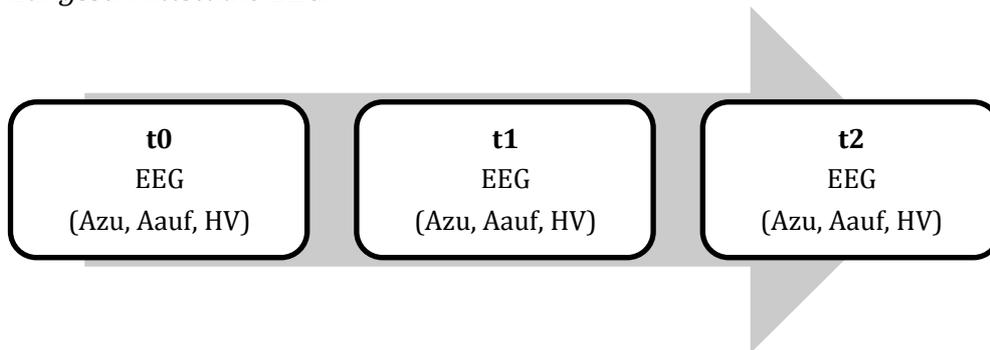
Die Ergebnisse ausgewählter neuropsychologischer Tests (MMST, PASAT1, ZVT_sec, ZVT_fehler) wurden im Längsschnitt analysiert.

Längsschnittstudie NP:



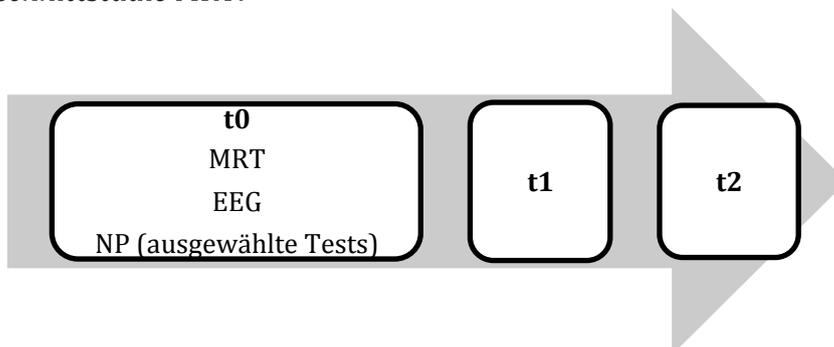
Mit den EEG-Daten wurde eine Längsschnittstudie über die drei Messzeitpunkte durchgeführt. Die EEG-Daten wurden außerdem unterteilt in Abschnitte mit geschlossenen Augen, mit geöffneten Augen und bei Hyperventilation.

Längsschnittstudie EEG:



Die strukturellen MRT-Daten wurden im Querschnitt am ersten Messzeitpunkt t0 zusammen mit den Ergebnissen ausgewählter neuropsychologischen Tests und den EEG-Daten untersucht.

Querschnittstudie MRT:



Die EEG-Daten des ersten Messzeitpunkts wurden außerdem zusammen mit den Ergebnissen aller durchgeführten neuropsychologischer Test im Querschnitt ausgewertet.

Querschnittstudie EEG mit NP:



2 Probanden und Methoden

Alle Studienteilnehmer wurden umfassend über die verschiedenen Tests und Untersuchung informiert und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung bezüglich der Studie ab. Außerdem wurde die Studie durch die Ethikkommission der Universität Gießen überprüft und genehmigt (Zeichen des genehmigten Ethikantrages: 90/04).

2.1 Patientengruppe

Die Patientengruppe umfasste 45 Personen, die alle an der Parkinson Krankheit litten und eine parkinsontypische Klinik aufwiesen, jedoch keine Demenz und keine Alzheimerpathologien. Die Anzahl der Patienten, die in die jeweilige Studie (siehe Abschnitt 1.6) eingeschlossen werden konnten, variierte von Studie zu Studie.

2.1.1 Anzahl der Patienten und Geschlechts- / Altersverteilung

In die *Längsschnittstudie der neuropsychologischen Tests* konnten von den ursprünglich 45 Patienten die Daten von 39 Patienten aufgenommen werden. Grund hierfür war, dass bei einem Patienten die Testergebnisse zum Messzeitpunkt t1 und t2, bei fünf Patienten die Ergebnisse zum Messzeitpunkt t2 fehlten. Das Durchschnittsalter betrug am ersten Messzeitpunkt $61,1 \pm 7,2$ Jahre (Min.: 42 Jahre, Max.: 76 Jahre). Die folgenden Untersuchungen wurden im Abstand von 9 Monaten durchgeführt. Von den 39 Patienten waren 18 weiblich (46%) und 21 männlich (54%).

In die *Längsschnittstudie der EEG-Daten* konnten die Daten von 34 Patienten aufgenommen werden. Gründe für den Ausschluss von insgesamt 11 Patienten waren zum einen, dass die ersten vier EEGs der Patienten in nicht digitalisierter Form registriert wurden und deshalb hier nicht verwendet werden konnten. Zum

anderen konnten im angegebenen Zeitraum bei fünf Patienten nur zwei, bei zwei Patienten nur ein EEG aufgenommen werden. Das Durchschnittsalter betrug am ersten Messzeitpunkt $60,9 \pm 7,0$ Jahre (Min.: 42 Jahre, Max.: 69 Jahre). Auch hier wurden die Folgeuntersuchungen im Abstand von 9 Monaten durchgeführt. Von den 34 Patienten waren 15 weiblich (44%) und 19 männlich (56%).

In die *Querschnittstudie der MRT-Daten* mit den EEG- und neuropsychologischen Daten am ersten Messzeitpunkt konnten 30 Patienten aufgenommen werden. Grund für das Ausscheiden von 15 Patienten war, dass bei sechs Patienten die EEG-Daten zum ersten Messzeitpunkt fehlten bzw. in nicht-digitalisierter Form vorlagen und bei neun Patienten keine VBM berechnet werden konnte. Das Durchschnittsalter dieser Patientengruppe betrug $59,8 \pm 7,9$ Jahre (Min.: 42 Jahre, Max.: 76 Jahre). Von den 30 Patienten waren 12 weiblich (40%) und 18 männlich (60%).

In die *Querschnittstudie der EEG- mit den neuropsychologischen Daten* am ersten Messzeitpunkt konnten von den ursprünglich 45 Patienten 38 aufgenommen werden. Grund für das Ausscheiden von sechs Patienten war, dass die EEG-Daten zum ersten Messzeitpunkt fehlten bzw. in nicht-digitalisierter Form vorlagen und bei einem Patienten die EEG-Daten bei Hyperventilation aufgrund von Artefakten nicht analysiert werden konnten. Das Durchschnittsalter betrug $61,3 \pm 7,2$ Jahre (Min.: 42 Jahre, Max.: 76 Jahre). Von den 38 Patienten waren 16 weiblich (42%) und 22 männlich (58%).

2.1.2 Krankheitsdauer und neurologischer / neuropsychologischer Status

Die durchschnittliche Krankheitsdauer zu Beginn der Studie betrug $5,8 \pm 3,9$ Jahre bei den Patienten, die in die *Längsschnittstudie der neuropsychologischen Tests* aufgenommen werden konnten. Die Häufigkeitsverteilung der Hoehn und Yahr-Stadien (H&Y; vgl. Kunze, Altenkirch 1999, S.452) und die im UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale) erreichten Punkte zeigen die Tabellen 2 und 3.

Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung H&Y für die Patienten der Längsschnittstudie NP

H&Y	t0	Häufigkeit	Prozent	t1	Häufigkeit	Prozent
Stadium 1		9	23		2	5
Stadium 2		16	41		20	51
Stadium 3		10	26		14	36
Stadium 4		4	10		3	8

Tabelle 3: Deskriptive Statistik UPDRS für die Patienten der Längsschnittstudie NP

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
t0 UPDRS	39	9	84	41,205	20,401
t1 UPDRS	39	15	93	47,077	18,455

Die durchschnittliche Krankheitsdauer zu Beginn der Studie betrug $6,2 \pm 4,2$ Jahre bei den Patienten, die in die *Längsschnittstudie der EEG-Daten* aufgenommen werden konnten. Die Scores der Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr und die im UPDRS erreichten zeigen die Tabellen 4 und 5.

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung H&Y für die Patienten der Längsschnittstudie EEG

H&Y	t0	Häufigkeit	Prozente	t1	Häufigkeit	Prozente
Stadium 1		6	18		2	6
Stadium 2		14	41		16	47
Stadium 3		10	29		13	38
Stadium 4		4	12		3	9

Tabelle 5: Deskriptive Statistik UPDRS für die Patienten der Längsschnittstudie EEG

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
t0 UPDRS	34	9	92	44,265	20,708
t1 UPDRS	34	15	93	48,735	18,430

Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Patienten, die in die *Querschnittstudie der MRT-Daten* mit den EEG- und neuropsychologischen Daten zum ersten Messzeitpunkt aufgenommen werden konnten, betrug $6,2 \pm 4,0$ Jahre. Die Scores der Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr und die im UPDRS erreichten Punkte zeigen die Tabellen 6 und 7.

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung H&Y-Scores für die Patienten der Querschnittstudie MRT

H&Y	t0	Häufigkeit	Prozente
Stadium 1		6	20
Stadium 2		10	33
Stadium 3		11	37
Stadium 4		3	10

Tabelle 7: Deskriptive Statistik UPDRS für die Patienten der Querschnittstudie MRT

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
t0 UPDRS	30	9	92	45,867	20,279

Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Patienten, die in die *Querschnittstudie der EEG- mit neuropsychologischen Daten* zum ersten Messzeitpunkt aufgenommen werden konnten, betrug $6,3 \pm 4,1$ Jahre. Die Scores der Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr und die im UPDRS erreichten Punkte zeigen die Tabellen 8 und 9.

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung H&Y-Scores für die Patienten der Querschnittstudie EEG mit NP

H&Y	t0	Häufigkeit	Prozente
Stadium 1		7	19
Stadium 2		13	34
Stadium 3		13	34
Stadium 4		5	13

Tabelle 9: Deskriptive Statistik UPDRS für die Patienten der Querschnittstudie EEG mit NP

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
t0 UPDRS	38	9	92	45,658	21,387

Zu den durchgeführten neuropsychologischen Tests zählten der Mini Mental Status Test (MMST), der Zahlenverbindungstest (ZVT), der PASAT (progressiver auditiver serieller Additionstest), der Alters-Konzentrations-Test (AKT), der Gesichter-Namen-Lerntest (GNL) sowie der Mosaiktest und der Zahlenrückwärtstest.

2.1.3 Medikation

Alle Patienten nahmen als Standardmedikation Dopaminagonisten ein. Zusätzlich nahmen 32 Patienten L-DOPA, 26 zusätzlich MAO-Hemmer und 20 COMT-Hemmer. Amantadin wurde von 21 Patienten eingenommen, ferner nahmen sieben Patienten Antidepressiva ein.

Neuroleptika wurden nicht eingenommen.

2.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe umfasste 25 Personen, die alle keine parkinsontypische Klinik oder Alzheimerpathologien aufwiesen und auch keine Demenz. Die Anzahl der Kontrollpersonen, die in die jeweilige Studie aufgenommen werden konnten, variierte auch hier von Studie zu Studie.

2.2.1 Anzahl der Probanden und Geschlechts- / Altersverteilung

In die *Längsschnittstudie der neuropsychologischen Tests* konnten von den ursprünglich 25 Kontrollpersonen die Daten von 22 Kontrollpersonen aufgenommen werden. Grund hierfür war, dass bei einer Kontrollperson die Testergebnisse zum Messzeitpunkt t1 und t2, bei zwei Kontrollpersonen die Ergebnisse zum Messzeitpunkt t2 fehlten. Das Durchschnittsalter betrug am ersten Messzeitpunkt $60,2 \pm 6,0$ Jahre (Min.: 48 Jahre, Max.: 70 Jahre). Die folgenden Untersuchungen wurden ebenfalls im Abstand von 9 Monaten durchgeführt. Von den 22 Patienten waren 12 weiblich (55%) und 10 männlich (54%).

In die *Längsschnittstudie der EEG-Daten* konnten die Daten von 22 Kontrollpersonen aufgenommen werden. Gründe für den Ausschluss von drei Kontrollpersonen waren, dass im angegebenen Zeitraum bei zwei Kontrollpersonen nur ein, bei einer Kontrollperson nur zwei EEGs aufgenommen werden konnten. Das Durchschnittsalter betrug am ersten Messzeitpunkt $60,4 \pm 5,9$ Jahre (Min.: 48 Jahre, Max.: 70 Jahre). Die folgenden Untersuchungen wurden ebenfalls im Abstand von 9 Monaten durchgeführt. Von den 22 Patienten waren 12 weiblich (55%) und 10 männlich (54%).

In die *Querschnittstudie der MRT-Daten* mit den EEG- und neuropsychologischen Daten am ersten Messzeitpunkt konnten 23 Kontrollpersonen aufgenommen werden. Grund für das Ausscheiden von zwei Kontrollpersonen war, dass keine VBM berechnet werden konnte. Das Durchschnittsalter dieses Probandenkollektivs betrug $60,1 \pm 5,9$ Jahre (Min.: 48 Jahre, Max.: 70 Jahre). Von den 23 Patienten waren 14 weiblich (61%) und 9 männlich (39%).

In die *Querschnittstudie der EEG- mit den neuropsychologischen Daten* am ersten Messzeitpunkt konnten alle 25 Kontrollpersonen aufgenommen werden. Das Durchschnittsalter betrug $59,8 \pm 5,8$ Jahre (Min.: 48 Jahre, Max.: 70 Jahre). Von den 23 Patienten waren 15 weiblich (63%) und 9 männlich (37%).

2.2.2 Neurologischer / neuropsychologischer Status

Die Probanden der Kontrollgruppe zeigten keine parkinsontypische Klinik.

Zu den durchgeführten neuropsychologischen Tests zählten der MMST, der ZVT, der PASAT, der AKT, der GNL sowie der Mosaiktest und der Zahlenrückwärtstest.

2.2.3 Medikation

In der Gruppe der Kontrollpersonen nahmen fünf Probanden Antidepressiva ein.

2.3 Software

Zur Analyse der EEG-Daten wurde das Programm Brain Vision Analyser (Brain Products GmbH, München, Germany) verwendet.

Die statistische Auswertung der EEG-Daten und der Ergebnisse der neuropsychologischen Tests wurde in SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago IL) für Windows und mittels Statistica 8 (StatSoft GmbH; Oklahoma, USA) durchgeführt.

Die strukturellen MRT-Daten wurden in Matlab 6.5.1 (The Mathworks, MA, USA) über die Matlab-Applikation SPM8 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) untersucht. Über die VBM8 toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>) wurde die voxelbasierte Morphometrie durchgeführt. Zur „Region of Interest“ - Analyse wurde der WFU Pickatlas (Tool Version 2.4 für SPM8) verwendet.

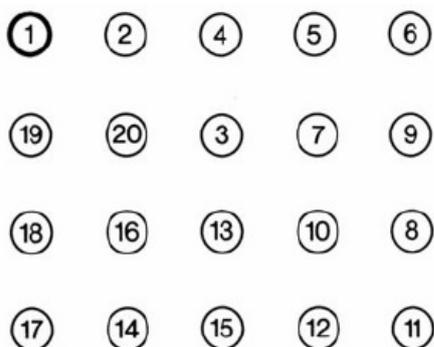
2.4 Durchführung und Statistik: Neuropsychologische Tests

Zu den durchgeführten neuropsychologischen Tests zählten der MMST, der ZVT, der PASAT, der AKT, der GNL sowie der Mosaiktest und der Zahlenrückwärtstest. Die Tests wurden immer vormittags zwischen 9:00 und 12:00 Uhr durchgeführt. Die Probanden wurden somit bei allen Untersuchungen zur gleichen Uhrzeit getestet, um den Einfluss der Tageszeit auf das Testergebnis zu reduzieren.

2.4.1 Durchführung

Im Mini Mental Status Test (MMST, Folstein et al. 1975) wurden anhand von 9 Aufgabenkomplexen zentrale kognitive Funktionen, wie die zeitliche und räumliche Orientierung, das Merk- und Erinnerungsvermögen, die Aufmerksamkeit, die Sprache und das Sprachverständnis sowie Lesen, Schreiben, Zeichnen und Rechnen überprüft.

Für den ZVT (Oswald 1987), in der Version des Nürnberger Altersinventars, wurde den Probanden ein Blatt mit willkürlich angeordneten Zahlen vorgelegt, die dann in ihrer numerisch richtigen Reihenfolge miteinander verbunden werden sollten. Es konnten dann die für den Test benötigte Zeit (im folgenden ZVT_sec genannt) und die gemachten Fehler (im folgenden ZVT_fehler genannt) als Ergebnisse ausgegeben werden.



Übungsaufgabe des ZVT

Quelle: <http://www.psy.lmu.de/pm/Lehre/Lehrmaterial/Testkunde/mainColumnParagraphs/02/document/ZVT-Handout.pdf>

Abbildung 1: ZVT

Im PASAT (Progressiver Auditiver Serieller Additionstest, Gronwall 1977) wurde den Probanden mit Hilfe eines Computers Ziffern von eins bis neun akustisch dargeboten, der Bildschirm blieb dabei weiß. Der Proband sollte die jeweils letzten beiden Ziffern einer fortlaufenden Zahlenreihe addieren und laut nennen. Die Aufgabe fordert, das genannte Ergebnis sogleich wieder zu „löschen“, die zuvor gehörte Zahl sich wieder ins Gedächtnis zu rufen und zur neu dargebotenen Zahl dazu zu zählen. Die Zahlen wurden mit zwei verschiedenen Geschwindigkeiten dargeboten, alle drei Sekunden und einmal pro Sekunde. Es gab je eine Parallelversion (PASAT 1 und 2, PASAT 3 und 4). Abbildung 2 zeigt eine Beispielaufgabe. Anhand der richtig genannten Antworten errechnete der Computer dann einen Kennwert.

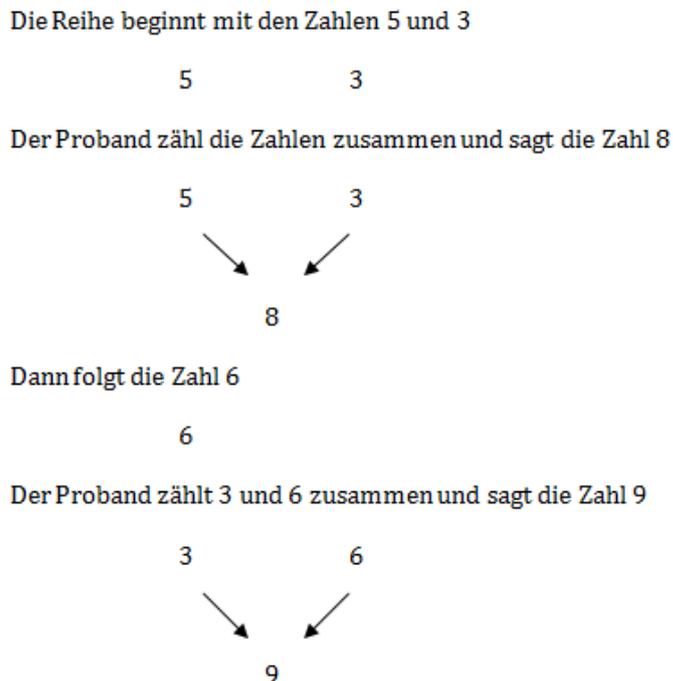


Abbildung 2: PASAT

Für den Alterskonzentrationstest (AKT, Gatter 1990) wurden die Probanden aufgefordert, eine jeweils auf einem Testblatt oben gezeigte Figur aus einer Reihe ähnlicher Figuren herauszusuchen und durchzustreichen. Anhand der benötigten Zeit und der richtigen Antworten konnte ein Gesamtwert berechnet werden.

Im Gesichter-Namen-Lerntest (GNL, Schuri 2000) wurden den Probanden schwarzweiße Porträtaufnahmen von Personen im Alter von 20 – 60 Jahren, die nicht öffentlich bekannt sind, und deren zweisilbige Namen vorgelegt. Das Lernen der 8 Gesichter-Namen-Paarassoziationen erfolgte in vier Durchgängen nach der Lern-Prüf-Methode (GNL1-4). Dreißig Minuten nach dem Lernen wurde zunächst die freie Reproduktion der Namen geprüft und anschließend das Erinnern der Namen bei Vorlage der Fotos. Es wurde dann die Summe aus der Anzahl der beim Lernen richtig genannten Paarungen gebildet (GNL Summe) sowie die Anzahl der richtigen Antworten nach 30 Minuten.

Beim Mosaiktest (aus dem HAWIE, Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene) mussten die Probanden mit neun mehrfarbigen Würfeln ein vorgegebenes Muster nachbauen. Die Seiten der Würfel waren entweder einfarbig oder bestanden aus zwei farbigen Flächen, die durch die Diagonale der Eckpunkte getrennt waren. Die nachzubauenden Muster hatten ansteigende Schwierigkeitsgrade und damit unterschiedliche Zeitgrenzen innerhalb derer die Aufgaben zu lösen waren. In der vorliegenden Studie wurden nur die Ergebnisse des vierten von sieben Schwierigkeitsgraden berücksichtigt. Nach drei Fehlversuchen in Folge wurde der Test abgebrochen.

Für den Zahlenrückwärtstest (Subtest aus dem HAWIE) wurden den Probanden Zahlenreihen von 0-9 langsam vorgesprochen (eine Ziffer/Sekunde). Der Proband sollte versuchen diese rückwärts zu wiederholen. Nach erfolgreicher Wiedergabe wurde die Zahlenreihe um eine Ziffer erhöht (maximal 8 Ziffern). Die Punktzahl reflektierte die längste richtig wiedergegebene Zahlenreihe.

2.4.2 Statistische Analysen

Die Ergebnisse des PASAT, MMST und ZVT wurden im Längsschnitt untersucht. Es wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung über einen Faktor gerechnet. Die unabhängige Gruppenvariable war entweder Patient oder Kontrollperson, abhängige Variable waren die jeweiligen Testergebnisse. Als Messwiederholungsfaktor wurden die drei Messzeitpunkte angenommen. Das

Signifikanzniveau lag bei 5% ($\alpha = 0,05$). Ergebnisse mit einem Signifikanzwert unter 10% ($p < 0,1$) werden im folgenden als marginal signifikant bezeichnet.

Die übrigen oben erwähnten Tests (AKT, GNL, Mosaiktest, Zahlenrückwärtstest) wurden für die Querschnittuntersuchung zusammen mit den EEG-Daten am ersten Messzeitpunkt verwendet. Die statistischen Angaben zu dieser Analyse stehen unter Punkt 2.7.

2.5 Technische Datenauswertung und Statistik: Längsschnittstudie EEG

Der folgende Abschnitt beschreibt die technische und statistische Auswertung der EEG-Daten im Längsschnitt.

2.5.1 Technische Grundlagen

Die Oberflächen-EEGs wurden im 10-20-Elektrodensystem mit hierfür üblichen 19 Elektroden plus zwei Zusatzelektroden im Bereich der Ohren (A1, A2) abgeleitet. Die Ableitungsdauer betrug ca. 20 Minuten. Die Abtastrate war 250 Werte pro Sekunde an jeder Elektrode.

Die Referenz bei der Ableitung des EEGs wurde gebildet über den Zusammenschluss der beiden Ohrelektroden A1 und A2.

2.5.2 Ablauf

Es handelte sich bei den abgeleiteten EEGs um Spontanableitungen an wachen Probanden. Die EEGs wurden immer zur gleichen Zeit (vormittags zwischen 10:00 und 11:00 Uhr) abgeleitet, wobei darauf geachtet wurde, dass jeder Proband immer zur gleichen Zeit untersucht wurde. Es wurde außerdem versucht, störende Umgebungsgeräusche zu verhindern. Alle Patienten befanden sich zur Zeit der Untersuchung im „ON“-Zustand unter Medikation.

Während der EEG-Ableitung wurden die Patienten und Kontrollpersonen gebeten, die Augen zu schließen. Im Verlauf wurden sie in unterschiedlichen Abständen aufgefordert, die Augen für ca. 4-10s zu öffnen. Im Durchschnitt enthielt jedes EEG 10 Phasen mit geöffneten Augen. Einmal pro EEG wurden die Probanden aufgefordert, bei geschlossenen Augen für ca. 2 Minuten zu hyperventilieren. Insgesamt sind über alle drei Messzeitpunkte gesehen 45 Patienten und 7 Kontrollen während der EEG-Aufzeichnung ein oder mehrmals leicht eingeschlafen, wurden dann aber sofort wieder geweckt.

2.5.3 Computergestützte EEG-Analyse mittels Brain Vision Analyser

Nach der Aufnahme wurden die EEG-Daten auf ein weiterverarbeitendes System („Brain Vision Analyser“ der Firma Brain Products GmbH, München) transferiert.

Im ersten Schritt wurden die während der EEG-Aufnahme gesetzten Marker (Aauf, Azu, HV) exportiert, um eventuell doppelt gesetzte Marker finden zu können. Diese überflüssigen Marker wurden dann entfernt.

Im Anschluss wurde eine ICA (Independent Component Analysis) durchgeführt um Artefakte z.B. durch Augenbewegungen herauszufiltern. Dabei wurden maximal 6 Komponenten entfernt: max. 3 für Augenbewegungs- und Blinkartefakte, max. 2 für starke EKG-Artefakte und max. 1 Komponente für Hintergrundrauschen.

Offline wurde eine Grand-Average-Referenz (=AR) für die Analyse der EEG Daten berechnet.

In einem ersten Segmentierungsvorgang wurden die EEGs in Abschnitte mit geschlossenen Augen (Azu), mit geöffneten Augen (Aauf) und bei Hyperventilation (HV) eingeteilt. Im zweiten Segmentierungsvorgang wurden diese Segmente in Segmente mit je 512 Datenpunkten (entspricht bei einer Abtastfrequenz von 256Hz 2,048s) unterteilt und anschließend auf Segmentebene gefiltert. Es wurde ein Bandpassfilter von 1Hz bis 60Hz mit einer Filtersteilheit von 24dB/oct gewählt. Ein Notch-Filter zur Unterdrückung der Stromnetzeinstreuung betrug entsprechend 50Hz.

Nach der Base Line Korrektur über die gesamten 2,048s-Segmente wurde eine ‚Artefact Rejection‘ auf Segmentebene durchgeführt. Dies geschah semiautomatisch mit einem Gradienten (max. Voltage Step) von $50\mu\text{V}$, einer maximalen Amplitude von $+200\mu\text{V}$ und einer minimalen Amplitude von $-200\mu\text{V}$. Die maximale absolute Differenz wurde mit $150\mu\text{V}$ festgelegt.

Im Anschluss wurde eine FFT durchgeführt. Die maximale Auflösung betrug 0,488Hz. Das Ergebnis wurde als Power Density in $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ ausgegeben. Es wurde außerdem ein Hanning-Window mit einer Länge von 10% gewählt. Durch Mittelwertbildung wurde dann für jeden Kanal pro EEG ein Average für „Azu“,

„Auf“ und „HV“ ausgegeben. Hierbei kam der Individual Channel Mode für die Zurückweisung von Artefakt behafteten Sequenzen zum Einsatz.

Mittels Area Information Export wurde dann die Fläche unter der Kurve (Power in μV^2), begrenzt durch die in Tabelle 10 aufgeführten Frequenzbänder, ausgegeben.

Tabelle 10: Frequenzbänder und Frequenzbereiche

Frequenzband	Frequenzbereich
Delta-Bereich	1-3,90Hz
Theta-Bereich	3,91-7,80Hz
Alpha-Bereich	7,81-12,70Hz
Beta 1-Bereich	12,71-18,10Hz
Beta 2-Bereich	18,11-30,30Hz

Im folgenden Schritt wurden die Daten als Generic Date Export (als ASCII-Datei) exportiert, um später in Matlab eingelesen zu werden. Dies geschah, um die Frequenz des Alpha-Peaks bei geschlossenen Augen ausgeben zu lassen.

Anschließend wurde aus den Daten ein Grand-Average berechnet. Dieser wurde ausgegeben für die drei Zeitpunkt (t_0 , t_1 , t_2), jeweils bei der Bedingung „Azu“, „Auf“ und „HV“ und für Patienten und Probanden getrennt. Zur Veranschaulichung der Daten wurden im temporären Modus EEG-Maps aus den Daten der Grand-Average Berechnung erstellt.

2.5.4 Computergestützte EEG-Analyse mittels Matlab

Die über die Funktion Generic Date Export aus dem Vision Analyser als ASCII-Datei exportierten Powerspektren wurden im folgenden Schritt in Matlab eingelesen. Für jede Person wurde dann der individuelle Alpha-Peak bei geschlossenen Augen bestimmt. Dies geschah mit Hilfe eines eigens dafür geschriebenen Programms, welches innerhalb des Alpha-Frequenzbandes nach dem höchsten Power-Wert suchte. Die dazugehörige Frequenz, der Alpha Peak, konnte dann ausgegeben werden.

2.5.5 Alpha Peak Analyse

Mit den Alpha Peak Daten wurde eine dreifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung über zwei Faktoren durchgeführt. Die unabhängige Gruppenvariable war entweder Patient oder Kontrolle. Der erste messwiederholende Faktor waren die drei Messzeitpunkte (t0, t1, t2). Der zweite messwiederholende Faktor waren die drei Elektroden, an denen zu jedem Zeitpunkt ein Frequenzwert für den Alpha Peak ermittelt wurde (Fz, Cz, Pz). Die abhängige Variable war der Frequenzwert für den Alpha Peak an der jeweiligen Elektrode zu einem der drei Messzeitpunkte. Daraus ergaben sich 9 abhängige Stichproben (Tabelle 11).

Vor jeder Analyse wurden die Daten auf Sphärizität mittels des Mauchly-Tests überprüft. Wenn keine Sphärizität der Daten vorlag, wurden die Greenhouse-Geiser Adjustierung angewendet. Auch hier lag das Signifikanzniveau bei 5% ($\alpha = 0,05$). Ergebnisse mit einem Signifikanzwert unter 10% ($p < 0,1$) werden auch hier als marginal signifikant bezeichnet.

Tabelle 11: Innersubjektfaktoren

Zeit	Elektrode	abh.Variable
t0	Fz	t0_Fz
	Cz	t0_Cz
	Pz	t0_Pz
t1	Fz	t1_Fz
	Cz	t1_Cz
	Pz	t1_Pz
t2	Fz	t2_Fz
	Cz	t2_Cz
	Pz	t2_Pz

2.5.6 Power Analyse

Die mittels FFT gewonnenen Power Daten wurden analog zur Alpha Peak-Analyse statistisch untersucht. Die Analysen wurden getrennt zu den Bedingungen „Azu“, „Aauf“ und „HV“ sowie innerhalb dieser Bedingungen für die Frequenzbereiche Beta1, Beta2, Alpha, Theta und Delta durchgeführt.

2.6 Technische Datenauswertung und Statistik: Querschnittstudie der strukturellen MRT-Daten mit EEG- und neuropsychologischen Daten

Mit den strukturellen MRT Daten der Patienten und Kontrollen wurde mittels Matlab in SPM8 eine voxelbasierte Morphometrie (VBM) über die VBM8 toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>) durchgeführt. Die VBM-Daten wurden ursprünglich für eine andere Studie (Morgen et al. 2011) erhoben und verwendet und konnten so freundlicherweise auch für die vorliegende Studie benutzt werden. Diese Daten wurden dann in einer Second Level Analyse ebenfalls in Matlab mittels multipler Regressionsanalyse untersucht. Die Untersuchung wurde als Querschnittstudie nur für den ersten Messzeitpunkt durchgeführt.

2.6.1 Regressoren für die Second Level Analyse

In SPSS wurde mit den Ergebnissen der EEG-Analyse, dem Alter und den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests (ZVT_sec, ZVT_fehler, PASAT1-4) zum ersten Messzeitpunkt t0 eine bivariate Korrelationsanalyse gerechnet. Hintergrund hierfür war die Notwendigkeit der Datenreduktion um eine angemessene Anzahl an Regressoren für die Second Level Analyse zu erhalten. Der Test auf Signifikanz wurde zweiseitig durchgeführt, als Korrelationskoeffizient wurde der Koeffizient nach Pearson gewählt. Als Grenze wurde ein Koeffizient größer 0,700 gewählt, da Variablen, die so oder höher miteinander korrelieren, mehr als 50% der gegenseitigen Varianz erklären.

2.6.2 Second Level Analyse

In SPM wurde dann eine Second Level Analyse durchgeführt. Als Design wurde eine multiple Regressionsanalyse gewählt. Abhängige Variable waren die strukturellen MRT-Daten. Als Regressoren wurden die mittels Korrelationsanalyse ermittelten Variablen (siehe oben) sowie das als „Volges“ bezeichnete totale Gehirnvolumen (Volges= Volumen von grauer und weißer Substanz zusammen)

verwendet. Die Analyse wurde getrennt für Patienten und Kontrollen durchgeführt. Das Signifikanzniveau lag auch hier bei 5% ($\alpha = 0,05$). Als marginal signifikant werden auch hier Ergebnisse mit einem Signifikanzwert unter 10% ($p < 0,1$) bezeichnet.

Anhand dieses Modells wurde sowohl eine Ganzkopfanalyse als auch eine „Region of Interest“ – Analyse (ROI) durchgeführt. In der Ganzkopfanalyse wurden zunächst verschiedene Kontraste berechnet. Es wurde je ein F-Test durchgeführt um zu zeigen, was das gesamte Modell bzw. was die EEG-Daten erklären. Dann wurde mittels t-Test untersucht, was die einzelnen Regressoren innerhalb dieses Modells erklären. Zu den auf Grundlage der Literatur (vgl. Kapitel 1.3.2) a priori festgelegten Regionen die in der „Region of Interest“ - Analyse untersucht werden sollten zählten:

- Insula (bds.)
- Hippocampus (bds.)
- Gyrus frontalis medius (bds.)

Die verwendeten Masken stammten aus dem Atlas „Automated Anatomical Labeling“ (AAL), ein Teil des in SPM implementierten GUI-Pickatlas.

2.7 Statistik: Querschnittstudie der EEG- und neuropsychologischen Daten

Mit den Ergebnissen der EEG-Daten Analyse und den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests wurde in Statistica 8 (StatSoft GmbH; Oklahoma, USA) eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt. Hierfür wurden die Daten des ersten Messzeitpunkts (t0) im Querschnitt untersucht. Zu den verwendeten EEG-Daten zählten die Alpha Power, die Beta1 und Beta2 Power sowie die Theta Power je zu allen drei Bedingungen (Azu, Aauf, HV). Mit diesen Daten wurde zunächst eine Hauptfaktorenanalyse durchgeführt bei maximierter, standardisierter Faktorenrotation und einem Screeplot von 1,00 und maximal 4 Faktoren.

Bei der anschließenden multiplen Regressionsanalyse wurde je einer der oben berechneten EEG-Faktoren als abhängige Variable angenommen. Als erklärende Variablen wurden die Ergebnisse der neuropsychologischen Test gewählt. Hierzu zählten die Ergebnisse des ZVT in Sekunden, des PASAT1, der Gesamtwert des AKT, die Summe des GNL sowie die Ergebnisse des Mosaiktests bei 4 Sekunden und des Zahlenrückwärtstests.

Die Analyse wurde aus rein explorativen Gesichtspunkte durchgeführt.

3 Ergebnisse

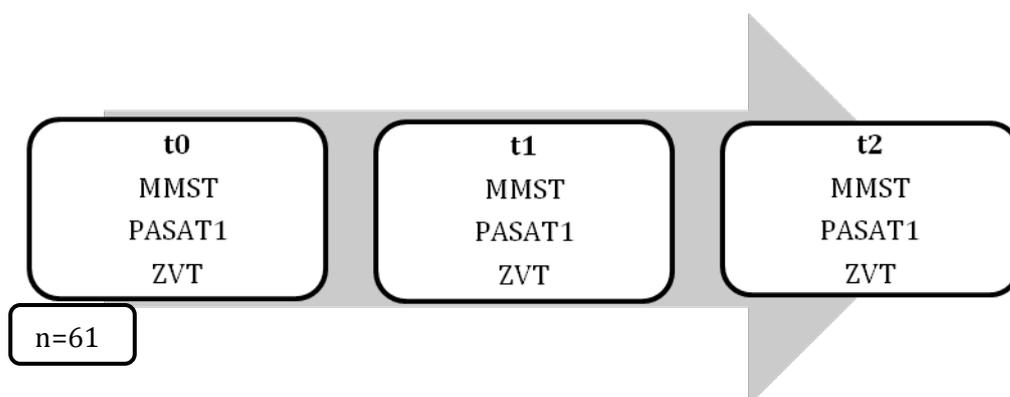
3.1 Altersverteilung

Tabelle 12 zeigt die Anzahl der Patienten (Pat) und Kontrollen (Kon), die in die jeweiligen Studien einbezogen werden konnte sowie das Durchschnittsalter inklusive Standardabweichung in Jahren und das Ergebnis des zugehörigen t-Tests und den Signifikanzwert. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in keiner der durchgeführten Studien gefunden werden.

Tabelle 12: Altersverteilung

	n (Pat/Kon)	Patienten	Kontrollen	t-Wert	p-Wert
Längsschnittstudie	39/22	61,1±7,2	60,2±6,0	0,485	0,630
NP					
Längsschnittstudie	34/22	60,9±7,0	60,4±5,9	0,288	0,775
EEG					
Querschnittstudie	30/23	59,8±7,9	60,1±5,9	-0,167	0,868
MRT					
Querschnittstudie	38/25	61,3±7,2	59,8±5,8	0,856	0,395
EEG mit NP					

3.2 Neuropsychologische Tests



3.2.1 MMST

Die Ergebnisse (Mittelwert, Standardabweichung sowie der minimal und maximal erreichte Wert) des Mini Mental Status Tests für alle drei Messzeitpunkte sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Deskriptive Statistik des MMST

	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
MMST	Patient	28,38	1,480	25	30
t0	Kontrolle	29,05	0,999	27	30
MMST	Patient	27,92	1,992	21	30
t1	Kontrolle	29,18	0,907	27	30
MMST	Patient	27,97	1,769	24	30
t2	Kontrolle	29,00	1,155	26	30

Die statistische Analyse ergab keine signifikanten Ergebnisse für die Effekte innerhalb der Gruppen. Zwischen den Gruppen konnte jedoch ein signifikanter Unterschied gefunden werden ($F_{(1,59)}=8,74$, $p= 0,004$). Das dazugehörige Diagramm (Abbildung 3) zeigt die Mittelwerte der Ergebnisse des MMST im Zeitverlauf über die drei Messzeitpunkte. Die Kontrollen erreichten signifikant mehr Punkte als die Patienten.

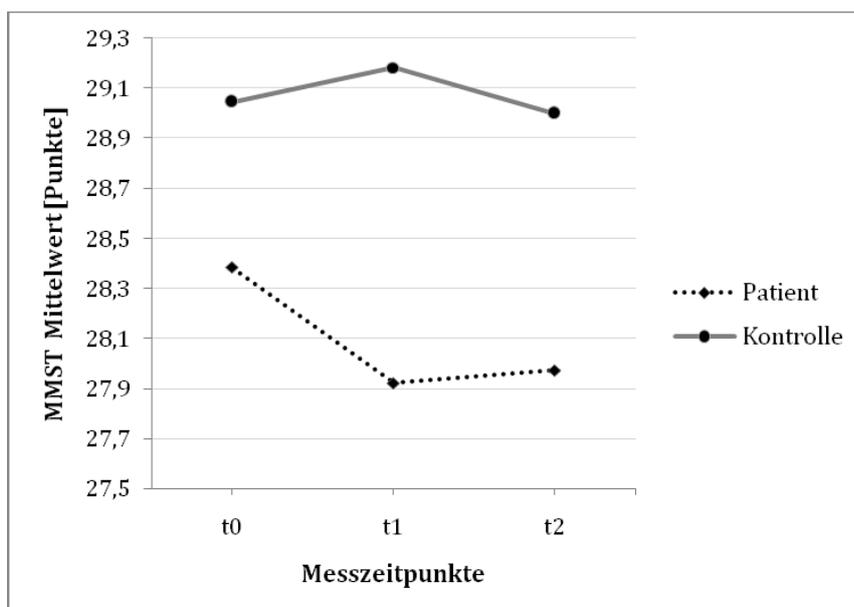


Abbildung 3: Mittelwerte des MMST im Zeitverlauf über alle drei Messzeitpunkte

3.2.2 ZVT

Die Berechnung der deskriptiven Statistik für die benötigte Zeit im ZVT (ZVT_sec) zeigt Tabelle 14. Die Abbildungen 4 – 6 zeigen die dazugehörigen Boxplots.

Tabelle 14: Deskriptive Statistik für ZVT_sec

	Gruppe	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
t0ZVT_sec	Patient	31,13	11,762	12	70
	Kontrolle	21,95	5,179	14	33
t1ZVT_sec	Patient	30,17	20,589	12	140
	Kontrolle	19,38	4,306	13	28
t2ZVT_sec	Patient	30,46	17,575	11	93
	Kontrolle	18,44	5,284	14	38

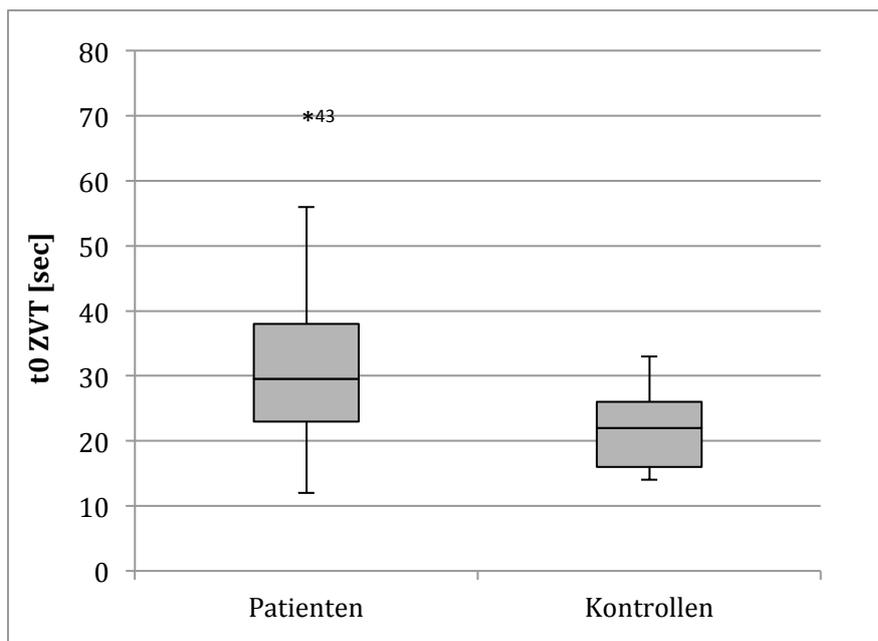


Abbildung 4: Boxplots t0 ZVT_sec

In der Abbildung 5 wurde ein Extremwert aus der Gruppe der Patienten entfernt (Nr.43: 140sec).

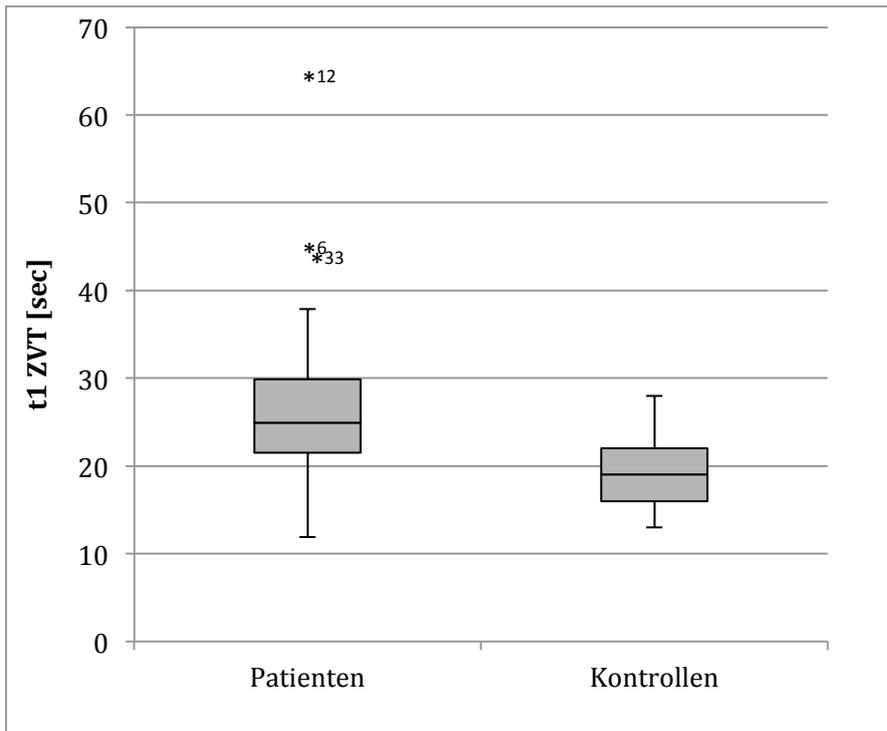


Abbildung 5: Boxplots t1 ZVT_sec

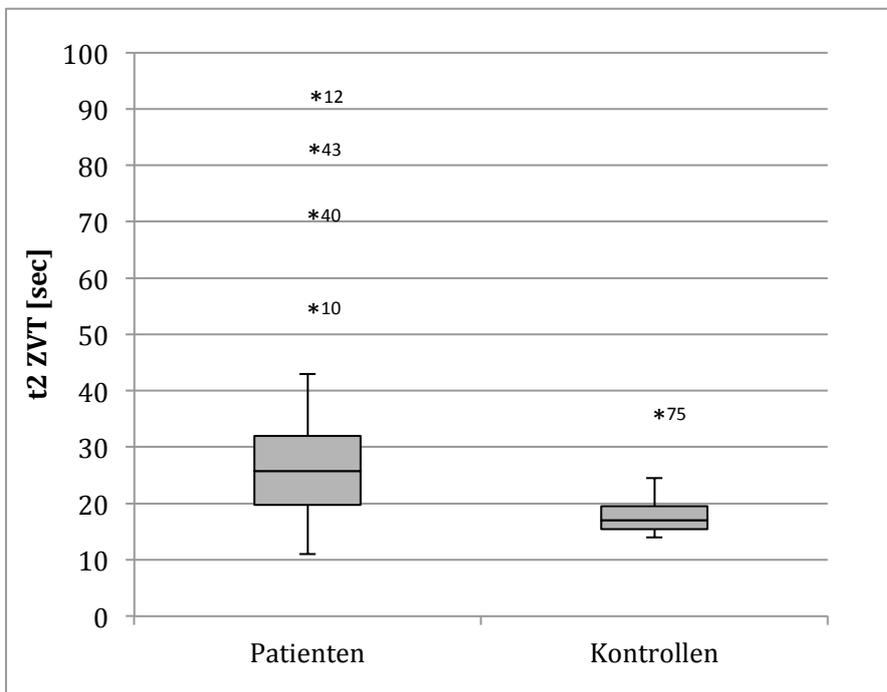


Abbildung 6: Boxplots t2 ZVT_sec

In der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung über einem Faktor wurden aufgrund der leichten Schiefe der Verteilung nur die Probanden berücksichtigt, deren Ergebnisse innerhalb von 1,5 Standardabweichungen lagen. Somit konnten die Daten von 19 Kontrollpersonen und 33 Patienten analysiert werden.

Innerhalb der Gruppen konnte für den Faktor „Zeit“ ein signifikantes Ergebnis gefunden werden ($F_{(2,100)}=10,59$, $p=0,000$) mit einem signifikanten linearen Trend ($F_{(1,50)}=16,47$, $p=0,000$). Auch für die Unterschiede zwischen den Gruppe ergab die Analyse ein signifikantes Ergebnis ($F_{(1,50)}=28,18$, $p=0,000$).

Abbildung 7 stellt den zeitlichen Verlauf der Mittelwerte für die im ZVT benötigte Zeit (ZVT_sec) über alle drei Messzeitpunkte dar. Die Patienten benötigten signifikant mehr Zeit zum Lösen der Aufgaben als die Kontrollen. Sowohl die Kontrollen als die Patienten wurden im Zeitverlauf schneller bei der Aufgabenbewältigung.

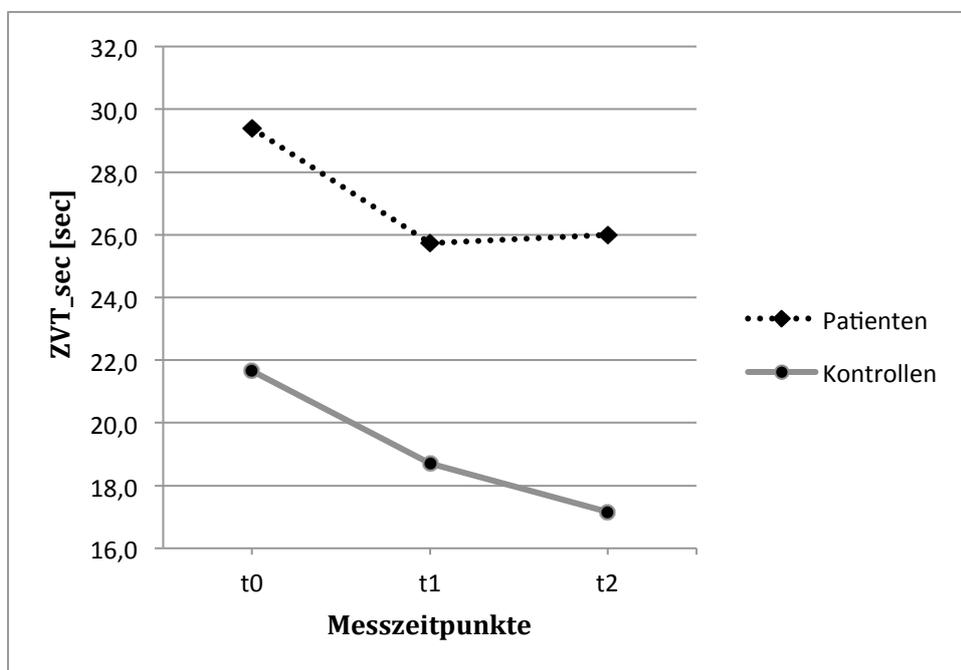


Abbildung 7: Mittelwerte des ZVT_sec im Zeitverlauf über alle drei Messzeitpunkte

Die Anzahl der Fehler, die bei dem Test gemacht wurden, zeigt Tabelle 15. Die Kontrollen machten am ersten und zweiten Messzeitpunkt (t0, t1) keine Fehler, dieses Ergebnis ist in der dazugehörigen Tabelle nicht aufgeführt.

Tabelle 15: Deskriptive Statistik für ZVT_fehler

	Gruppe	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
t0ZVT_Fehler	Patient	0,15	0,366	0	1
t1ZVT_Fehler	Patient	0,23	0,931	0	5
t2ZVT_Fehler	Patient	0,08	0,354	0	2
	Kontrolle	0,05	0,213	0	1

Eine Statistik wurde hier nicht berechnet, da die Werte nicht normalverteilt waren. Die Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen wurde nur aus Gründen der Übersichtlichkeit angegeben, da bei nicht normalverteilten Daten eigentlich eine Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen nicht zulässig ist.

3.2.3 PASAT1

In der Analyse des PASAT1 fehlten die Ergebnisse von 6 Kontrollpersonen am Messzeitpunkt t2. Außerdem nannten eine Kontrollperson und 5 Patienten kein einziges richtiges Ergebnis. Sie erreichten demnach 0 Punkte. Diese Ergebnisse wurden in der folgenden Analyse nicht berücksichtigt, sodass insgesamt die Daten von nur 49 Probanden untersucht werden konnten.

Tabelle 16: Deskriptive Statistik des PASAT1

	Gruppe	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
t0PASAT1	Patient	34,50	14,953	7	55
	Kontrolle	38,67	12,356	18	57
t1PASAT1	Patient	35,26	14,074	6	60
	Kontrolle	42,93	12,595	21	59
t2PASAT1	Patient	37,79	14,719	5	59
	Kontrolle	44,60	12,905	18	59

In diesem Fall konnte für die Effekte innerhalb der Gruppen ein signifikantes Ergebnis für den Faktor „Zeit“ ($F_{(2,94)}=3,95$, $p= 0,023$) mit einem signifikanten linearen Trend ($F_{(1,47)}=6,68$, $p= 0,013$) gefunden werden. Der Zwischen-subjekteffekt „Gruppe“ wurde hier marginal signifikant ($F_{(1,47)}=2,52$, $p= 0,102$).

Abbildung 8 stellt die zeitliche Entwicklung der Mittelwerte über alle drei Messzeitpunkte dar. Insgesamt erreichten sowohl die Patienten als auch die Kontrollpersonen im Zeitverlauf mehr Punkte.

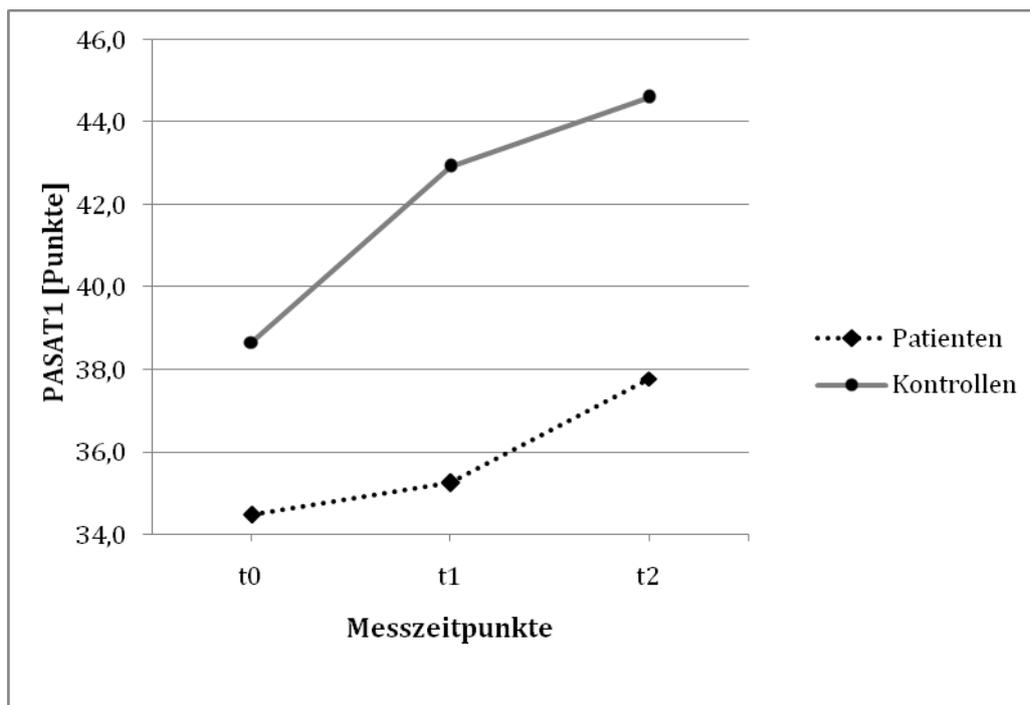


Abbildung 8: Mittelwerte des PASAT1 im Zeitverlauf über alle drei Messzeitpunkte

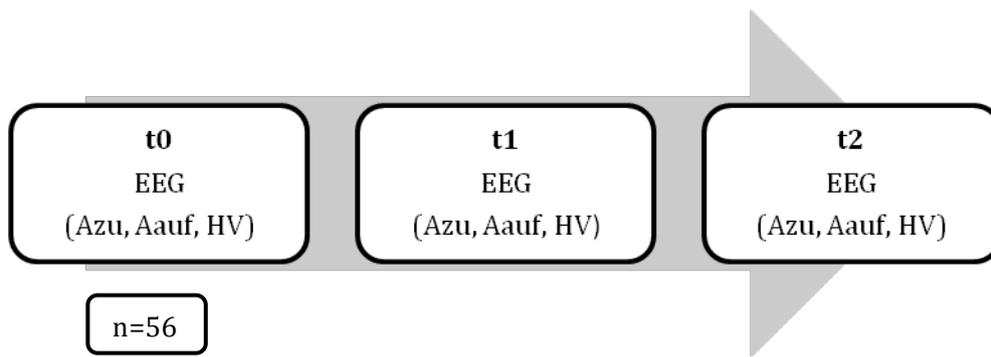
3.2.4 Zusammenfassung

Die in Tabelle 17 dargestellten F- und p-Werte beziehen sich auf die Ergebnisse der Tests der Effekte zwischen den Gruppen aus den durchgeführten Varianzanalysen.

Tabelle 17: Zusammenfassung: Ergebnisse der neuropsychologischen Tests

	Patienten (Mittelwert ± SD)	Kontrollen (Mittelwert ± SD)	F-Wert	p-Wert
t0 MMST	28,38 ± 1,5	29,05 ± 1,0	-	-
t1 MMST	27,92 ± 2,0	29,18 ± 0,9	8,739	0,004
t2 MMST	27,97 ± 1,8	29,00 ± 1,2	-	-
t0 ZVT_sec	29,93 ± 8,5	21,05 ± 4,6	-	-
t1 ZVT_sec	25,74 ± 6,2	18,37 ± 3,6	28,18	0,000
t2 ZVT_sec	26,00 ± 8,0	16,80 ± 2,2	-	-
t0 PASAT1	34,50 ± 15,0	38,67 ± 12,4	-	-
t1 PASAT1	35,26 ± 14,1	42,93 ± 12,6	2,522	0,102
t2 PASAT1	37,79 ± 14,7	44,60 ± 12,9	-	-

3.3 Längsschnittstudie: EEG



3.3.1 Alpha Peak Analyse

Tabelle 18 zeigt die Ergebnisse der statistischen Analyse des Alpha Peaks für die Effekte innerhalb der Gruppen mit den nach Greenhouse-Geiser adjustierten Freiheitsgraden. Dabei wurde die Dreifaktor-Interaktion „Zeit*Elektrode*Gruppe“ signifikant. Wie in Tabelle 19 dargestellt, war dieser Zusammenhang linear.

Tabelle 18: Tests der Innersubjekteffekte der Alpha Peak Werte

	df	F	Signifikanz
Zeit	1,792	0,007	0,988
Zeit * Gruppe	1,792	2,324	0,109
Fehler(Zeit)	96,772		
Elektrode	1,782	14,938	0,000
Elektrode * Gruppe	1,782	0,296	0,719
Fehler(Elektrode)	96,232		
Zeit * Elektrode	3,071	3,004	0,031
Zeit * Elektrode * Gruppe	3,071	2,648	0,049
Fehler(Zeit * Elektrode)	165,834		

Tabelle 19: Test der Innersubjektkontraste der Alpha Peak Werte

	Zeit	Elektrode	df	F	Signifikanz
Zeit * Elektrode * Gruppe	Linear	Linear	1	8,518	0,005
Fehler(Zeit*Elektrode)	Linear	Linear	54		

Das folgende Diagramm (Abbildung 9) zeigt die Mittelwerte der Frequenz des Alpha Peaks im Zeitverlauf gemittelt über alle drei Elektroden (Fz, Cz, Pz). Dabei wird deutlich, dass der Alpha Peak der Kontrollen in höheren Frequenzbereichen lag als der der Patienten. Außerdem stieg die Frequenz der Kontrollen im Verlauf, während die der Patienten sank.

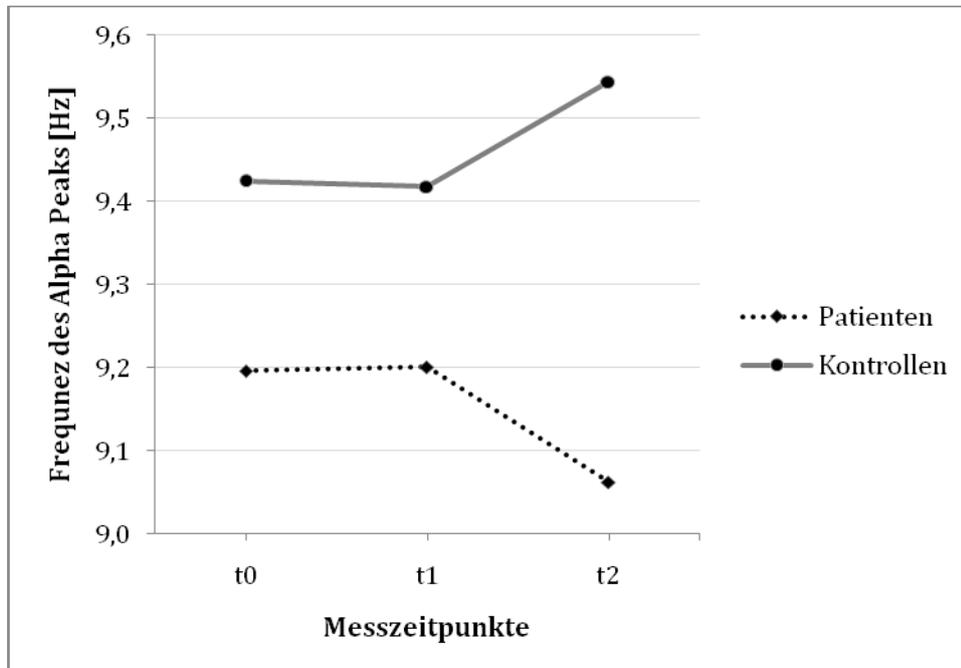


Abbildung 9: Mittelwerte der Frequenz des Alpha Peaks im Zeitverlauf gemittelt über alle drei Elektroden

Aufgrund des signifikanten Ergebnisses der Dreifaktor-Interaktion über alle drei Elektroden wurde im Folgenden eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung über einem Faktor für jede der drei Elektroden durchgeführt, um die Effekte an den Elektroden getrennt beobachten zu können. Den messwiederholenden Faktor stellten hier die drei Messzeitpunkte dar (t0, t1, t2). Innerhalb der Gruppen wurde an der Elektrode Pz die Zweifaktor-Interaktion „Zeit*Gruppe“ mit einem linearen Trend signifikant (Tabelle 20 und 21).

Tabelle 20: Tests der Innersubjekteffekte der Alpha Peak Werte an Elektrode Pz

	df	F	Signifikanz
Zeit	1,794	2,171	0,125
Zeit * Gruppe	1,794	3,768	0,031
Fehler(Zeit)	96,858		

Tabelle 21: Tests der Innersubjektkontraste der Alpha Peak Werte an Elektrode Pz

	Zeit	df	F	Signifikanz
Zeit * Gruppe	Linear	1	6,195	0,016
Fehler(Zeit)	Linear	54		

Das zugehörige Diagramm (Abbildung 10) zeigt, dass sich im Verlauf der drei Messzeitpunkte der Mittelwert der Frequenz des Alpha Peaks der Kontrollen hin zu höheren Frequenzen verschob, während die Frequenz der Patienten abnahm.

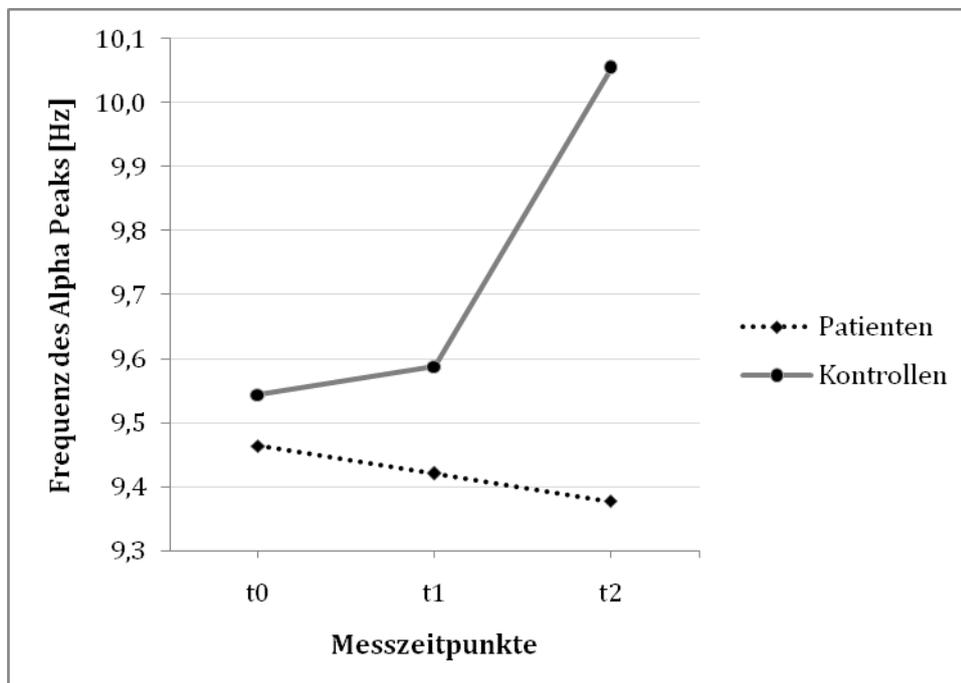


Abbildung 10: Mittelwerte der Frequenz des Alpha Peaks im Zeitverlauf an Elektrode Pz

Bei Korrektur des Ergebnisses der Alpha Peak-Analyse an Elektrode Pz um den ersten Messzeitpunkt t0 konnten die in den Tabellen 22 bis 24 dargestellten Ergebnisse gefunden werden. Dabei wurden die Werte des Alpha Peaks zum Messzeitpunkt t0 als Kovariaten für die Varianzanalyse eingesetzt. Die Zweifaktor-Interaktion „Zeit*Gruppe“ wurde marginal signifikant mit einem marginal signifikanten linearen Trend.

Tabelle 22: Test der Innersubjekteffekte des Alpha Peak an Elektrode Pz korrigiert um t0

	df	F	Signifikanz
Zeit	1	1,650	0,205
Zeit * Elektrode	1	1,163	0,286
Zeit * Gruppe	1	3,841	0,055
Fehler(Zeit)	53		

Tabelle 23: Test der Innersubjektkontraste des Alpha Peak an Elektrode Pz korrigiert um t0

	Zeit	df	F	Signifikanz
Zeit * Gruppe	Linear	1	3,841	0,055
Fehler(Faktor_Zeit)	Linear	53		

Wie in Tabelle 24 dargestellt, wurden bei dieser Berechnung auch die Unterschiede zwischen den Gruppen signifikant.

Tabelle 24: Test der Zwischensubjekteffekte des Alpha Peaks an Elektrode Pz korrigiert um t0

	df	F	Signifikanz
Gruppe	1	5,324	0,025
Fehler	53		

Die folgende Abbildung 11 stellt den Effekt graphisch dar.

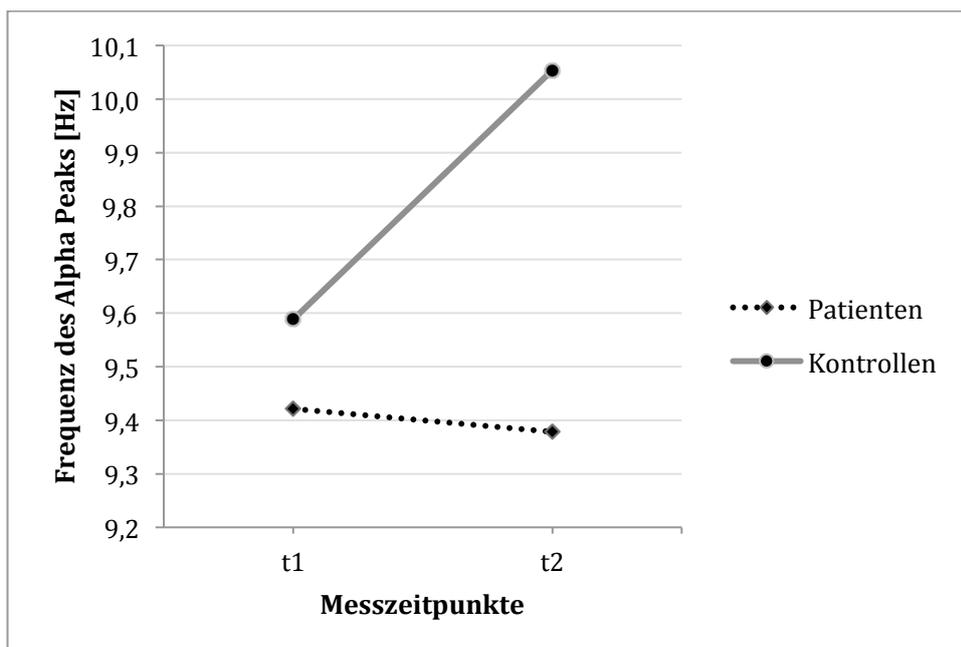


Abbildung 11: Mittelwerte der Frequenz des Alpha Peaks im Zeitverlauf an Elektrode Pz korrigiert um den Messzeitpunkt t0

3.3.2 Power-Verteilung bei geschlossenen Augen

3.3.2.1 Alpha-Power bei geschlossenen Augen

Die Tabellen 25 und 26 stellen die Ergebnisse der Alpha-Power Analyse für die Effekte innerhalb der Gruppen dar. Die Zweifaktor-Interaktion „Zeit*Gruppe“ wurde marginal signifikant, mit einem signifikanten linearen Trend.

Tabelle 25: Tests der Innersubjekteffekte der Alpha-Power bei geschlossenen Augen

	df	F	Signifikanz
Zeit	1,975	0,559	0,571
Zeit * Gruppe	1,975	2,665	0,075
Fehler(Zeit)	106,636		
Elektrode	1,984	14,826	0,000
Elektrode * Gruppe	1,984	0,673	0,511
Fehler(Elektrode)	107,123		
Zeit * Elektrode	2,615	0,169	0,895
Zeit * Elektrode * Gruppe	2,615	0,958	0,405
Fehler(Zeit*Elektrode)	141,206		

Tabelle 26: Tests der Innersubjektkontraste der Alpha-Power bei geschlossenen Augen

	Zeit	df	F	Signifikanz
Zeit * Gruppe	Linear	1	4,599	0,037
Fehler(Zeit)	Linear	54		

Das zugehörige Diagramm (Abbildung 12) zeigt, dass im Verlauf die Alpha-Power bei geschlossenen Augen bei den Kontrollen zunahm, während sie bei den Patienten abnahm.

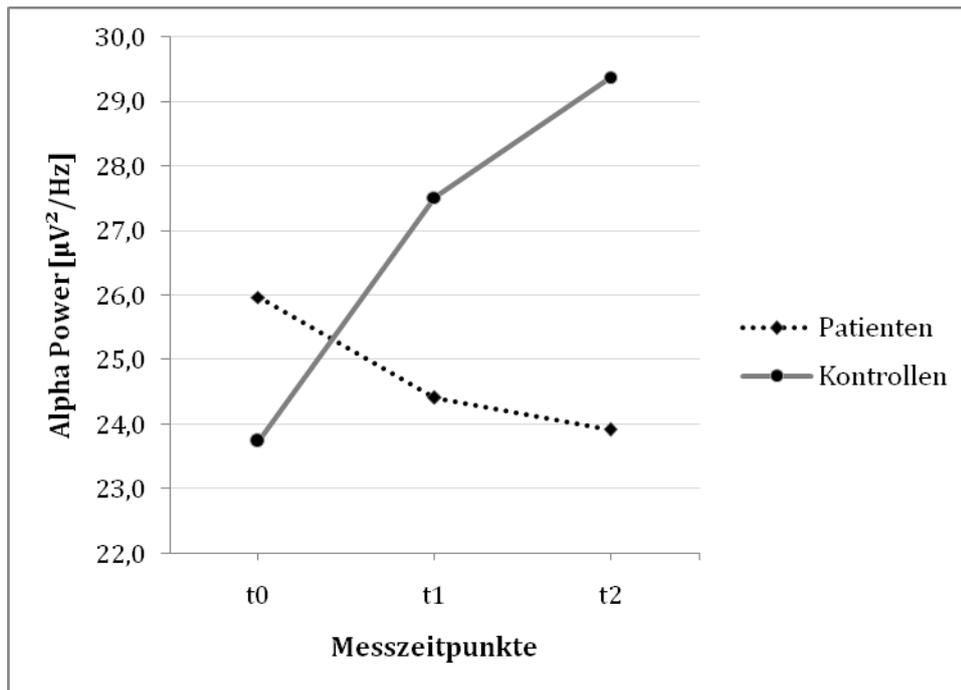


Abbildung 12: Mittelwerte der Alpha-Power bei geschlossenen Augen im Zeitverlauf gemittelt über alle drei Elektroden

Die Elektroden wurden im folgenden Schritt wieder mittels zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung getrennt betrachtet. Dabei wurde der oben beschriebene Effekt auch an Elektrode Fz sichtbar. Die Zweifaktor-Interaktion „Zeit*Gruppe“ wurde marginal signifikant (Tabelle 27) mit einem marginal signifikanten linearen Trend (Tabelle 28).

Tabelle 27: Tests der Innersubjekteffekte der Alpha-Power bei geschlossenen Augen an Elektrode Fz

	df	F	Signifikanz
Zeit	1,681	0,151	0,824
Zeit * Gruppe	1,681	2,870	0,071
Fehler(Zeit)	90,764		

Tabelle 28: Tests der Innersubjektkontraste der Alpha-Power bei geschlossenen Augen an Elektrode Fz

	Zeit	df	F	Signifikanz
Zeit * Gruppe	Linear	1	3,950	0,052
Fehler(Zeit)	Linear	54		

Das zugehörige Diagramm (Abbildung 13) zeigt ebenfalls, dass die Alpha Power der Kontrollen im Zeitverlauf anstieg, während die der Patienten abnahm.

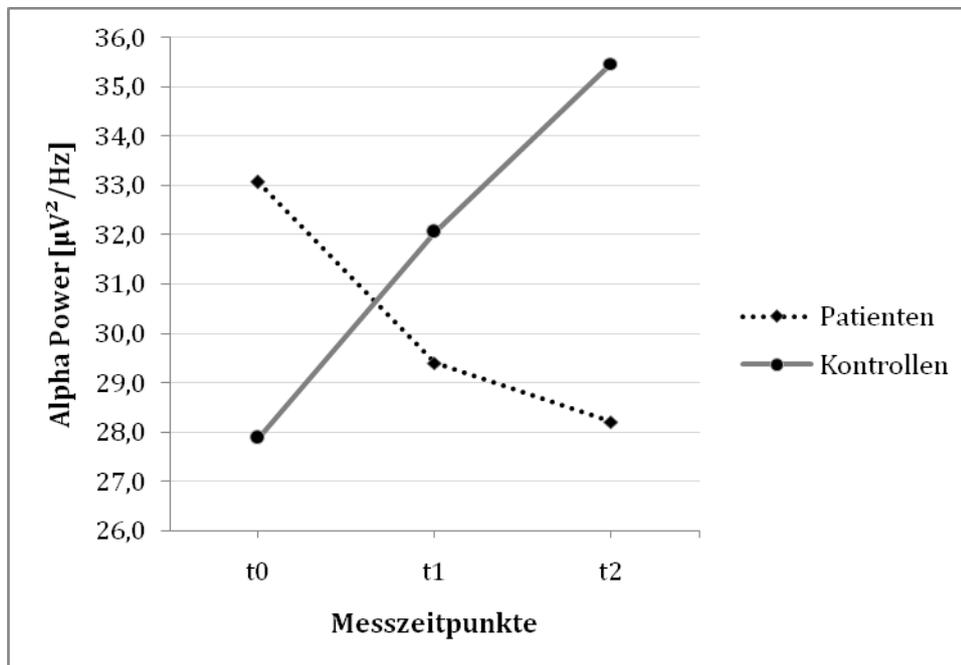


Abbildung 13: Mittelwerte Alpha-Power bei geschlossenen Augen im Zeitverlauf an Elektrode Fz

3.3.2.2 Beta1-Power bei geschlossenen Augen

Bei Analyse der Beta1-Power bei geschlossenen Augen ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse im Bezug auf die Effekte innerhalb der Gruppen.

Die Unterschiede zwischen Gruppen wurden, wie in Tabelle 29 dargestellt, signifikant.

Tabelle 29: Tests der Zwischensubjekteffekte der Beta1-Power bei geschlossenen Augen

	df	F	Signifikanz
Gruppe	1	4,414	0,040
Fehler	54		

Das dazugehörige Diagramm (Abbildung 14) zeigt, dass die Kontrollen im Mittel mehr Beta1-Power an allen drei Messzeitpunkte entwickelten als die Patienten.

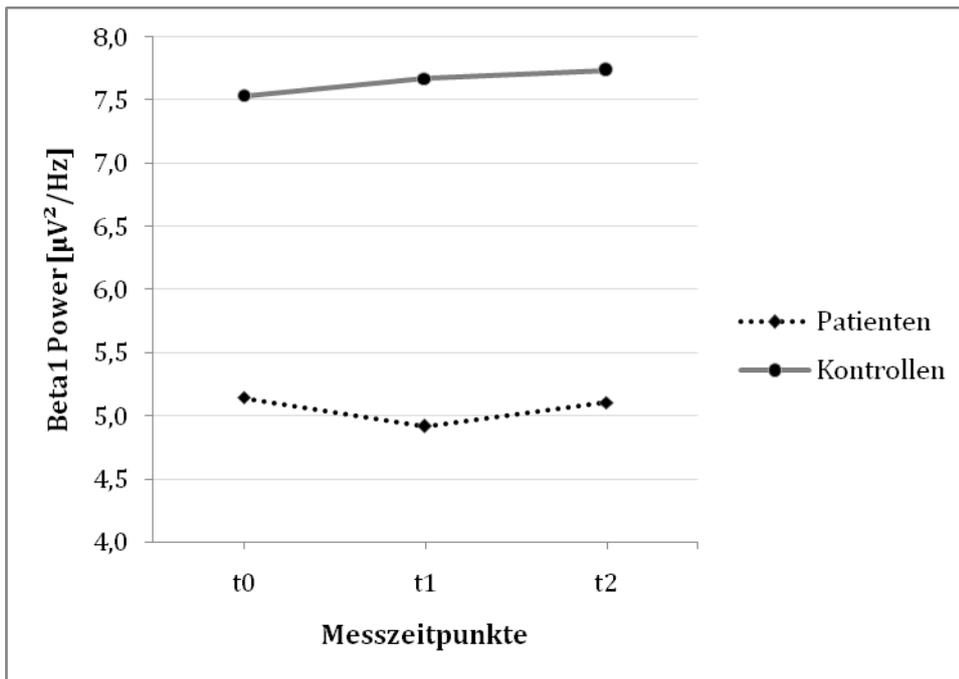


Abbildung 14: Mittelwerte der Beta1-Power bei geschlossenen Augen im Zeitverlauf gemittelt über alle drei Elektroden

Im folgenden Schritt wurden die Elektroden wieder getrennt betrachtet. Der oben beschriebene Effekt konnte auch an Elektrode Pz gefunden werden (Tabelle 30).

Das dazugehörige Diagramm zeigt Abbildung 15.

Tabelle 30: Tests der Zwischensubjekteffekte der Beta1-Power bei geschlossenen Augen an Elektrode Pz

	df	F	Signifikanz
Gruppe	1	9,805	0,003
Fehler	54		

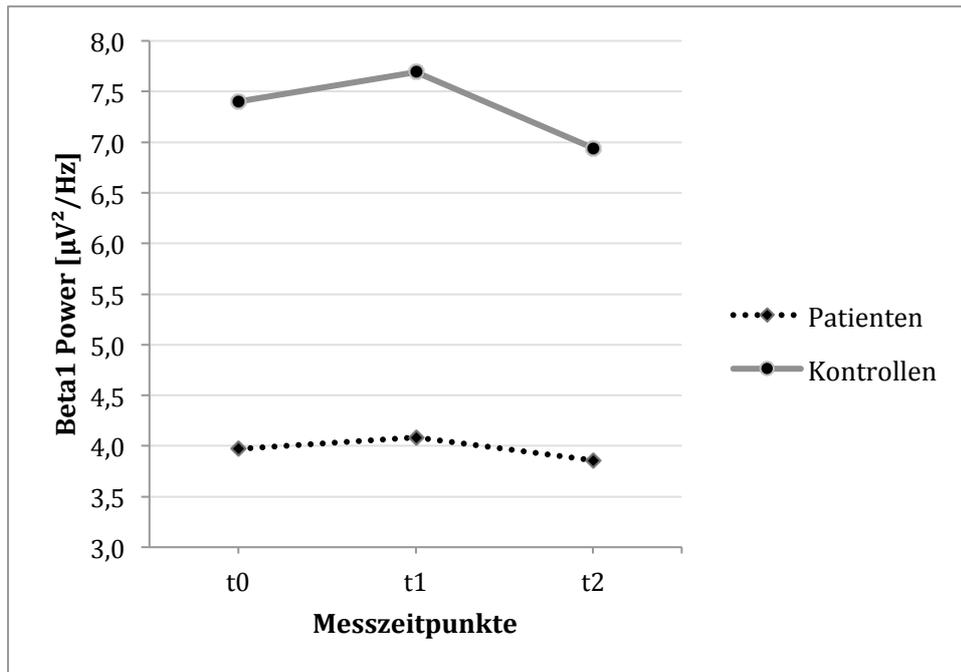


Abbildung 15: Mittelwerte der Beta1-Power bei geschlossenen Augen im Zeitverlauf an Elektrode Pz

3.3.2.3 Beta2-Power bei geschlossenen Augen

Die statistische Analyse der Beta2-Power bei geschlossenen Augen erbrachte ein signifikantes Ergebnis für die Dreifaktor-Interaktion „Zeit*Elektrode*Gruppe“ (Tabelle 31) innerhalb der Gruppen mit einem signifikanten linearen Trend (Tabelle 32).

Tabelle 31: Tests der Innersubjekteffekte der Beta2-Power bei geschlossenen Augen

	df	F	Signifikanz
Zeit	1,542	0,753	0,442
Zeit * Gruppe	1,542	0,748	0,444
Fehler(Zeit)	83,261		
Elektrode	1,553	16,763	0,000
Elektrode * Gruppe	1,553	0,333	0,662
Fehler(Elektrode)	84,844		
Zeit * Elektrode	2,172	1,006	0,374
Zeit * Elektrode * Gruppe	2,172	2,927	0,050
Fehler(Zeit*Elektrode)	117,263		

Tabelle 32: Tests der Innersubjektkontraste der Beta2-Power bei geschlossenen Augen

	Zeit	Elektrode	df	F	Signifikanz
Zeit * Elektrode * Gruppe	Linear	Linear	1	4,538	0,038
Fehler(Zeit*Elektrode)	Linear	Linear	54		

Das dazugehörige Diagramm (Abbildung 16) zeigt, dass die Kontrollen im Mittel mehr Beta2-Power entwickelten als die Patienten und die Power der Patienten im Verlauf sogar noch sank.

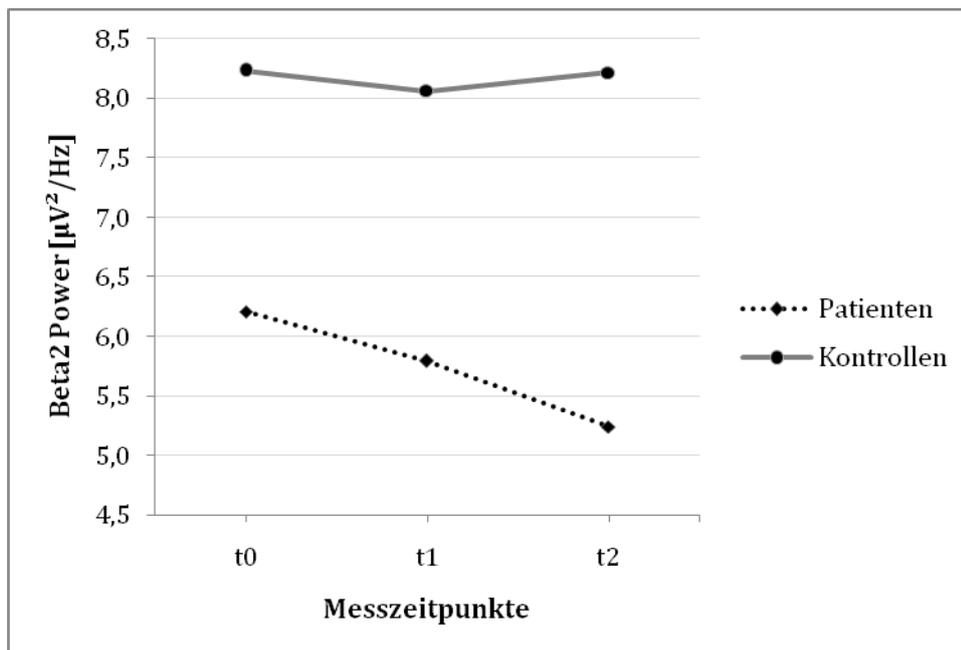


Abbildung 16: Mittelwerte der Beta2 Power bei geschlossenen Augen im Zeitverlauf gemittelt über alle drei Elektroden

Aufgrund des signifikanten Ergebnisses der Dreifaktor-Interaktion wurden im Folgenden die Elektroden wieder getrennt betrachtet. An Elektrode Fz wurde, wie in Tabelle 33 dargestellt, die Zweifaktor-Interaktion „Zeit*Gruppe“ signifikant mit einem marginal signifikanten linearen Trend (Tabelle 34).

Tabelle 33: Tests der Innersubjekteffekte der Beta2-Power bei geschlossenen Augen an Elektrode Fz

	df	F	Signifikanz
Zeit	1,633	0,991	0,361
Zeit * Gruppe	1,633	3,295	0,051
Fehler(Zeit)	88,193		

Tabelle 34: Tests der Innersubjektkontraste der Beta2-Power bei geschlossenen Augen an Elektrode Fz

	Zeit	df	F	Signifikanz
Zeit * Gruppe	Linear	1	3,394	0,071
Fehler(Zeit)	Linear	54		

Das dazugehörige Diagramm (Abbildung 17) zeigt, dass die Kontrollen mehr Beta2-Power an Elektrode Fz entwickelten als die Patienten und dass die Power der Kontrollen im Verlauf noch anstieg, während sie bei den Patienten sank.

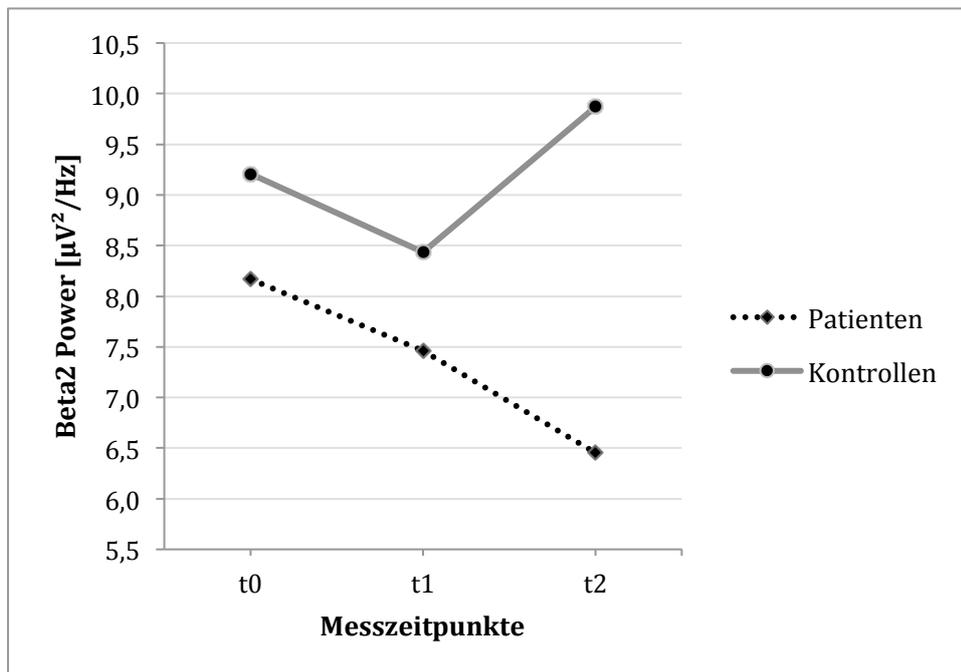


Abbildung 17: Mittelwerte der Beta2 Power bei geschlossenen Augen im Zeitverlauf an Elektrode Fz

An Elektrode Pz wurden, wie in Tabelle 35 dargestellt, die Effekte zwischen den Gruppen signifikant.

Tabelle 35: Tests der Zwischensubjekteffekte der Beta2-Power bei geschlossenen Augen an Elektrode Pz

	df	F	Signifikanz
Gruppe	1	6,422	0,014
Fehler	54		

Das dazugehörige Diagramm zeigt die Abbildung 18. Auch hier wird deutlich, dass die Patienten im Mittel weniger Beta2-Power entwickelten als die Kontrollen.

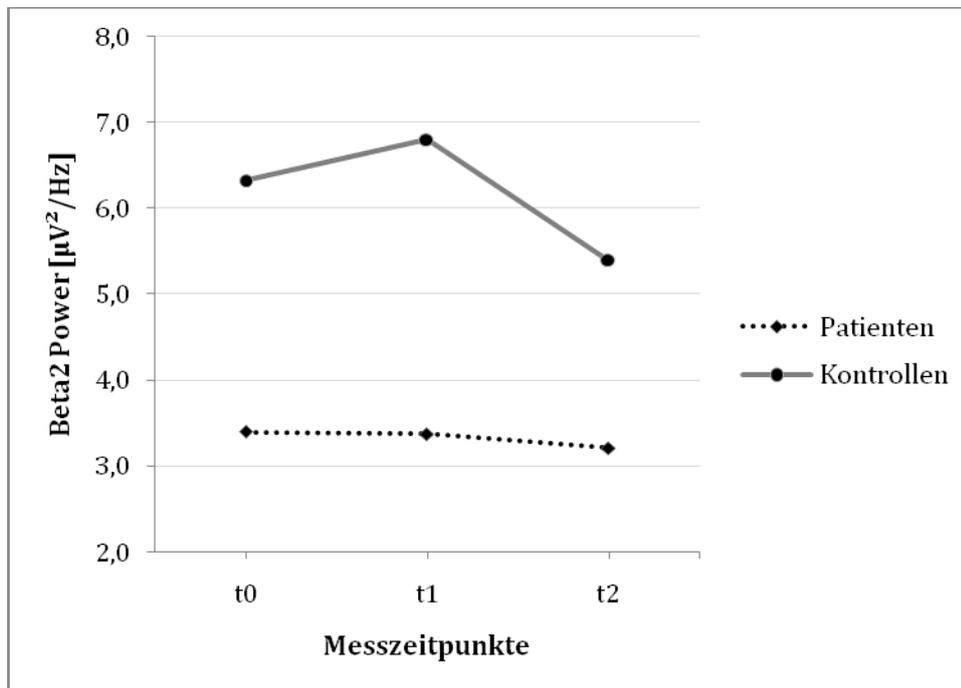


Abbildung 18: Mittelwerte der Beta2-Power bei geschlossenen Augen im Zeitverlauf an Elektrode Pz

3.3.2.4 Delta-Power bei geschlossenen Augen

Die Berechnung der dreifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung über zwei Faktoren ergab für die Delta-Power bei geschlossenen Augen keine signifikanten Ergebnisse für die Effekte zwischen oder innerhalb der Gruppen.

3.3.2.5 Theta-Power bei geschlossenen Augen

Bei Analyse der Theta-Power bei geschlossenen Augen ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse im Bezug auf die Effekte innerhalb der Gruppen.

Wie in Tabelle 36 dargestellt, wurde der Unterschied zwischen den Gruppen marginal signifikant.

Tabelle 36: Test der Zwischensubjekteffekte der Theta-Power bei geschlossenen Augen

	df	F	Signifikanz
Gruppe	1	3,455	0,069
Fehler	54		

Das dazugehörige Diagramm (Abbildung 19) zeigt, dass die Patienten im Mittel mehr Power in diesem Frequenzbereich entwickelten als die Kontrollen.

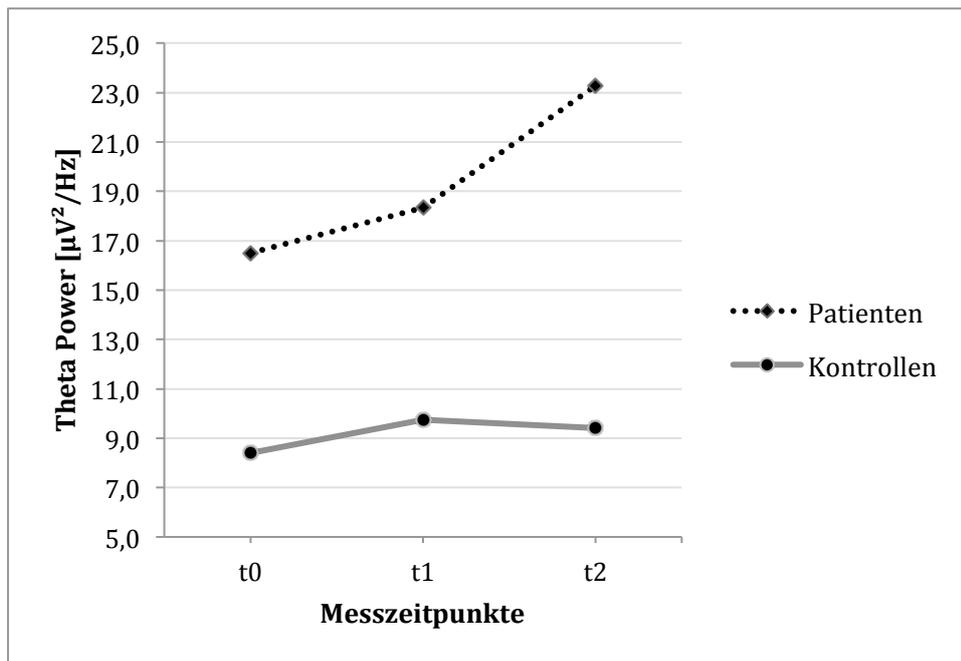


Abbildung 19: Mittelwerte der Theta-Power bei geschlossenen Augen im Zeitverlauf gemittelt über alle drei Elektroden

Getrennt betrachtet zeigten alle Elektroden annähernd den gleichen Effekt (Faktor „Gruppe“ an Elektrode Fz: $F_{(1,54)}=3,0$, $p=0,089$; Faktor „Gruppe“ an Elektrode Cz: $F_{(1,54)}=3,3$, $p=0,074$; Faktor „Gruppe“ an Elektrode Pz: $F_{(1,54)}=3,2$, $p=0,079$).

3.3.3 Power-Verteilung bei geöffneten Augen

3.3.3.1 Alpha-Power bei geöffneten Augen

Die Berechnung der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung über zwei Faktoren ergab für die Alpha-Power bei geöffneten Augen keine signifikanten Ergebnisse für die Effekte innerhalb oder zwischen den zwei Gruppen.

3.3.3.2 Beta1-Power bei geöffneten Augen

Auch die Berechnung der Varianzanalyse für die Beta1-Power bei geöffneten Augen ergab keine signifikanten Ergebnisse für die Effekte innerhalb oder zwischen den Gruppen.

3.3.3.3 Beta2-Power bei geöffneten Augen

Bei Analyse der Beta2-Power bei geöffneten Augen konnte innerhalb der Gruppen ein signifikantes Ergebnis für die Dreifaktor-Interaktion „Zeit*Elektrode*Gruppe“ mit einem marginal signifikanten linearen Trend gefunden werden (Tabelle 37 und 38).

Tabelle 37: Tests der Innersubjekteffekte der Beta2-Power bei geöffneten Augen

	df	F	Signifikanz
Zeit	1,984	1,262	0,287
Zeit * Gruppe	1,984	0,005	0,995
Fehler(Zeit)	107,125		
Elektrode	1,644	30,016	0,000
Elektrode * Gruppe	1,644	0,338	0,614
Fehler(Elektrode)	88,756		
Zeit * Elektrode	2,940	1,666	0,177
Zeit * Elektrode * Gruppe	2,940	3,359	0,021
Fehler(Zeit*Elektrode)	158,771		

Tabelle 38: Tests der Innersubjektkontraste der Beta2-Power bei geöffneten Augen

	Zeit	Elektrode	df	F	Signifikanz
Zeit * Elektrode * Gruppe	Linear	Linear	1	2,788	0,101
Fehler(Zeit*Elektrode)	Linear	Linear	54		

Das dazugehörige Diagramm (Abbildung 20) zeigt, dass die Kontrollen in diesem Frequenzbereich mehr Power entwickelten als die Patienten und dass beide Gruppen einen leichten Trend hin zu weniger Beta2-Power zeigten.

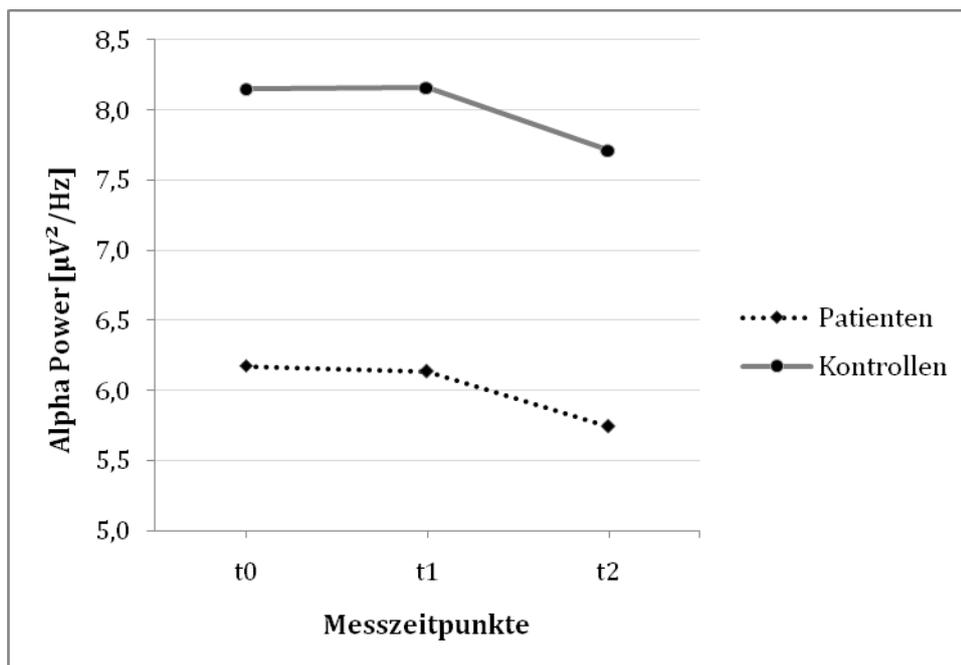


Abbildung 20: Mittelwerte der Beta2 Power bei geöffneten Augen im Zeitverlauf gemittelt über alle drei Elektroden

Aufgrund des signifikanten Ergebnisses der Dreifaktor-Interaktion, wurden im folgenden Schritt die Effekte an den drei Elektroden wieder getrennt betrachtet. Wie in Tabelle 39 und 40 dargestellt, wurde an Elektrode Pz der Faktor „Zeit“ mit einem quadratischen Trend signifikant.

Tabelle 39: Tests der Innersubjekteffekte der Beta2-Power bei geöffneten Augen an Elektrode Pz

	df	F	Signifikanz
Zeit	2	4,091	0,019
Zeit * Gruppe	2	1,839	0,164
Fehler(Zeit)	108		

Tabelle 40: Tests der Innersubjektkontraste der Beta2-Power bei geöffneten Augen an Elektrode Pz

	Zeit	df	F	Signifikanz
Zeit	Quadratisch	1	6,924	0,011
Fehler(Zeit)	Quadratisch	54		

Auch die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden hier signifikant (Tabelle 41).

Tabelle 41: Tests der Zwischensubjekteffekte der Beta2-Power bei geöffneten Augen an Elektrode Pz

	df	F	Signifikanz
Gruppe	1	6,222	0,016
Fehler	54		

Abbildung 21 zeigt das dazugehörige Diagramm. Die Kontrollen entwickelten im Mittel signifikant mehr Beta2-Power als die Patienten.

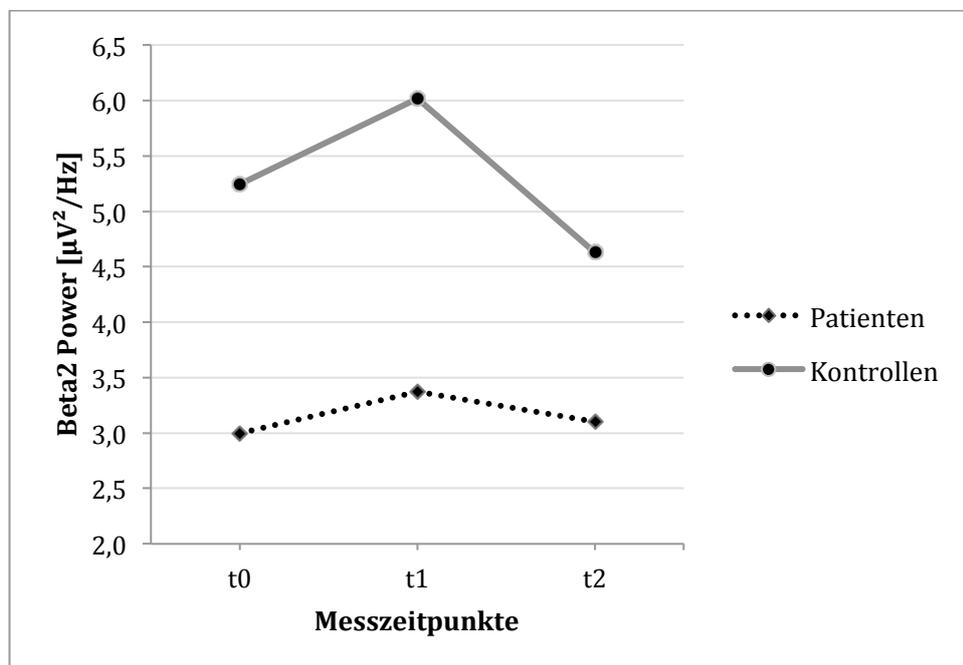


Abbildung 21: Mittelwerte der Beta2 Power bei geöffneten Augen im Zeitverlauf an Elektrode Pz

3.3.3.4 Delta-Power bei geöffneten Augen

Die Tabellen 42 und 43 zeigen die Ergebnisse der Delta-Power Analyse für die Effekte innerhalb der Gruppen. Der Faktor „Zeit“ wurde hier marginal signifikant, mit einem signifikanten linearen Trend.

Tabelle 42: Tests der Innersubjekteffekte der Delta-Power bei geöffneten Augen

	df	F	Signifikanz
Zeit	1,718	3,061	0,059
Zeit * Gruppe	1,718	0,117	0,860
Fehler(Zeit)	92,749		
Elektrode	1,715	15,255	0,000
Elektrode * Gruppe	1,715	2,179	0,126
Fehler(Elektrode)	92,636		
Zeit * Elektrode	2,601	0,943	0,412
Zeit * Elektrode * Gruppe	2,601	1,888	0,143
Fehler(Zeit*Elektrode)	140,460		

Tabelle 43: Tests der Innersubjektkontraste der Delta-Power bei geöffneten Augen

	Zeit	df	F	Signifikanz
Zeit	Linear	1	4,930	0,031
Fehler(Zeit)	Linear	54		

Das dazugehörige Diagramm (Abbildung 22) zeigt, dass sowohl die Patienten als auch die Kontrollen im Zeitverlauf mehr Power im Delta-Frequenzbereich entwickelten.

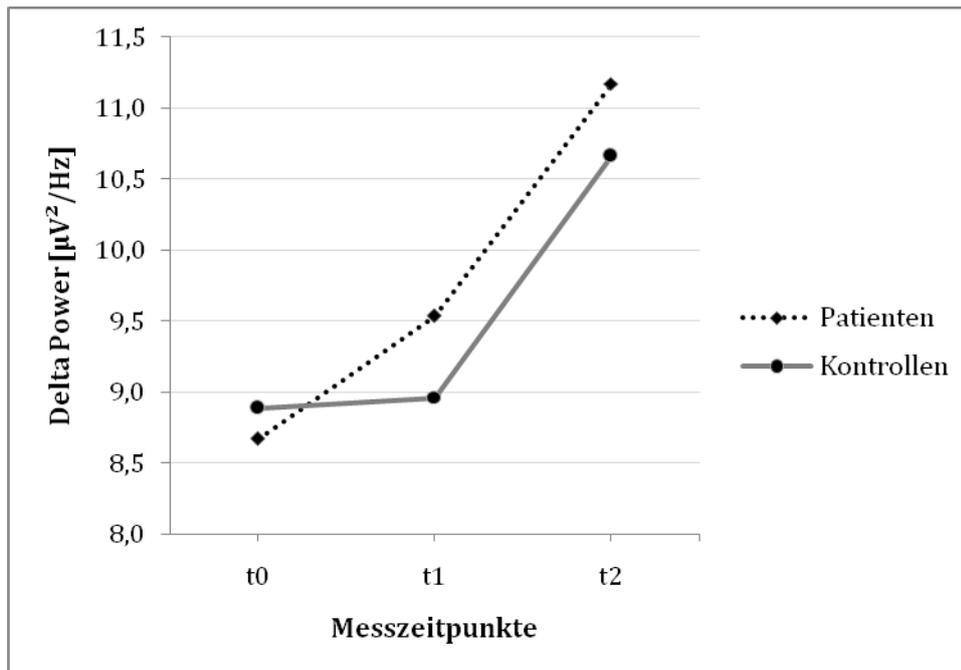


Abbildung 22: Mittelwerte der Delta-Power bei geöffneten Augen im Zeitverlauf gemittelt über alle drei Elektroden

Im folgenden Schritt wurden die Elektroden wieder getrennt betrachtet. Dabei konnte der oben beschriebene Effekt auch an Elektrode Cz festgestellt werden (Tabelle 44 und 45).

Tabelle 44: Tests der Innersubjekteffekte der Delta-Power bei geöffneten Augen an Elektrode Cz

	df	F	Signifikanz
Zeit	1,598	5,300	0,011
Zeit * Gruppe	1,598	0,311	0,684
Fehler(Zeit)	86,270		

Tabelle 45: Tests der Innersubjektkontraste der Delta-Power bei geöffneten Augen an Elektrode Cz

	Zeit	df	F	Signifikanz
Zeit	Linear	1	8,033	0,006
Fehler(Zeit)	Linear	54		

Auch hier zeigt das dazugehörige Diagramm (Abbildung 23), dass im Zeitverlauf die Delta-Power bei Patienten und Kontrollen anstieg.

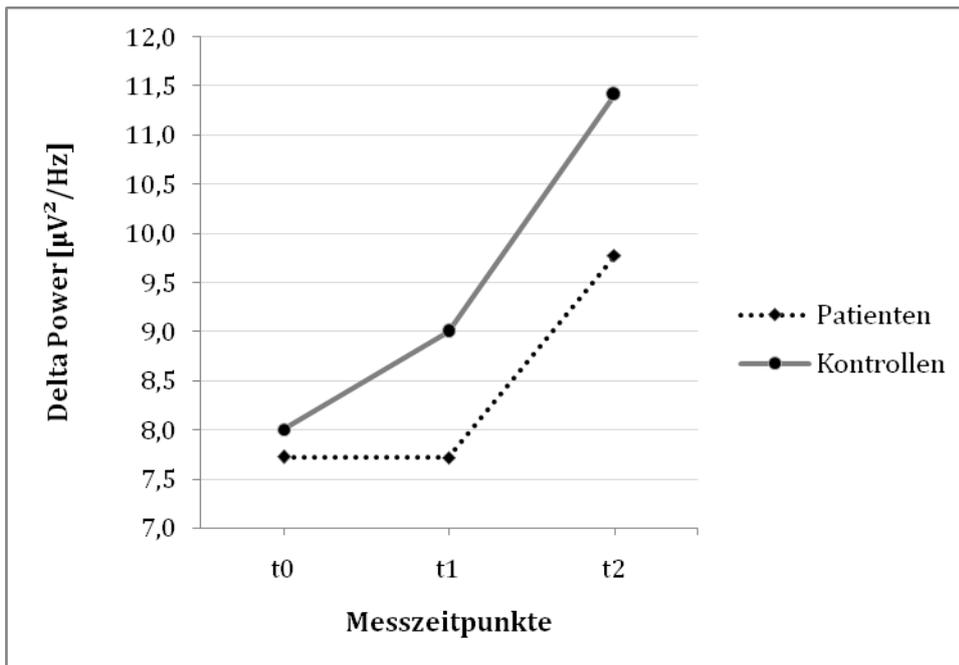


Abbildung 23: Mittelwert der Delta-Power bei geöffneten Augen im Zeitverlauf an Elektrode Cz

3.3.3.5 Theta-Power bei geöffneten Augen

In diesem Fall erbrachte die Berechnung der Varianzanalyse mit Messwiederholung über zwei Faktoren mit den Daten der Theta-Power bei geöffneten Augen keine signifikanten Ergebnisse für die Effekte innerhalb oder zwischen den Gruppen.

3.3.4 Power-Verteilung bei 2min-Hyperventilation

Aufgrund von zu starken Bewegungsartefakten bei Hyperventilation (HV) mussten ein Patient und eine Kontrollperson aus dieser Analyse ausgeschlossen werden. Somit konnten die Daten von 54 Probanden untersucht werden.

3.3.4.1 Alpha-Power bei 2min- Hyperventilation

Bei der statistischen Analyse der Alpha-Power Daten ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse für die Effekte innerhalb oder zwischen den zwei Probandengruppen.

3.3.4.2 Beta1-Power bei 2min- Hyperventilation

Bei Analyse der Beta1-Power Daten konnten keine signifikanten Ergebnisse für die Effekte innerhalb der Gruppen gefunden werden.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden wie in Tabelle 46 zu sehen signifikant.

Tabelle 46: Test der Zwischensubjekteffekte der Beta1-Power bei 2min-Hyperventilation

	df	F	Signifikanz
Gruppe	1	5,544	0,022
Fehler	52		

Das dazugehörige Diagramm zeigt Abbildung 24. Die Kontrollen entwickelten im Mittel signifikant mehr Beta1-Power unter Hyperventilation als die Patienten.

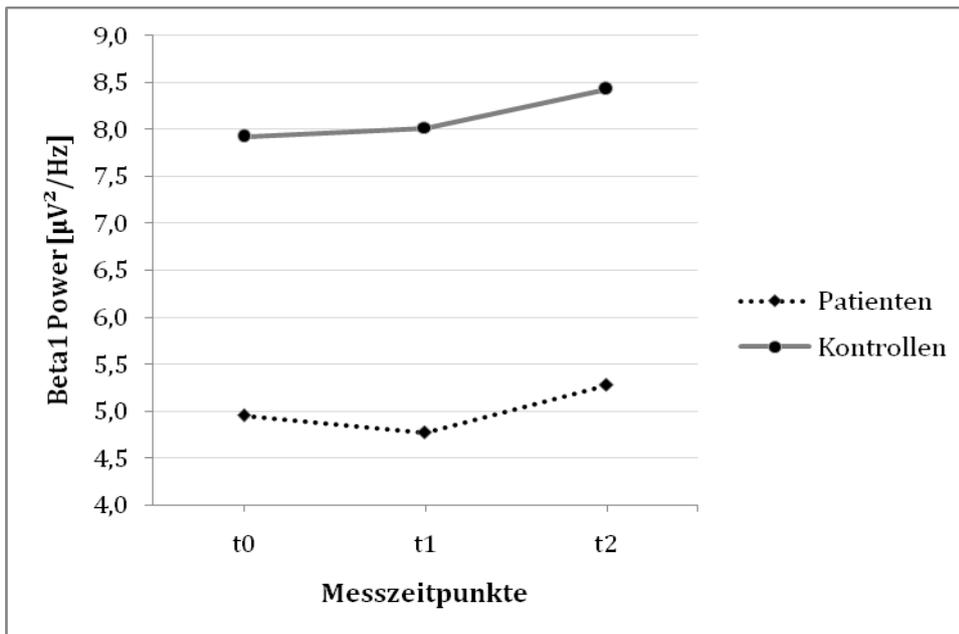


Abbildung 24: Mittelwerte der Beta1-Power bei 2min-Hyperventilation im Zeitverlauf gemittelt über alle drei Elektroden

Bei getrennter Betrachtung der Elektroden wurde der oben genannte Effekt auch an Elektrode Cz (Faktor „Gruppe“: $F_{(1,52)}=5,32$, $p=0,025$) und Pz (Faktor „Gruppe“: $F_{(1,52)}=8,50$, $p=0,005$) signifikant. Die Abbildungen 25 und 26 stellen den Effekt graphisch dar. Die Patienten entwickelten zu allen drei Messzeitpunkten signifikant weniger Beta1-Power als die Kontrollen, sowohl an Elektrode Cz als auch an Pz.

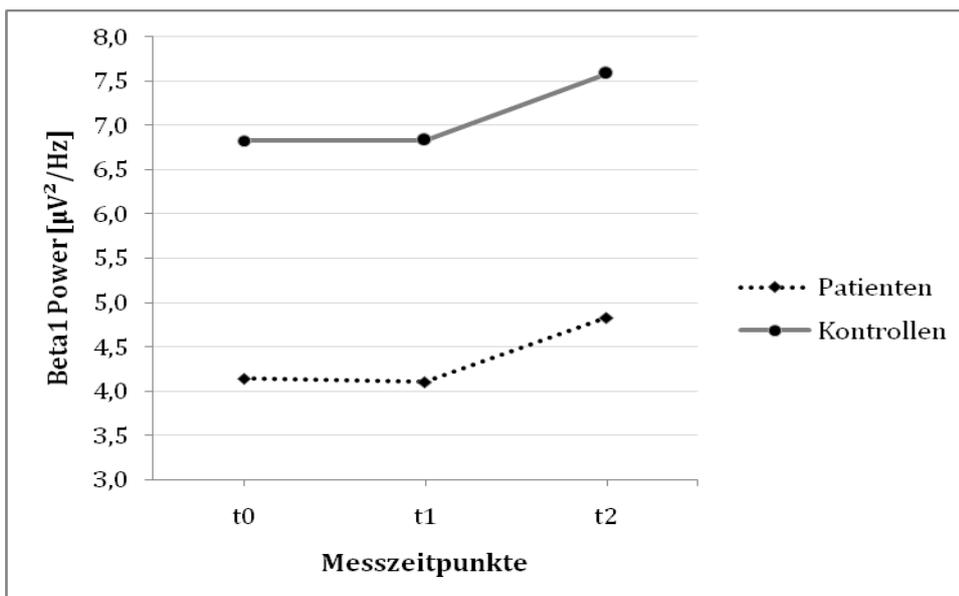


Abbildung 25: Mittelwerte der Beta1-Power bei 2min-Hyperventilation im Zeitverlauf an Elektrode Cz

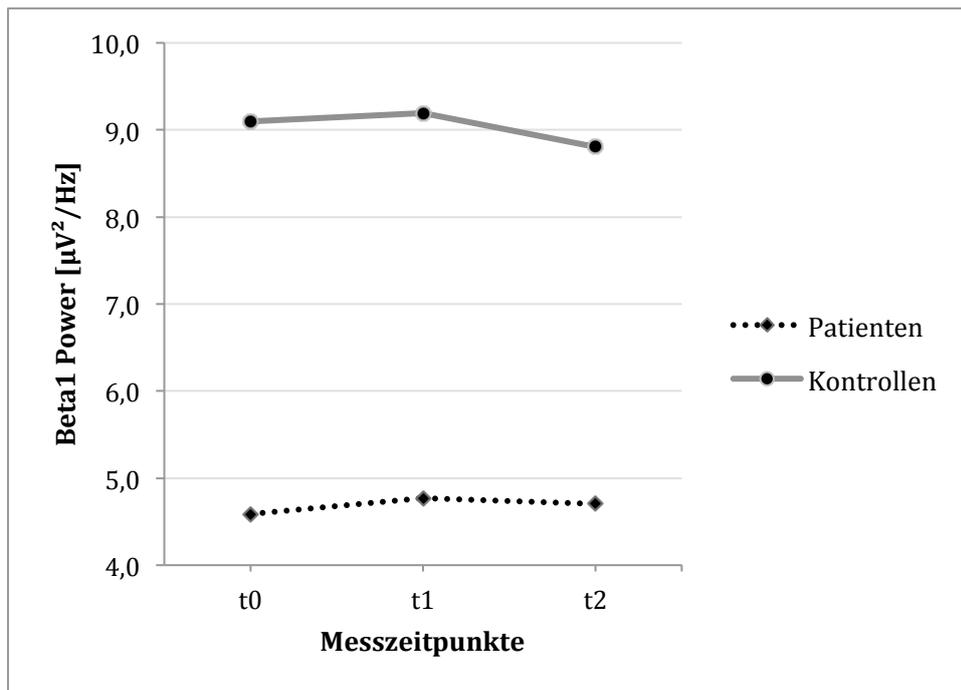


Abbildung 26: Mittelwerte der Beta1-Power bei 2min-Hyperventilation im Zeitverlauf an Elektrode Pz

3.3.4.3 Beta2-Power bei 2min- Hyperventilation

Bei Analyse der Beta2-Power Daten ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse für die Effekte innerhalb oder zwischen den Gruppen.

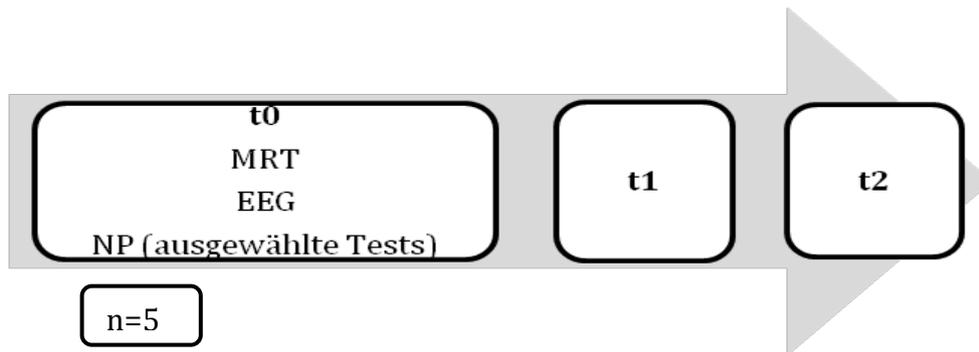
3.3.4.4 Delta-Power bei 2min-Hyperventilation

Auch die statistische Analyse der Delta-Power Daten bei Hyperventilation ergab keine signifikanten Ergebnisse für die Effekte innerhalb oder zwischen den zwei Probandengruppen.

3.3.4.5 Theta-Power bei 2min-Hyperventilation

Bei der Theta-Power Daten-Analyse konnten ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse für die Effekte innerhalb oder zwischen den Gruppen gefunden werden.

3.4 Querschnittstudie: strukturelle MRT-Daten mit EEG- und neuropsychologischen Daten



3.4.1 Korrelationsanalyse der EEG- und neuropsychologischen Daten

Mit dem 55 Variablen umfassenden Datensatz, bestehend aus den EEG-Parametern, dem Alter und den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests (ZVT_sec, ZVT_fehler und PASAT1-4) zum Messzeitpunkt t0, wurde in SPSS 15.0 eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Ziel war es, den Datensatz auf unter zehn Variablen zu verkleinern. Als hohe Korrelation wurden Werte größer 0,700 des Korrelationskoeffizienten nach Pearson angesehen. Die so oder stärker miteinander korrelierenden Variablen wurden wenn möglich auf eine repräsentierende Variabel zusammengefasst. Der ungekürzte Datensatz ist im Anhang A zu finden, das gekürzte Ergebnis der Analyse zeigt Tabelle 47.

Tabelle 47: Korrelationsanalyse der EEG-Daten, des Alters und der Ergebnisse der neuropsychologischen Tests (gekürzte Fassung)

	Alter	PASAT1	ZVT_sec	Alpha_Peak_Pz	Alpha_Power_Azu_Pz	Beta1_Power_Azu_Pz	Theta_Power_Azu_Cz
Alter	1	-0,165	0,280	-0,223	-0,244	-0,045	-0,062
PASAT1	-0,165	1	-0,490	-0,139	0,184	0,161	0,052
ZVT_sec	0,280	-0,490	1	-0,134	-0,111	-0,208	0,253
Alpha_Peak_Pz	-0,223	-0,139	-0,134	1	0,073	0,020	-0,455
Alpha_Power_Azu_Pz	-0,244	0,184	-0,111	0,073	1	0,523	0,317
Beta1_Power_Azu_Pz	-0,045	0,161	-0,208	0,020	0,523	1	0,230
Theta_Power_Azu_Cz	-0,062	0,052	0,253	-0,455	0,317	0,230	1

Es fanden sich hohe Korrelationen vor allem innerhalb der jeweiligen Frequenzbänder zu den drei Bedingungen (Aauf, Azu, HV) sowie innerhalb der drei Elektroden Fz, Cz und Pz.

Für die Beta1-Power zu der Bedingung „Azu“ ergaben sich hohe Korrelationen mit der Beta2-Power zu der Bedingung „Azu“ sowie zu den beiden anderen Bedingungen. Eine hohe Korrelation ergab außerdem die Alpha Power zur Bedingung „Azu“ mit der Alpha Power zur Bedingung „HV“. Auch die Theta Power korrelierte innerhalb der drei Bedingungen stark.

Die Ergebnisse der jeweiligen Parallelversionen des PASAT (PASAT1 und PASAT2 sowie PASAT3 und PASAT4) korrelierten hoch miteinander. Es fanden sich sonst keine hohen Korrelationen innerhalb der verschiedenen neuropsychologischen Tests. Auch konnten keine starken Korrelationen zwischen den EEG-Ergebnissen und den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests gefunden werden.

3.4.2 Second Level Analyse

Für die multiple Regressionsanalyse mit den strukturellen MRT Daten als abhängiger Variablen wurden demnach als Regressoren das Alter, das Ergebnis des PASAT1 und des ZVT in Sekunden sowie der Alpha Peak an Elektrode Pz, die Alpha-Power bei geschlossenen Augen an Elektrode Pz, die Beta1-Power bei geschlossenen Augen an Elektrode Pz, die Theta-Power bei geschlossenen Augen an Elektrode Cz und das gesamte Hirnvolumen („Volges“) verwendet. Die sich daraus ergebende Design-Matrix ist für Patienten und Kontrollen getrennt im Anhang B und C zu finden.

3.4.3 Kontraste

Eine Aufstellung der mit diesem Modell berechneten Kontraste zeigt Tabelle 48.

Tabelle 48: Kontraste der 2nd Level Analyse

Test	Kovariaten	Korrelation
F-Test	Gesamtes Modell	
	Nur EEG-Parameter	
Test	Kovariaten	Korrelation
t-Test	Alter	negative Korrelation
	PASAT1	negative und positive Korrelation
	ZVT_sec	negative Korrelation
	Alpha Peak	negative und positive Korrelation
	Alpha Power	negative und positive Korrelation
	Theta Power	negative und positive Korrelation
	Beta1-Power	negative und positive Korrelation

Bei den t-Tests für die Kovariaten Alter und ZVT_sec wurden nur die negativen Korrelationen berechnet, da die Annahme hierfür lautete, dass ein hohes Alter bzw. ein hoher Wert im ZVT_sec mit einer Volumenabnahme korreliert.

3.4.4 Ganzkopfanalyse

Die Ganzkopfanalyse der Kontrollpersonen erbrachte keine signifikanten Ergebnisse.

Für die Patienten konnte folgende Ergebnisse gefunden werden:

Der F-Test für den Kontrast „gesamtes Modell“ ergab bei einer Schwelle von $p < 0,001$ (unkorrigiert) das in Abbildung 27 dargestellte Bild. Ein marginal signifikantes Ergebnis ($p_{\text{FWE-corr}} = 0,062$) konnte für das Voxel mit den Koordinaten $x = -10, y = 37, z = -27$ gefunden werden (Tabelle 49).

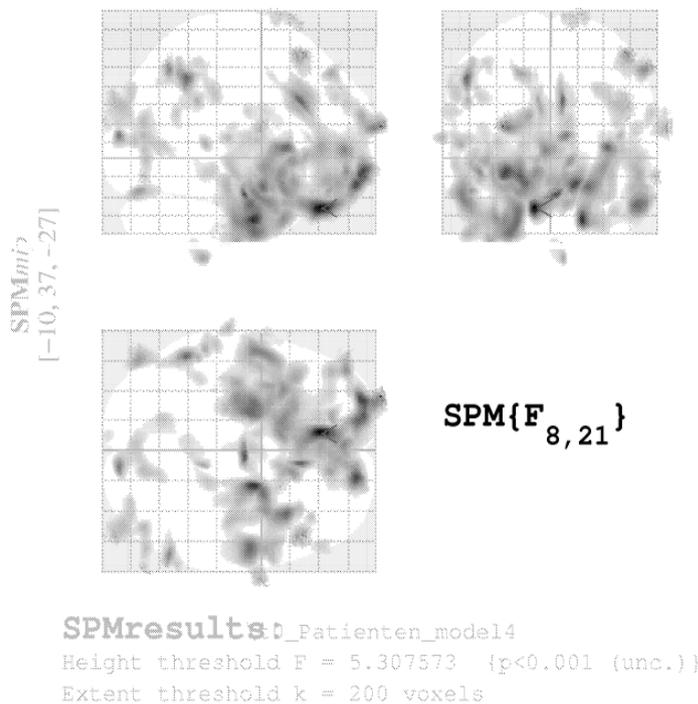


Abbildung 27: F-Test: Gesamtes Modell

Tabelle 49: Ergebnisse der F-Tests der Querschnittstudie der MRT-Daten

Kontrast	Search Volume (in Voxel)	MNI (mm)			F	p (FWE-corrected)
		x	y	z		
Gesamtes Modell	2882051	-10	37	-27	20,75	0,062
Nur EEG-Parameter	2882051	47	26	59	23,06	0,243

Bei einer Schwelle von $p < 0,001$ (unkorrigiert) konnte der t-Test für den Kontrast „Beta1_Power positive Korrelation“ ein signifikantes Ergebnis anzeigen (Tabelle 50: $p_{\text{FWE-corr}} = 0,015$). Das gefundene Voxel lag im Bereich des Gyrus frontalis medius (Abbildung 28, Pfeil).

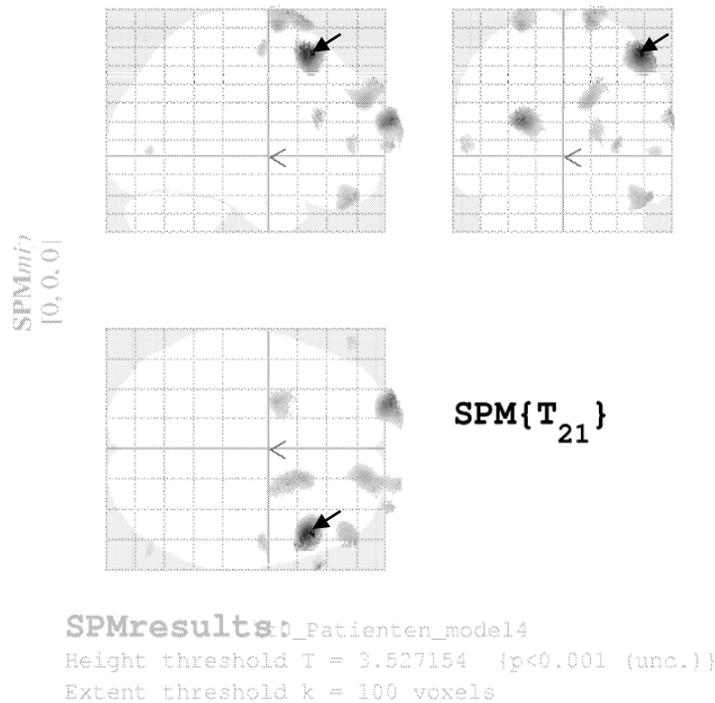


Abbildung 28: t-Test: Beta1-Power positive Korrelation

Tabelle 50: Zusammenfassung der Ergebnisse der t-Tests der Querschnittstudie der MRT-Daten

Kontrast	Search Volume (in Voxel)	MNI (mm)			T	p(FWE- corrected)
		x	y	z		
Beta1-Power pos. Korrelation	2882051	49	28	57	8,71	0,015

Die Übrigen oben aufgeführten Kontraste erbrachten in der Ganzkopfanalyse kein signifikantes Ergebnisse.

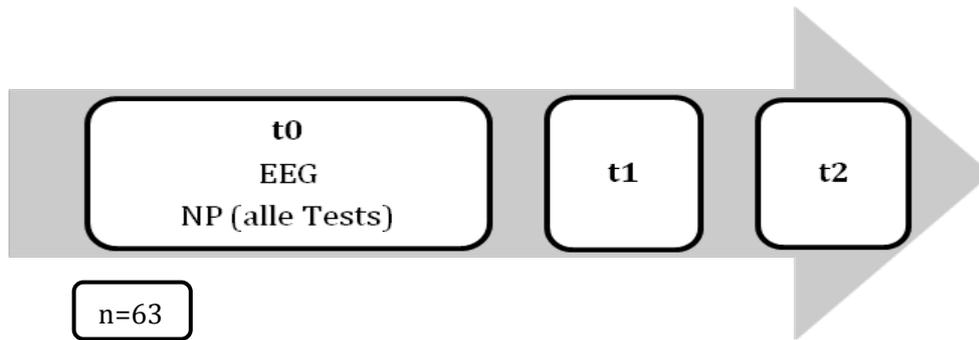
3.4.5 „Region of Interest“-Analyse

Die in der ROI-Analyse untersuchten Regionen wurden a priori festgelegt und sind unter Punkt 2.6.2 zu finden. Die Tabelle 51 zeigt die Ergebnisse der ROI-Analyse der Patienten-Gruppe für den jeweiligen Kontrast. In der Gruppe der gesunden Probanden wurden keine signifikanten Ergebnisse gefunden.

Tabelle 51: Ergebnisse der ROI-Analyse der Patienten-Gruppe für die Kontraste ‚Alter negative Korrelation‘, ‚ZVT negative Korrelation‘, ‚Alpha-Power negative Korrelation‘, ‚Theta-Power positive Korrelation‘, ‚Beta1-Power positive Korrelation‘: H: Hemisphäre, L: left, R: right, MFG: middle frontal Gyrus

ROI Cluster Peak	H	Search Volume (in Voxel)	MNI (mm)			T	p(FWE-corrected)
			x	y	z		
Kontrast: Alter negative Korrelation							
Insula	L	16797	-46	-9	1	5,08	0,046
Insula	R	16025	42	-17	8	4,24	0,186
Kontrast: ZVT negative Korrelation							
Insula	L	16797	-25	22	-13	4,68	0,092
Insula	R	16025	34	-7	18	4,51	0,119
Hippocampus	L	8531	-18	-6	-11	1,12	0,995
Hippocampus	R	8657	37	-6	-23	3,19	0,503
Kontrast: Alpha-Power negative Korrelation							
MFG	R	44478	46	24	51	4,28	0,393
Kontrast: Theta-Power positive Korrelation							
Insula	L	16797	-39	22	-1	3,15	0,740
Insula	R	16025	35	14	6	5,58	0,018
Kontrast: Beta1-Power positive Korrelation							
MFG	R	44478	45	22	54	6,29	0,013

3.5 Querschnittstudie: EEG- und neuropsychologische Daten



Zur Reduktion der Variablenzahl der EEG-Daten wurde zunächst eine Hauptfaktorenanalyse mit ausgewählten EEG-Daten (siehe Tabelle 52) mit maximierter, standardisierter Faktorenrotation bei einem Screeplot von 1,00 durchgeführt.

Abbildung 29 zeigt zunächst das Ergebnis des Scree-Tests. Als optimale Faktorenanzahl für die Faktorenanalyse wurden drei Faktoren bestimmt.

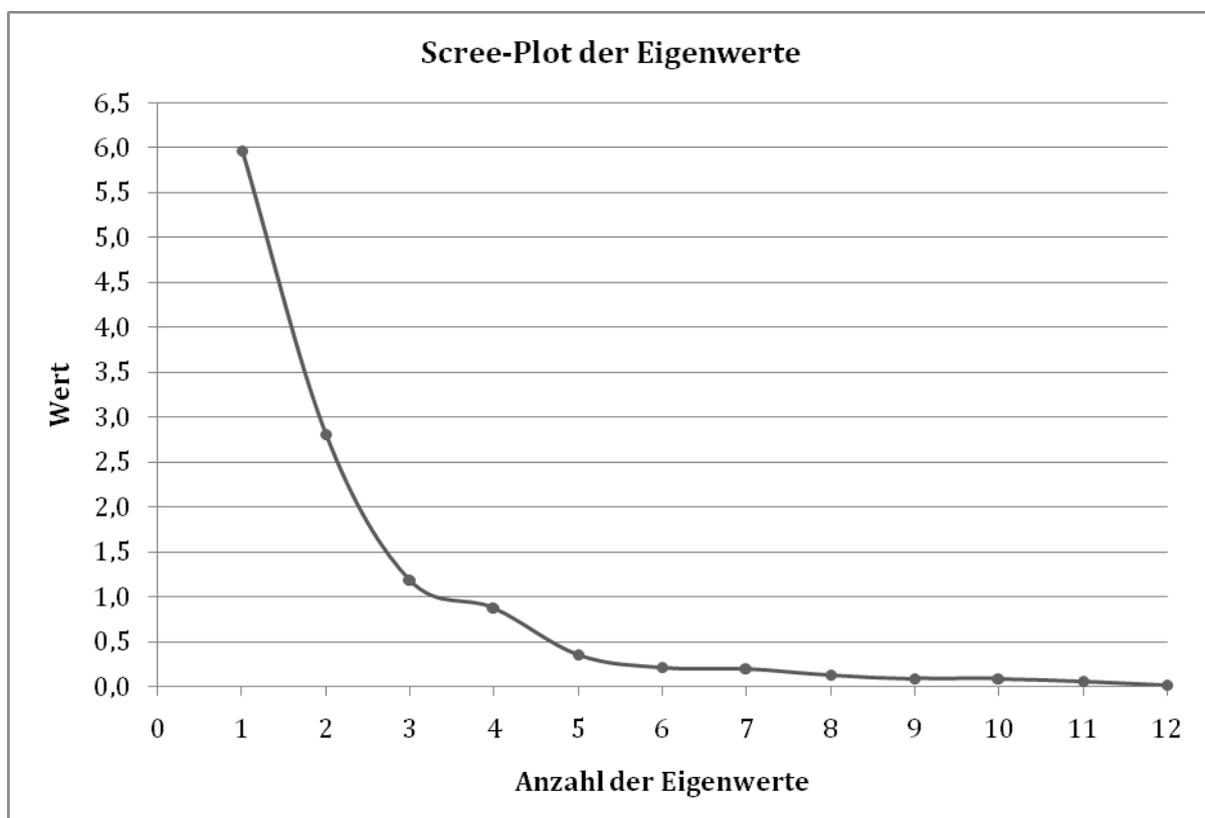


Abbildung 29: Hauptfaktorenanalyse: Scree-Plot der Eigenwerte

Die Faktorladungen dieser drei Faktoren zeigt Tabelle 52.

Tabelle 52: Hauptfaktorenanalyse EEG-Daten: Faktorladungen

EEG-Daten	Faktorladungen		
	Faktor1	Faktor2	Faktor3
Alpha_Power_Azu_Pz	0,26	0,21	0,87
Beta1_Power_Azu_Pz	0,88	0,15	0,29
Beta2_Power_Azu_Pz	0,82	-0,13	0,35
Theta_Power_Azu_Pz	0,07	0,86	0,24
Alpha_Power_Aauf_Pz	0,29	0,76	0,15
Beta1_Power_Aauf_Pz	0,80	0,37	-0,20
Beta2_Power_Aauf_Pz	0,94	0,07	0,03
Theta_Power_Aauf_Pz	-0,07	0,92	0,00
Alpha_Power_HV_Pz	0,28	0,33	0,76
Beta1_Power_HV_Pz	0,91	0,15	0,27
Beta2_Power_HV_Pz	0,84	-0,06	0,37
Theta_Power_HV_Pz	0,03	0,74	0,50

Der Faktor1 repräsentiert demnach vor allem die Beta-Power, während der Faktor2 vorwiegend die Theta-Power und der Faktor3 die Alpha-Power widerspiegeln.

Die im folgenden Schritt durchgeführte multiple Regressionsanalyse mit Faktor1 als abhängiger Variable und den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests (siehe Tabelle 55) als erklärenden Variablen ergab die in den Tabellen 53 - 55 dargestellten Ergebnisse.

Tabelle 53: Modellzusammenfassung, abh. Variable Faktor1

Statistik	Wert
R-Quadrat	0,105
Std. der Schätzgröße	0,998

Tabelle 54: Signifikanz des Modells, abh. Variable Faktor1

Statistik	Wert
F(6,53)	1,037
p	0,412

Tabelle 55: Koeffizienten, Zusammenfassung für abh. Variable Faktor1; BETA: geschätzte Parameter für standardisierte Koeffizienten, B: geschätzte Parameter für nicht-standardisierte Koeffizienten, Std.f.: Standardfehler

	BETA	B	Std.f. von B	t(53)	p-Niveau
Konstante		-5,434	7,799	-0,697	0,489
t0ZVTsec	-0,159	-0,006	0,007	-0,906	0,369
t0PASAT1	-0,025	-0,002	0,011	-0,174	0,863
t0AKTGesamtwert	0,113	0,094	0,145	0,646	0,521
t0GNLSumme	0,121	0,020	0,028	0,723	0,473
t0Mosaiksec4	0,011	0,000	0,001	0,071	0,944
t0Zahlenrückwärts	0,055	0,047	0,123	0,382	0,704

Es wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den neuropsychologischen Daten und dem Faktor1 gefunden.

Die multiple Regressionsanalyse mit dem zweiten Hauptfaktor (Faktor2) als abhängiger Variablen ergab die in Tabelle 56 - 58 dargestellten Ergebnisse. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der im ZVT benötigte Zeit mit dem Faktor2 ($t_{(53)}=2,878$, $p=0,006$).

Tabelle 56: Modellzusammenfassung, abh. Variable Faktor2

Statistik	Wert
R-Quadrat	0,306
Std.f. der Schätzgröße	0,879

Tabelle 57: Signifikanz des Modells, abh. Variable Faktor2

Statistik	Wert
F(6,53)	3,895
p	0,003

Tabelle 58: Koeffizienten, Zusammenfassung für abh. Variable Faktor2; BETA: geschätzte Parameter für standardisierte Koeffizienten, B: geschätzte Parameter für nicht-standardisierte Koeffizienten, Stdf.: Standardfehler

	BETA	B	Stdf. von B	t(53)	p-Niveau
Konstante		5,774	6,868	0,840	0,404
t0ZVTsec	0,444	0,017	0,006	2,878	0,006
t0PASAT1	0,115	0,008	0,009	0,895	0,375
t0AKTGesamtwert	-0,167	-0,138	0,128	-1,082	0,284
t0GNLSumme	0,034	0,006	0,024	0,232	0,818
t0Mosaiksec4	0,121	0,001	0,001	0,914	0,365
t0Zahlenrückwärts	0,203	0,174	0,108	1,610	0,113

Die auf gleicher Weise durchgeführte Analyse mit dem dritten Hauptfaktor (Faktor3) ergab ein signifikantes Ergebnis für den GNL ($t_{(53)}=3,090$, $p=0,003$). Die Tabellen 59 – 61 stellen die Ergebnisse der Analyse dar.

Tabelle 59: Modellzusammenfassung, abh. Variable Faktor3

Statistik	Wert
R-Quadrat	0,193
Stdf. der Schätzg.	0,948

Tabelle 60: Signifikanz des Modells, abh. Variable Faktor3

Statistik	Wert
F(6,53)	2,116
p	0,067

Tabelle 61: Koeffizienten, Zusammenfassung für abh. Variable Faktor3; BETA: geschätzte Parameter für standardisierte Koeffizienten, B: geschätzte Parameter für nicht-standardisierte Koeffizienten, Std.: Standardfehler

	BETA	B	Std. von B	t(53)	p-Niveau
Konstante		10,786	7,405	1,457	0,151
t0ZVTsec	-0,166	-0,006	0,006	-0,998	0,323
t0PASAT1	-0,115	-0,009	0,010	-0,834	0,408
t0AKTGesamtwert	-0,273	-0,226	0,138	-1,642	0,107
t0GNLSumme	0,490	0,081	0,026	3,090	0,003
t0Mosaiksec4	0,014	0,000	0,001	0,097	0,923
t0Zahlenrückwärts	0,034	0,029	0,116	0,252	0,802

3.6 Zusammenfassung

Die Analyse der neuropsychologischen Tests im Längsschnitt zeigte im Wesentlichen, dass die Patienten in allen drei untersuchten Tests schlechter abschnitten als die Kontrollpersonen. Dieses Ergebnis wurde für den MMST und für die im ZVT benötigte Zeit signifikant. Zudem konnte im ZVT und im PASAT ein signifikanter Trend sowohl der Kontrollpersonen als auch der Patienten hin zu schnelleren bzw. besseren Werten im Verlauf über die drei Messzeitpunkte gefunden werden.

Die EEG-Daten-Analyse zeigte, dass bei den Kontrollen im Verlauf die Frequenz des Alpha-Peaks anstieg, während die der Patienten sank. Ein ähnlicher Effekt konnte für die Alpha Power bei geschlossenen Augen gefunden werden. Ein wichtiges Resultat stellen die Ergebnisse der Beta-Power Analyse dar. Hier konnte unter allen drei Bedingungen gezeigt werden, dass die Patienten signifikant weniger Beta-Power an allen drei Messzeitpunkten präsentierten als die Kontrollen. Der Effekt zeigte sich vor allem an der parietalen Elektrodenposition. In Bezug auf die Theta-Power bei geschlossenen Augen wiesen die Patienten marginal signifikant mehr Power in diesem Frequenzbereich auf als die Kontrollen. Insgesamt betrachtet repräsentieren die gefundenen Ergebnisse eine Verlangsamung des EEGs der Patienten gegenüber dem der Kontrollen, wobei dieser Effekt in einigen Frequenzbändern (Alpha-Power, Alpha Peak) über den Zeitverlauf noch deutlicher hervortritt.

Die Analyse der hirnhysiologischen Daten erbrachte in der Ganzkopfanalyse der Patienten ein signifikantes Ergebnis für den Kontrast ‚Beta1-Power positive Korrelation‘ für ein Areal im Bereich des Gyrus frontalis medius (MFG) rechts. Die ROI-Analyse der Patientendaten zeigte eine negative Korrelation des Alters mit dem Volumen im Bereich der linken Insel sowie eine positive Korrelation der Theta-Power mit dem Inselvolumen auf der rechten Seite. Außerdem korrelierte die Beta1-Power positiv mit dem Volumen des MFG auf der rechten Seite. Für die Kontrollgruppe konnten dahingegen keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden.

Die zusätzlich durchgeführte Regressionsanalyse der EEG- und neuropsychologischen Daten erbrachte eine signifikante Korrelation des ZVT_sec, also der Zeit, die zum Lösen des ZVT benötigt wurde, und den Faktor2 (Theta-Power). Zudem konnte eine signifikante Korrelation der Ergebnisse im Gesichter-Namen-Lerntest mit der Faktor3 (Alpha-Power) gezeigt werden.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass die Patienten im Vergleich zu den Kontrollen der vorliegenden Studie schlechtere Ergebnisse in den durchgeführten neuropsychologischen Tests hatten und eine Verlangsamung des EEGs aufwiesen. Zudem konnte gezeigt werden, dass ein Faktor, der die Verlangsamung des EEGs mit entscheidend repräsentierte, mit dem Volumen des MFG auf der rechten Seite korreliert.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse und Interpretation

4.1.1 Längsschnittstudie: Neuropsychologie

Zu den für die vorliegende Studie durchgeführten neuropsychologischen Tests, die im Längsschnitt über alle drei Messzeitpunkte untersucht wurden, zählten der MMST, der ZVT und der PASAT.

Der MMST (Mini Mental Status Test; Folstein et al. 1975) stellt in der klinischen Praxis eine sehr gebräuchliche Screening-Methode für die Erfassung kognitiver Defizite dar. Dubois et al. (2007) empfahlen in ihrem Artikel den MMST als LEVEL I-Test für das Screening einer Demenz bei Parkinson. Seine Stärken lägen demnach vor allem in der guten Verfügbarkeit sowie der schnellen und einfachen Durchführung. Es wurde ein Cutoff von 26/25 Punkten vorgeschlagen. Die Patienten der vorliegenden Studie zeigten signifikant schlechtere Ergebnisse als die Kontrollpersonen sowie eine breitere Streuung der Werte. Der minimal erreichte Wert bei den Patienten lag bei 21 Punkten zum zweiten Messzeitpunkt. Der gleiche Patient erreichte am ersten Messzeitpunkt 26 Punkte und am dritten Messzeitpunkt 25 Punkte, sodass der Wert von 21 Punkten als Ausreißer gewertet werden dürfte. Dieser Ausreißer lässt sich dadurch erklären, dass der MMST, wie alle durchgeführten Tests, sehr von der Konzentration, der Motivation und der Mitarbeit der Testperson abhängig ist. Der ohne diesen Extremwert minimal erreichte Wert lag bei 24 Punkten für die Patienten. Somit kann von einer, wenn überhaupt, minimalen kognitiven Beeinträchtigung der Probanden der Patientengruppe ausgegangen werden. Der minimal erreichte Wert der Kontrollen lag bei 26 Punkten und lässt auf keine kognitive Beeinträchtigung schließen. Obwohl der MMST relativ unempfindlich gegenüber dysexekutiven Funktionen ist, wurde er hier als Screening-Instrument für eine eventuell vorliegende Demenz eingesetzt. Er sollte in der vorliegenden Studie das Vorhandensein einer Demenz bei den Probanden ausschließen. Im Allgemeinen ist der MMST jedoch nicht geeignet, vor allem minimale kognitive Schwächen bei Parkinson Patienten zu

finden (Hoops et al. 2009), als Screening Instrument für eine Demenz, auch bei Parkinson Patienten, eignet er sich jedoch gut.

Der ZVT (Oswald 1987) ist in der Lage, die kognitive Leistungsgeschwindigkeit zu erfassen und dient somit u.a. der Diagnostik hirnorganischer Erkrankungen. Im Allgemeinen benötigt eine gesunde Person ca. 30 Sekunden um den Test zu bewältigen. Werden mehr als 30 Sekunden benötigt, besteht der Verdacht auf eine kognitive Leistungseinschränkung. Für die Auswertung des Zahlenverbindungstests wurden sowohl die für den Test benötigte Zeit (ZVT_sec) als auch die dabei gemachten Fehler (ZVT_fehler) berücksichtigt. Die Kontrollpersonen benötigten insgesamt maximal 38 Sekunden für den Test, während die Patienten zum großen Teil deutlich über der 30 Sekunden Grenze lagen (Mittelwerte \pm Standardabweichung: t0: 31,13 \pm 11,76; t1: 30,17 \pm 20,6; t2: 30,46 \pm 17,58). Aufgrund der leichten Schiefe der Verteilung, die gut anhand der im Ergebnisteil dargestellten Boxplots nachzuvollziehen ist, wurden in der anschließenden statistischen Analyse nur die Probanden berücksichtigt, deren Ergebnisse innerhalb von 1,5 Standardabweichungen lagen. Dabei stellte sich heraus, dass die Patienten signifikant mehr Zeit zur Bewältigung des ZVTs benötigten als die Kontrollpersonen. Wichtig ist außerdem, dass beide Gruppen im Verlauf der Studie weniger Zeit zum Lösen des Tests benötigten. Da dieser Trend signifikant wurde, liegt die Annahme nah, dass sowohl die Kontrollen als auch die Patienten in der Lage waren, das Erlernte zu bewahren und bei weiterer Wiederholung davon zu profitieren.

Im PASAT (Gronwall DMA 1977) werden sowohl Aspekte der geteilten Aufmerksamkeit als auch exekutive Funktionen des Arbeitsgedächtnisses abgefragt (Ringendahl et al. 2000). Der anschließend im PC errechnete Kennwert repräsentiert die Informationsverarbeitungskapazität und -geschwindigkeit im auditiv-verbale Bereich. Dabei ist die erbrachte Leistung in hohem Maße abhängig vom Bildungsgrad, der Sprechgeschwindigkeit und der Rechenleistung (Ringendahl et al. 2000) sowie der Aufmerksamkeit. In der vorliegenden Studie nannten eine Kontrollperson und 5 Patienten kein einziges richtiges Ergebnis und erreichten somit 0 Punkte. Dieses Ergebnis wurde aus der anschließenden statistischen Analyse ausgeschlossen, da nicht sicher bestimmt werden konnte, ob

das schlechte Abschneiden nicht etwa von anderen Faktoren wie der Motivation abhängig war bzw. ob die jeweiligen Probanden die Mitarbeit einfach komplett verweigerten. Die Patienten erreichten so marginal signifikant weniger Punkte als die Kontrollpersonen. Beide Gruppen erreichten im Zeitverlauf mehr Punkte und konnten demnach auch hier, ähnlich wie im ZVT, von dem zuvor Erlernten später profitieren. Eine Studie von Dujardin et al. (2007) an nicht-dementen Parkinson Patienten zeigte eine signifikante Beeinträchtigung des PASAT bei den Patienten, verglichen zu gesunden Kontrollpersonen. Sie konstatierten daraufhin die hohe Sensitivität des PASAT für die Darstellung kognitiver Schwächen, allerdings zeigten sie auch, dass der Hauptfaktor für das schlechtere Abschneiden der Patienten die kognitive Verlangsamung war. In diesem Zusammenhang sollte noch erwähnt werden, dass das Bildungsniveau der Probanden korreliert wurde, unter anderem über demographische Daten und die Art und Dauer der Schulbildung.

Wie schon im Einleitungsteil beschrieben, äußern sich frühe kognitive Beeinträchtigungen bei Parkinson Patienten vor allem in exekutiven Dysfunktionen. Exekutive Funktionen bilden die Grundlage sowohl für den PASAT als auch, wenn auch in geringerem Maße, für den ZVT. Dass die Patienten der vorliegenden Studie in diesen Tests signifikant / marginal signifikant schlechter abschnitten, der MMST aber nur gering unterhalb der Norm lag, spricht dafür, dass die Patienten nur leichte kognitive Schwächen vor allem im Bereich der exekutiven Funktionen aufwiesen. Dieses Ergebnis ist schon in vielen Studien diskutiert worden und es wird davon ausgegangen, dass das dopaminerge System entscheidend an der Fokussierung der Aufmerksamkeit und dem Verschieben des Aufmerksamkeitsfokus beteiligt ist (Ringendahl et al. 2000).

4.1.2 Längsschnittstudie: EEG

Bezogen auf die Ergebnisse der EEG-Daten-Analyse konnten zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe signifikante Unterschiede gefunden werden. Somit wurde die erste Hypothese, dass sich die EEG-Daten der Patienten von denen der gesunden Kontrollpersonen unterscheiden, bestätigt. Für einige Daten, die im folgenden Text weiter erläutert werden, konnte auch eine Veränderung über die

Zeit festgestellt werden, sodass auch die zweite Hypothese bestätigt werden konnte.

Die Ergebnisse der **Alpha Peak-Analyse** zeigten, dass der Alpha Peak der Patienten zu allen drei Messzeitpunkten bei niedrigeren Frequenzen lag als der der Kontrollen. Obwohl dieser Gruppeneffekt alleine nicht signifikant wurde, konnte doch im Verlauf ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. So stieg die Frequenz des Alpha Peaks der Kontrollen an, während die der Patienten sank. Eine ähnliche Veränderung sahen auch Moazami-Goudarzi et al. (2008). Sie beschreiben in ihrer Studie an 24 Parkinson Patienten und 34 gesunden Kontrollpersonen, dass der Peak der dominanten Frequenz bei den Patienten hin zu langsameren Frequenzen verschoben war im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen. Auch Soikkeli et al. (1991) fanden in ihrer Studie an dementen und nicht-dementen Parkinson Patienten sowie gesunden Kontrollpersonen, dass der Alpha-Peak der Patienten bei langsameren Frequenzen lag als der der Kontrollen. Dieser Unterschied wurde dort signifikant sowohl für den Vergleich von dementen Parkinson Patienten mit der Kontrollgruppe und den nicht-dementen Patienten, als auch für die nicht-dementen Patienten verglichen mit der Kontrollgruppe. Die vorliegende Studie untermauert diese Ergebnisse. Sie zeigt aber auch die zeitliche Dynamik. So scheinen im Verlauf die oben beschriebenen Effekte noch deutlicher zu werden. Aus diesem Grund lag die Annahme nahe, dass der Gruppeneffekt bei der zunächst durchgeführten Berechnung nur deshalb nicht signifikant wurde, weil der erste Zeitpunkt noch zu früh gewählt war und viele Patienten noch keine starken EEG-Veränderungen zeigten. Die aus diesem Grund durchgeführte zweite Analyse mit Korrektur des ersten Ergebnisses um den Messzeitpunkt t_0 ergab dann auch ein signifikantes Ergebnis für die Unterschiede zwischen den Gruppen. Tanaka et al. (2000) fanden in ihrer Studie an Parkinson Patienten ebenfalls einen Abfall der Frequenz des Alpha Peaks. Da hier eine Einteilung der Patienten in drei Gruppen je nach intellektuellem Status, gemessen anhand des MMST, stattfand, konnte außerdem eine signifikante Abnahme der Frequenz des Alpha Peaks mit Anstieg der kognitiven Defizite gefunden werden.

Die im folgenden Text als „marginal signifikant“ bezeichneten Ergebnisse beschreiben einen p -Wert $< 0,100$. Sie werden hier aufgeführt, weil unter

Umständen eine größere Probandenzahl ein signifikantes Ergebnis zeigen könnte. Außerdem erscheinen die Werte im vorliegenden Zusammenhang mitunter als richtungsweisend und sollten aus diesem Grund nicht vernachlässigt werden.

Die **Analyse der Alpha-Power** bei geschlossenen Augen zeigte einen Anstieg der Power-Werte im Zeitverlauf bei den Kontrollen, während die Power der Patienten sank. Dieses Ergebnis wurde zwar nur marginal signifikant, erscheint aber im vorliegenden Zusammenhang wichtig. Ein Merkmal für den Alpha-Rhythmus ist, dass er bei bestmöglicher Reduzierung sensorischer Einflüsse und optimaler körperlicher Entspannung, bei erhaltener Vigilanz vor allem postzentral auftritt (Zschocke, Kubicki 1995). Eine mögliche Ursache für die Zunahme der Alpha Power der Kontrollpersonen im Verlauf könnte sein, dass sie von einem zum anderen Messzeitpunkt immer entspannter wurden. Die Kontrollpersonen konnten im Verlauf immer besser abschätzen, was auf sie zukommen sollte und konnten deshalb vielleicht immer besser entspannen. Dass bei den Patienten der umgekehrte Effekt auftrat, könnte mit dem Fortschreiten der Erkrankung in Zusammenhang stehen. So beschreiben auch Soikkeli et al. (1991) in ihrer schon oben zitierten Studie eine Abnahme der Alpha-Aktivität vor allem bei dementen Patienten, verglichen zu gesunden Kontrollpersonen. Dies könnte auch das hier beschriebene Ergebnis erklären. Die Patienten der vorliegenden Studie erfüllten nicht die Kriterien einer Demenz, wahrscheinlich ergab die Analyse aus diesem Grund auch nur ein marginal signifikantes, aber dennoch richtungsweisendes Ergebnis.

Bei geöffneten Augen konnten die oben beschriebenen Effekte nur noch ansatzweise beobachtet werden. Es zeigte sich aber der gleiche Trend. Der Grund hierfür könnte darin liegen, dass bei geöffneten Augen visuelle Reize normalerweise zur vollständigen Blockade der α -Wellen führen (Zschocke, Kubicki 1995) und so die oben beschriebenen Effekte durch die nun auftretenden schnelleren Frequenzen überdeckt wurden.

Die in der vorliegenden Studie durchgeführte Hyperventilation während des EEGs bei geschlossenen Augen über zwei Minuten gilt in der Regel als Provokationstest. Die so herbeigeführte Hypokapnie provoziert physiologischerweise eine Verlangsamung des EEGs und kann bei Epilepsie-Patienten einen Krampfanfall

auslösen (Zschocke, Kubicki 1995). Im vorliegenden Fall sollte durch die Hyperventilation vor allem eine Akzentuierung des Grundrhythmus hervorgerufen werden. Die Analyse der Alpha-Power über zwei Minuten Hyperventilation erbrachte jedoch keine signifikanten Ergebnisse. Ursächlich hierfür könnten die relativ vielen Bewegungsartefakte bei Hyperventilation sein. Auch wenn diese bei der Datenaufbereitung eigentlich entfernt wurden, enthielten die EGG-Abschnitte bei Hyperventilation doch noch einige Bewegungsartefakte. Ein anderer Grund könnte die Dauer der Hyperventilation sein. Eventuell tritt eine deutliche und damit messbare Akzentuierung des Grundrhythmus erst nach längerer Hyperventilation, z.B. fünf Minuten (Zschocke, Kubicki 1995), auf. Zudem konnte die tatsächliche Intensität der Hyperventilation bei jeder einzelnen Versuchsperson nicht objektiv beurteilt werden, da eine Messung des endexpiratorischen CO₂-Partialdrucks nicht durchgeführt wurde.

Die **Analyse der Beta1- und Beta2-Power** bei geschlossenen Augen zeigte, dass die Patienten signifikant weniger Beta-Power hatten als die Kontrollen. Für den schnelleren Anteil der Beta-Power (Beta2) konnte gezeigt werden, dass die Patienten im Verlauf an Beta2-Power verloren. Dieser Effekt stellte sich an der frontal gelegenen Elektrode Fz am stärksten dar, während der Gruppenunterschied vor allem parietal zu beobachten war. In Übereinstimmung mit der vorliegenden Studie fanden auch Pezard et al. (2001) in ihrer Studie an neun Parkinson Patienten in einem frühen Erkrankungsstadium (Hoehn und Yahr 1-2) und ohne Zeichen einer Demenz, verglichen zu neun gesunden Kontrollpersonen, eine signifikante Abnahme der relativen Beta-Power. Dieses Ergebnis steht außerdem in Zusammenhang mit einer Studie von Morita et al. (2009), die unter Berechnung der spektralen Ratio eine signifikante Verlangsamung des EEGs bei Parkinson Patienten mit steigendem Schweregrad der Erkrankung, gemessen am Hoehn und Yahr Score, finden konnten. Dies unterstützt die Hypothese, dass im EEG von Patienten mit geringerem Schweregrad oft auf den ersten Blick nur unbedeutende, kleine Veränderungen gefunden werden, die dann im Verlauf der Erkrankung noch deutlicher hervortreten. Ähnliche Effekte konnten in der vorliegenden Studie auch bei geöffneten Augen und unter Hyperventilation beobachtet werden.

Bei **Analyse der langsamen Frequenzen** konnte für die Theta-Power bei geschlossenen Augen ein marginal signifikantes Ergebnis für die Effekte zwischen den Gruppen gezeigt werden. Die Patienten entwickelten in diesem Frequenzbereich mehr Power als die Kontrollpersonen. Die Analyse der Delta-Power bei geöffneten Augen zeigte, dass sowohl die Patienten als auch die Kontrollen signifikant mehr Delta-Power über die Zeit entwickelten. Dieser Effekt könnte auch mit den schon im Einleitungsteil beschriebenen EEG-Veränderungen im Alter in Zusammenhang stehen. Neufeld et al. (1994) fanden in ihrer damaligen Analyse mit Berechnungen der Theta- und Delta-Amplituden auch einen konstanten aber nicht signifikanten Trend, der eine Zunahme der Theta- und Delta-Amplitude bei nicht-dementen Parkinson Patienten zeigte. Eine erhöhte relative Delta-Amplitude konnten Soikkeli et al. (1991) für den Vergleich von dementen zu nicht-dementen Parkinson Patienten und zu gesunden Kontrollpersonen finden. Soikkeli et al. (1991) postulierten deshalb in ihrer damaligen Studie, dass Dysfunktionen, die zu einer Erhöhung der Delta-Aktivität führten, im gleichen Hirnbereich wie der dementielle Prozess lägen. Auch die Ergebnisse der vorliegenden könnten so erklärt werden. Da die Patienten keine Demenz aufwiesen, konnte ein signifikanter Effekt zwischen den Gruppen im Bereich der Delta-Power (noch) nicht erwartet werden.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie eine Verlangsamung der Frequenz der Patienten-EEGs im Vergleich zu den EEGs der gesunden Kontrollpersonen. Dieser Effekt wurde im Zeitverlauf in einigen Frequenzbändern (Alpha-Power, Beta2-Power, Alpha Peak) noch deutlicher. Ein wichtiges Ergebnis stellt außerdem die signifikant niedrigere Beta-Power der Patienten dar. Pezard et al. (2001), die in ihrer Studie als einzige signifikante Veränderung im EEG von nicht-dementen Parkinson Patienten, verglichen zu gesunden Kontrollpersonen, eine Verminderung der relativen Beta-Power fanden, führten dies auf das Patienten-Kollektiv zurück. Sie postulierten, dass eine isolierte Abnahme der Beta-Power der erste zu erhebende lineare Marker für initiale kortikale oder subkortiko-kortikale Dysfunktionen im EEG sei. Da auch die Patienten der vorliegenden Studie keine Anzeichen einer Demenz, sondern nur leichte exekutive Schwächen aufwiesen, unterstützt diese Studie die obige Hypothese. Dieses Ergebnis steht außerdem in Übereinstimmung mit einer Studie von Sinanović et al. (2005), die eine positive

Korrelation zwischen der EEG-Frequenz und dem Ergebnis des MMST fanden ($r=0,46$). Auch van der Hiele et al. (2008) konnten in einer Längsschnittstudie eine Verbindung zwischen Baseline-EEG-Parametern und den Ergebnissen von Tests der globalen Kognition (u.a. MMST), exekutiven Funktionen (Trail-Making Test) und Sprachtests (Boston Naming Test) herstellen. So deutete eine hohe Theta Aktivität bei geschlossenen Augen auf ein schlechteres Abschneiden im Follow-up Test der globalen Kognition und der Geschwindigkeit beim Lösen exekutiver Aufgaben hin. Eine weitere Studie zu diesem Thema von Kamei et al. (2010) stellte zusätzlich fest, dass die Verlangsamung des EEGs, gemessen anhand der Berechnung der spektralen Ratio, v.a. am Frontalpol und frontalen Regionen zu finden war. In ihrer Studie wurden, wie auch in der vorliegenden, Patienten ohne Demenz mit exekutiven Dysfunktionen untersucht. Sie postulierten daraufhin, dass die Verlangsamung des EEGs v.a. in frontalen Regionen mit der Hypothese übereinstimme, dass exekutive Dysfunktionen bei Parkinson durch frontale Dysfunktionen, verursacht durch Störungen im fronto-striatalen Kreislauf, entstünden. Da auch in der vorliegenden Studie der Verlust an Beta2-Power über die Zeit vor allem an der frontalen Elektrodenposition sichtbar wurde, unterstützen diese Ergebnisse die Hypothese von Kamei et al. (2010) und stellen außerdem eine zeitliche Dynamik fest. Eine aktuelle Längsschnittstudie von Klassen et al. (2011) konnte anhand der Messung der sogenannten „background rhythm frequency“ (BRF; dominanter Peak der spektralen Power an den posterioren Elektrodenpositionen P3, P4, Oz) zeigen, dass eine BRF unter 8,5Hz mit einem 13fach höheren Risiko für die Entwicklung einer Demenz einherging als Frequenzen über 8,5Hz. Neben den oben ausführlich beschriebenen EEG-Veränderungen bei Parkinson Patienten mit und ohne Demenz zeigt diese Längsschnittstudie deutlich, dass durchaus EEG-Marker existieren, die als prädiktive Marker für die Demenzentwicklung fungieren können, und unterstreicht damit noch einmal die Wichtigkeit der frühen Detektion schon der Anfangsstadien einer Demenzentwicklung.

Andere in der vorliegenden Studie gefundenen Effekte wie die Abnahme der Alpha Power bei den Patienten im Verlauf, die Abnahme der Frequenz des Alpha-Peaks oder die zum Teil höhere Power der Patienten in langsameren Frequenzbereichen (Theta) wurden auch schon in anderen Studien zu diesem Thema beschrieben

(Soikkeli et al. 1991; Moazami-Goudarzi et al. 2008; Tanaka et al. 2000; Serizawa et al. 2008; Pezard et al. 2001). Deutlichere Ergebnisse konnten in den genannten Studien immer dann gefunden werden, wenn demente Parkinson Patienten mit gesunden Kontrollpersonen verglichen wurden. Die in der vorliegenden Studie gefundenen Ergebnisse müssen also als sehr frühe Marker für kognitive Dysfunktionen angesehen und interpretiert werden. Serizawa et al. (2008), die in ihrer Studie an nicht-dementen Parkinson Patienten eine diffuse Verlangsamung der EEGs fanden, führten diese mit dem von Braak et al. (2003) entwickelten Konzept über die neuropathologischen Veränderungen bei Parkinson zusammen. Braak et al. (2002) beschrieben, dass neuropathologische Veränderungen im Stadium 1 und 2 vor allem im Bulbus olfaktorius und der Medulla oblongata auftraten. Im weiteren Verlauf kämen im Stadium 3-4 auch pathologische Befunde in der Substantia nigra sowie weiteren Kerngebieten des Mittelhirns und auch im Vorderhirn vor. In diesem Stadium würden die Erkrankung zu den ersten klinische Manifestationen führen, die mit den typischen Parkinson-Symptomen (siehe oben) einhergingen. Im Stadium 5-6 sei dann der komplette cerebrale Kortex betroffen und die Erkrankung zeige ihr klinisch sehr komplexes Vollbild. Diese Erläuterungen könnten auch die diffuse Verlangsamung des EEGs von Parkinson Patienten erklären, bzw. auch für die in der vorliegenden Studie gefundenen Ergebnisse, vor allem im Bezug auf die verminderte Beta-Power, zutreffen. Eine Abnahme der Beta-Power würde demnach schon Dysfunktionen im Bereich der Kognition anzeigen, bevor diese klinisch, in Form von kognitiven Defiziten, relevant würden.

Da sich die Gruppen im Bezug auf das Alter nicht signifikant unterschieden, sollten die oben beschriebenen Effekte nicht auf das Alter der Personen zurückzuführen sein.

4.1.3 Querschnittstudie: Strukturelle MRT-Daten mit EEG- und neuropsychologischen Daten

In die zunächst durchgeführte Korrelationsanalyse mit den EEG-Daten, den Ergebnissen des PASAT und ZVT sowie dem Alter wurde der MMST nicht aufgenommen, da er in der vorliegenden Studie nur das Vorhandensein einer

Demenz bei den Probanden ausschließen sollte. Gründe für den Ausschluss des MMST finden sich außerdem weiter oben im Text. Die Korrelationsanalyse zeigte hohe Korrelationen vor allem innerhalb der jeweiligen Frequenzbänder zu den drei Bedingungen (Aauf, Azu, HV) und zwischen den drei Elektrodenpositionen Fz, Cz und Pz. Ursächlich für die hohen Korrelationen zwischen den drei Bedingungen könnte sein, dass der Grundrhythmus so stark das EEG dominierte, dass er auch bei geöffneten bzw. bei geschlossenen Augen vorherrschte und so diese hohe Korrelation verursachte. Der Datensatz konnte anhand der Analyse dann auf sieben Variable gekürzt werden, die nicht hoch miteinander korrelierten. Als Grenze wurde ein Korrelationskoeffizient größer 0,700 gewählt, da Variablen, die so oder höher miteinander korrelieren, mehr als 50% der gegenseitigen Varianz erklären. Dadurch konnte bei der Berechnung der multiplen Regressionsanalyse mit den strukturellen MRT-Daten als abhängiger Variablen ausgeschlossen werden, dass zwei oder mehrere Regressoren in die Analyse aufgenommen wurden, die hoch miteinander korrelierten. Als Regressoren konnten demnach das Alter, das Ergebnis des PASAT1 und des ZVT_sec, sowie der Alpha Peak an Elektrode Pz, die Alpha-Power bei geschlossenen Augen an Elektrode Pz, die Beta1-Power bei geschlossenen Augen an Elektrode Pz, die Theta-Power bei geschlossenen Augen an Elektrode Cz und das gesamte Hirnvolumen („Volges“) aufgenommen werden.

Die multiple Regressionsanalyse der VBM-Daten der Patienten mit den oben aufgeführten Regressoren zeigte in der Ganzkopfanalyse im t-Test für den Kontrast ‚Beta1-Power positive Korrelation‘ ein signifikantes Ergebnis ($p_{(FWE-corrected)}=0,015$) für ein Voxel im Bereich des Gyrus frontalis medius rechts (middle frontal Gyrus = MFG). Eine Abnahme der Beta-Power, die die Patienten dieser Studie wie im EEG-Teil beschrieben aufwiesen, korrelierte demnach mit einer Volumenabnahme im Bereich des MFG auf der rechten Seite. Dieses Ergebnis steht in Zusammenhang mit den in der Literatur beschriebenen Effekten. So berichteten auch Beyer et al. (2007) in ihrer VBM-Studie an Parkinson Patienten mit und ohne Demenz, bzw. mit milden kognitiven Einschränkungen über einen Volumenverlust im Bereich des Frontallappens beidseits und hier im speziellen im MFG links. Auch Song et al. (2011) beschreiben Veränderungen in diesem Bereich. Sie fanden eine Atrophie des MFG rechts bei Parkinson Patienten mit milden kognitiven Defiziten. Ebenso

konnten Burton et al. (2004) einen signifikanten Volumenverlust bei Parkinson Patienten ohne Demenz im Bereich des Gyrus frontalis superior, medius und inferior (BA 10, 45, 46) auf der rechten Seite finden. Alle drei Ergebnisse erscheinen vergleichbar mit dem Ergebnis dieser Studie, da auch die Patienten der vorliegenden Studie leichte kognitive Beeinträchtigungen vor allem in exekutiven Bereichen aufwiesen aber keine Demenz. Song et al. (2011) stellen in diesem Zusammenhang die These auf, dass die Schwierigkeiten, die viele Parkinson Patienten gerade im exekutiven Bereich haben, Ausdruck der frontalen Atrophie sein könnten. Das Ergebnis gewinnt dahingehend noch an Bedeutung, da für die Kontrollpersonen ein derartiger Effekt nicht gefunden werden konnte.

Um die gefundenen Ergebnisse noch weiter zu untersuchen wurde der Ganzkopfanalyse eine ROI-Analyse angeschlossen. Für die Second-Level-Kontraste, bei denen in der Ganzkopfanalyse Bereich auffielen, die mit den a priori festgelegten ROIs (siehe Abschnitt 2.6.2) übereinstimmten, wurde eine ROI-Analyse durchgeführt. Die ROI-Analyse des Kontrasts ‚Beta1-Power positive Korrelation‘ ergab, wie aus der Ganzkopfanalyse zu erwarten war, ein signifikantes Ergebnis ($p_{(FWE-corrected)}=0,013$) für den MFG auf der rechten Seite. Wie im vorhergegangenen Abschnitt beschrieben, hatten die Patienten signifikant weniger Beta1-Power als die Kontrollpersonen. Die positive Korrelation mit dem Volumen des MFG könnte daher, wie auch schon in der Ganzkopfanalyse, für einen Volumenverlust in diesem Bereich sprechen. Der frontale Kortex ist im Allgemeinen durch seine hohe bidirektionale Verschaltungsdichte vor allem für integrative Funktionen wie Handlungsplanung und -durchführung verantwortlich sowie maßgeblich an der Umsetzung der im Einleitungsteil beschriebenen exekutiven Funktionen beteiligt (Karnath et al. 2006). Der Gyrus frontalis medius wird in diesem Zusammenhang vor allem für die Manipulation des Arbeitsgedächtnisses verantwortlich gemacht (Karnath et al. 2006). Wie schon im Einleitungsteil beschrieben, gründen sich viele kognitive Funktionen, die in verschiedenen Tests geprüft werden können, auf das Vorhandensein und das Funktionieren der oben beschriebenen Exekutivfunktionen. Somit scheint es möglich, dass die Abnahme der Beta1-Power, die in dieser Studie mit dem Volumen im Bereich des MFG auf der rechten Seite korreliert, einen sehr frühen Marker für den strukturellen Volumenverlust und somit für den kognitiven Abbau

im Bereich der Exekutivfunktionen darstellt. Dies trifft vor allem deshalb für Parkinson Patienten zu, da die Kontrollpersonen in dieser Studie keine derartigen Ergebnisse lieferten. Dass die Korrelation des ZVT und des PASAT mit den volumetrischen Gehirndaten keine positiven Ergebnisse erzielte, könnte dadurch erklärt werden, dass diese Tests nicht genau das messen konnten, was der Volumenverlust und die Abnahme der Beta1-Power bedingen. Der ZVT misst vor allem die Leistungsgeschwindigkeit während der PASAT vor allem das Arbeitsgedächtnis testet (siehe auch Abschnitt 4.1.1). Beide Leistungen sind zwar vorrangig Funktionen des frontalen Kortex und auch des MFG, werden aber auch aus anderen Hirnregionen beeinflusst und sind daher keine lokalen Leistungen eines einzelnen Gyrius. Vielmehr sind diese Funktionen das Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels von überlappenden Netzwerken. Vielleicht hätte auch die Korrelation mit einem anderem Test wie dem GNL, der zusätzlich zum Arbeitsgedächtnis noch das assoziative Lernen beansprucht oder der Wisconsin-Card-Sorting-Test (Berg 1948) als klassisches Beispiel für Verhaltensmodifikation ein signifikantes Ergebnis erzielt. Eventuell war auch der Messzeitpunkt t_0 , an dem diese Querschnittanalyse durchgeführt wurde zu früh gewählt und die Analyse hätte zu einem späteren Zeit aussagekräftigere Ergebnisse erzielt. Dennoch erscheint eine Verknüpfung der Ergebnisse als gültig, da die Längsschnittuntersuchung der neuropsychologischen Tests zeigte, dass die Patienten in allen Tests schlechter abschnitten als die Kontrollen und bei den Kontrollen keinen Zusammenhänge zwischen EEG- und strukturellen MRT-Daten gefunden werden konnten. Zudem existieren EEG-Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem EEG und kognitiven Leistungen bestätigen (Kamei et al. 2010; Sinanović et al. 2005; Morita et al. 2011).

Die ROI-Analyse für den Kontrast ‚Alter negative Korrelation‘ ergab ein signifikantes Ergebnis für die Inselregion der linken Gehirnhälfte. Mit steigendem Alter kam es demnach zu einem Volumenverlust in dieser Region bei der Patientengruppe. Für die Kontrollgruppe konnte dieser Effekt nicht nachgewiesen werden. Dennoch zeigen Studien, dass das normale Altern durchaus mit einem Volumenverlust in parietalen und frontalen Regionen einhergeht. Good et al. (2001) untersuchten Probanden im Alter von 18 bis 79 Jahren und konnten im besonderen diesen Effekt ebenfalls für die Inselregion aber auch den Gyrius prä-

und postzentralis zeigen. Da die Probanden der vorliegenden Studie im Mittel 60 Jahre alt waren, kann dieser Volumenverlust zum einen auf das Alter, zum anderen aber auch auf die Erkrankung der Patienten zurückgeführt werden, da bei der gleichaltrigen Kontrollgruppe dieser Effekt nicht festgestellt werden konnte. Im Bezug auf die Inselregion auf der rechten Seite konnte ein signifikantes Ergebnis für den Kontrast ‚Theta-Power positive Korrelation‘ gefunden werden. Da die Patienten in der EEG-Studie mehr Theta-Power als die Kontrollen aufwiesen, könnte die Interpretation dieses Ergebnisses bedeuten, dass die Patienten mehr Theta-Power und somit ein vermehrtes Volumen im Bereich der Insel auf der rechten Seiten hätten. Ob die Insel für die vermehrte Theta-Aktivität verantwortlich ist, liegt jedoch im Bereich der Spekulation. Eine andere Interpretation dieses Ergebnisses könnte sein, dass die Insel auf der rechten Seite nur von der sonstigen Atrophie verschont geblieben ist.

4.1.4 Querschnittstudie: EEG- und neuropsychologische Daten

Die multiple Regressionsanalyse, durchgeführt mit den EEG-Daten und den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests, wurde aus rein explorativen Gesichtspunkten am ersten Messzeitpunkt durchgeführt. Aus diesem Grund wurden die hierfür zusätzlich verwendeten neuropsychologischen Tests, wie der Alters-Konzentrations-Test, der Gesichter-Namen-Lerntest, der Mosaiktest und der Zahlenrückwärtstest und deren Ergebnisse, nicht im Längsschnitt untersucht.

Für die Analyse der Hauptfaktoren wurden EEG-Parameter ausgewählt, die in der Analyse der EEG-Daten „gute“ Ergebnisse erbracht hatten. Es ergaben sich so 3 Hauptfaktoren, wobei der erste Hauptfaktor (Faktor1) als ‚Beta-Faktor‘, der zweite Faktor als ‚Theta-Faktor‘ und der dritte Faktor als ‚Alpha-Faktor‘ bezeichnet werden könnten. Dass sich der ‚Alpha-‘ und ‚Theta-Faktor‘ überschneiden, überrascht insofern nicht, da diese Frequenzbänder direkt benachbart sind und durchaus häufig gemeinsam in Erscheinung treten.

Die Analyse des ‚Beta-Faktors‘ erbrachte keine signifikanten Ergebnisse. Dennoch wurden ca. 10% der Varianz des abhängigen Faktors (hier Beta-Faktor) durch die erklärenden Faktoren, also die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests,

erklärt. Für den ‚Theta-Faktor‘ konnte gezeigt werden, dass das aufgestellte Modell ca. 30% der Varianz erklärte, während es für den ‚Alpha-Faktor‘ noch knapp 20% waren. Insgesamt werden also ca. 60% der Varianz in diesem Modell durch die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests erklärt.

Im Einzelnen bedeutet dies, dass die im ZVT benötigte Zeit am besten mit dem ‚Theta-Faktor‘ korrelierte ($t_{(53)}=2,878$, $p=0,006$). Zudem scheint der Zusammenhang positiv zu sein ($B=0,017$). Demzufolge benötigten die Probanden mehr Zeit zum Lösen des ZVTs, die mehr Theta-Power hatten. Dieses Ergebnis steht demnach in Übereinstimmung mit der schon oben erwähnten Studie von van der Hiele et al. (2008). Sie konnten zeigen, dass eine hohe Theta Aktivität bei geschlossenen Augen auf ein schlechteres Abschneiden im Follow-up Test der globalen Kognition und der Geschwindigkeit beim Lösen exekutiver Aufgaben hindeutete. Da der ZVT, wie weiter oben im Text beschrieben, in der Lage ist die kognitive Leistungsgeschwindigkeit zu erfassen, könnte man darauf schließen, dass eine vermehrte Theta-Aktivität und damit die Verlangsamung des EEGs mit einer Verlangsamung der kognitiven Leistungsgeschwindigkeit einhergeht. Somit könnte die Theta-Power einen Marker für die kognitive Leistungsgeschwindigkeit widerspiegeln. Für den ‚Alpha-Faktor‘ konnte ein signifikanter Zusammenhang mit GNL gefunden werden ($t_{(53)}=3,090$, $p=,003$). Der GNL testet Störungen im Lernen und Behalten von Namen, also wie beim Zahlenrückwärtstest das Arbeitsgedächtnis, aber auch zusätzlich das assoziative Lernen.

Dass die Analyse kein signifikantes Ergebnis für den ‚Beta-Faktor‘ erbracht hat, der ja, wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, besonders mit dem Volumen des MFG auf der rechten Seite korrelierte, könnte daran liegen, dass die Tests, die in dieses Studiendesign aufgenommen wurden, nicht den kognitiven Parameter messen konnten, den die Beta-Power repräsentiert. Im Allgemeinen wird die Beta-Power vor allem für Funktionen wie Handlungsplanung und das Vorstellungsvermögen verantwortlich gemacht. Eventuell könnte ein Test wie der Wisconsin-Card-Sorting-Test (Berg 1948), der vor allem das abstrakte Denken und auch Störungen bei Planungsprozessen erfasst oder ein Test wie der Turm von Hanoi, in dem komplexe Planungsprozesse abgefragt werden, ein signifikantes Ergebnis erbringen. Es müsste also nachfolgende Studien geben, die sich speziell auf die

Korrelation zwischen EEG-Parametern und neuropsychologischen Tests konzentrieren um einen starken Zusammenhang finden zu können. Die Regressionsanalyse scheint dahingehend eine gute Analysemethode zu sein, da sie in der Lage ist, eine direkte Korrelation zwischen EEG-Parametern, wie zum Beispiel der Power, und neuropsychologischen Testergebnissen herzustellen. Da auch schon in dem hier vorgestellten Modell 60% der Varianz erklärt werden konnten, könnten Studien zu diesem Thema vielversprechende Ergebnisse liefern.

Insgesamt war es jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Studie zu untersuchen, inwieweit EEG Parameter kognitive Defizite vorhersagen können. Dennoch fanden sich Korrelationen mit den oben aufgeführten neuropsychologischen Tests. Diese Tests sind reliabel und valide und haben ein Testkonstrukt, das Arbeitsgedächtnis oder die kognitive Informationsgeschwindigkeit testet. Es könnte daher der Rückschluss gezogen werden, dass die beobachteten EEG-Veränderungen auf kognitive Defizite hinweisen und, wie im vorherigen Abschnitt geschrieben, außerdem geringe strukturelle Veränderungen anzeigen können.

4.1.5 Zusammenfassende Interpretation

Wie auch die vorliegende Studie zeigt, ist ein wesentliches Merkmal im EEG von Parkinson Patienten die generelle Verlangsamung, die umso deutlicher wird, je mehr die Patienten kognitiv beeinträchtigt sind bzw. an einer Demenz leiden. Kognitive Störungen bei Parkinson Patienten schließen Beeinträchtigungen im visuell-räumlichen Vorstellungsvermögen, im Arbeitsgedächtnis, Schwierigkeiten in der Aufmerksamkeitsverschiebung und exekutive Dysfunktionen ein (Uekermann et al. 2004). Zu den exekutiven Funktionen werden Aufgaben wie Handlungsplanung und Handlungsüberwachung sowie das Erstellen von Lösungsstrategien gerechnet. Diese Funktionen sind grundlegend für eine Vielzahl anderer kognitiver Bereiche und es wird daher heute davon ausgegangen, dass exekutive Dysfunktionen das grundlegende Charakteristikum für die kognitiven Beeinträchtigungen bei Parkinson Patienten darstellen (Lewis et al. 2005; Emre 2003). Da exekutive Funktionen als Funktionen des frontalen Kortex angesehen werden (Fuster 2000) ist ein Erklärungsmodell für diese Dysfunktionen die

Vorstellung, dass der Dopaminmangel im Striatum, verursacht durch die fehlende dopaminerge Projektion aus der Substantia nigra, den Informationsfluss im fronto-striatalen Kreislauf unterbricht und so die exekutiven Dysfunktionen hervorruft (Owen 2004).

Da die Patienten dieser Studie noch relativ milde kognitive Defizite aufwiesen (nur ein Patient erreicht im MMST weniger als 24 Punkte) und die Abnahme der Beta-Power als wichtiges Ergebnis gewertet wurde, könnte dieser EEG-Marker als frühes Zeichen eines kognitiven Abbaus gewertet werden. Obwohl in der vorliegenden Studie die Beta-Power Analyse vor allem in parietalen Regionen signifikante Resultate erbrachte, ist die Vermutung naheliegend, dass die Verlangsamung des EEGs direkt mit dem kognitiven Abbau in Verbindung steht. Diese Hypothese sollte auch unter dem Gesichtspunkt aufrecht erhalten werden, dass die Regressionsanalyse der EEG- und neuropsychologischen Daten keine signifikanten Ergebnisse für die Beta-Power erbrachte. Einen weiteren wichtigen Baustein liefert die vorliegende Studie dahingehend, dass eine positive Korrelation zwischen der Beta-Power und dem Volumen des MFG auf der rechten Seite gefunden werden konnte. Dass auch neokortikale Regionen von pathologischen Prozessen bei Parkinson Patienten nicht ausgeschlossen werden, konnten histopathologische Studien zeigen (Braak et al. 2002). Die Atrophie präfrontaler Regionen könnte die Degeneration des Frontallappens widerspiegeln und somit ebenfalls für den kognitiven Abbau ursächlich sein (Nagano-Saito et al. 2005).

Insgesamt ist die Ursache der kognitiven Störungen bei Parkinson Patienten noch lange nicht restlos geklärt. Dennoch zeigt sich, dass zum einen pathologische Prozesse, die in den Neurotransmitterhaushalt eingreifen, und auch strukturelle Veränderungen eine Rolle spielen. Die vorliegende Studie konnte einen Zusammenhang zwischen EEG-Parametern und strukturellen MRT-Daten schaffen. Es scheint also möglich, dass die Abnahme der Beta1-Power einen sehr frühen Marker für den strukturellen Volumenverlust und somit für den kognitiven Abbau im Bereich der Exekutivfunktionen darstellt.

4.2 Klinische Implikation und Relevanz

Die vorliegende Studie zeigt, dass im Wesentlichen auf keine der drei hier vorgestellten diagnostischen Methoden (Neuropsychologie, EEG, MRT) verzichtet werden kann. Sie stellt aber darüberhinaus noch einen Zusammenhang zwischen den Methoden fest. So könnte die Abnahme der Beta-Power, als Korrelat für den Volumenverlust im Bereich des frontalen Kortex, einen erster Marker für den beginnenden kognitiven Abbau darstellen. Das EEG wird in der vorliegenden Studie deshalb so sehr hervorgehoben, weil es in der klinischen Diagnostik ein kostengünstiges, schnelles und nicht-invasives Instrument darstellt. Außerdem dient das MRT auch heute noch im klinische Alltag nur zum Ausschluss anderer Erkrankungen in der Differentialdiagnostik. VBM-Analyse werden zum großen Teil nur für Studienzwecke durchgeführt und sind noch lange nicht Gegenstand der Routinediagnostik.

Es ist deshalb so wichtig kognitive Defizite bei Parkinson Patienten so früh wie möglich zu erkennen, weil sie mit einer reduzierten Lebensqualität für den Patienten (Schrag et al. 2000), einer erhöhten Gefahr für emotionales und soziales Leid für pflegende Angehörige (Aarsland et al. 1999) und, vor allem die Demenz, mit einer Verkürzung der Lebenserwartung (Nussbaum et al. 1998; Willis et al. 2012) einhergehen. Für eine Erhöhung der Lebenserwartung von Parkinson Patienten ist demnach vor allem die frühe, präventive Therapie des Voranschreitens der motorischen Defizite und der Entwicklung einer Demenz bedeutsam (Forsaa et al. 2010; Willis et al. 2012). Aus diesen Gründen ist es wichtig, schon die Anfangsstadien einer Demenz bzw. den kognitiven Abbau frühestmöglich zu bemerken, um eine Therapie einzuleiten, die evtl. die Progression hin zu einer manifesten Demenz hinauszögern kann. Neben einer optimalen medikamentösen Therapie der Parkinson Erkrankung (Emre et al. 2004) können dazu zum Beispiel auch Risikovermeidungsprogramme beitragen, die zu körperlicher Aktivität anregen (Tanaka et al. 2009; Reuter, Engelhardt 2002) oder das regelmäßige und intensive Training kognitiver Funktionen (Sammer et al. 2006) fördern. Speziell körperliche Bewegung wie z.B. das Nordic Walking kann dabei Schmerzen reduzieren und die gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbessern (Reuter et al. 2011). Auch die Eingrenzung und

Erfassung von Risikofaktoren, v.a. vasukären Faktoren, wie der arterielle Hypertonie und des Diabetes mellitus (Knopman et al. 2001; Cheng et al. 2012) sowie Lipidstoffwechselstörungen und deren aktive Therapie und optimale Einstellung sind ein weiterer wichtiger Baustein (Wolozin et al. 2007; Nash und Fillit 2006).

4.3 Limitation der Studie und Ausblick

Limitationen der vorliegenden Studie sind zum einen, dass die Probandengruppe relativ klein war. Eventuell wären einigen Ergebnisse, vor allem in der EEG-Analyse, signifikant geworden, wenn die Anzahl der Probanden größer gewesen wäre. Zum anderen waren die Personen, die in die jeweiligen Studiendesigns aufgenommen wurden, teilweise unterschiedlich. Somit sind die Ergebnisse der Studien untereinander nicht direkt vergleichbar, da sie sich aus leicht unterschiedlichen Probandenkollektiven ergeben. Außerdem fehlten zu machen Zeitpunkten Messwerte, die in der retrospektiven Analyse nicht mehr auffindig gemacht werden konnten. Dies spricht vor allem für die Analyse der neuropsychologischen Daten.

Als Ausblick soll diese Studie vor allem dazu anregen, EEG-Veränderungen noch mehr mit neuropsychologischen Tests in Verbindung zu setzen. Vor allem die multiple Regressionsanalyse stellt ein geeignetes statistisches Verfahren für diese Fragestellung dar.

Das EEG stellt immer noch ein wichtiges diagnostisches Instrument bei vielen verschiedenen Erkrankungen dar und sollte auch bei Parkinson Patienten nicht aus der Diagnostik verdrängt werden. Dazu sollen die in der vorliegenden Studie gezeigten Ergebnisse außerdem einen Beitrag leisten.

5 Zusammenfassung

Kognitive Defizite treten bei bis zu 44% der Parkinson Patienten und meist schon früh im Krankheitsverlauf auf. Da ein Progress hin zu einer manifesten Demenz durchaus häufig beobachtet werden kann, erscheint es besonders wichtig, frühe Indizien für den kognitiven Abbau möglichst im Anfangsstadium zu erfassen um möglichst schnell präventive Maßnahmen ergreifen zu können. In der vorliegenden Studie wurden drei diagnostische Methoden (neuropsychologische Test, EEG und MRT) ausgewertet und es wurde untersucht, ob die Ergebnisse dieser Methoden korrelieren mit dem Ziel einen prädiktiven EEG-Marker zu finden, der Aussagen über strukturelle Gehirndaten und / oder den kognitiven Abbau bei Parkinson Patienten liefert.

Untersucht wurden 45 Parkinson Patienten ohne Demenz mit leichten kognitiven Defiziten und 25 gesunde Kontrollpersonen. Die über einen Zeitraum von 3 Jahren an drei Messzeitpunkten erhobenen EEG-Daten wurden mittels Varianzanalyse im Längsschnitt untersucht. Die Analyse zeigte eine Verlangsamung der Frequenz der Patienten-EEGs im Vergleich zu den gesunden Kontrollen vor allem über eine geringere Beta-Power sowie über eine Abnahme der Frequenz des Alpha-Peaks und eine abnehmende Alpha-Power im Verlauf bei den Patienten. Die mit den strukturellen MRT-Daten als abhängiger Variablen und dem Alter, den Ergebnissen neuropsychologischer Tests und ausgewählter EEG-Daten als Regressoren durchgeführte multiple Regressionsanalyse konnte eine positive Korrelation zwischen der Beta1-Power und dem Volumen des MFG auf der rechten Seite bei den Patienten zeigen. Da dies in Zusammenschau mit den Ergebnissen der EEG-Analyse auf einen Volumenverlust in diesem Areal hindeutet und der frontale Kortex maßgeblich an der Umsetzung kognitiver Funktionen beteiligt ist, scheint es somit möglich, dass die Abnahme der Beta1-Power einen frühen Marker für den strukturellen Volumenverlust und somit für den kognitiven Abbau darstellt.

Die vorliegende Studie konnte somit einen Zusammenhang zwischen EEG-Parametern und strukturellen MRT-Daten herstellen.

6 Summary

Cognitive dysfunctions may occur in up to 44% of patients with Parkinson's disease and often proceed to dementia in advanced stages of the disease. Therefore, it seems very important to detect early markers of cognitive decline in order to take quick preventive measures. The present study assess the value of three diagnostic methods (neuropsychological tests, EEG and MRI) and the correlation of the different test results. The goal of the current study is to find a predictive EEG marker for structural brain volume changes and/or cognitive decline.

45 patients with Parkinson's disease (PD) with mild cognitive deficits without fulfilling the criteria for dementia and 25 healthy control persons were examined. Clinical tests, EEG and MRI were conducted at three time points (baseline, 9 months, 18 months).

The statistical analyses showed a slowing of the EEG in Parkinsonian patients compared to healthy controls. The beta power was significantly decreased in PD-patients. The frequency of the dominant alpha peak was shifted towards lower frequencies and the alpha power decreased over the course of the study in the PD-group.

The multiple regression analysis with the structural MRI data as the dependent variable and the age, the results of the PASAT test and the Number Connecting Test and some selected EEG parameters as independent variables revealed a positive correlation between the beta1power and the volume of the middle frontal gyrus (MFG) on the right side in the PD-group indicating a volume loss in this area. Since the frontal cortex is significantly involved in the implementation of executive functions, the decrease of the beta1 power might be an early marker for structural volume loss and cognitive decline.

Thus, the present study showed a significant correlation between EEG and structural MRI data.

7 Abkürzungsverzeichnis

10-20-System	internationales System zur Anordnung von EEG-Elektroden
A1	aurikuläre Elektrode rechts
A2	aurikuläre Elektrode links
Aauf	Augen geöffnet
abh. Variable	abhängige Variable
AKT	Alters-Konzentrations-Test
Azu	Augen geschlossen
bds.	Beidseits
BA	Brodmann Areal
COMT-Hemmer	Catechol-O-Methyl-Transferase-Hemmstoff
CSF	Cerebrospinal Fluid
EEG	Elektroenzephalogramm
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potential
FFT	Fast Fourier Transformation
GNL	Gesichter-Namen-Lerntest
HV	Hyperventilation
H&Y	Hoehn und Yahr Score
IPSP	inhibitorisches postsynaptisches Potential
L-Dopa	Levodopamin
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase _B -Hemmstoff
MFG	Middle frontal Gyrus (engl.); Gyrus frontalis medius (lat.)
MMST	Mini Mental Status Test
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat (Glutamat) Rezeptor
NP	neuropsychologische Tests
PASAT	Progressiver auditiver serieller Additionstest
PDD	Parkinson Disease with Demenz
Pat	Patienten
Kon	Kontrollpersonen
MCI	Mild Cognitive Impairment
PSP	Postsynaptisches Potential
qEEG	quantitative EEG-Analyse
ROI	Region of Interest
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPM	Statistical Parametric Map
t0	erster Messzeitpunkt
t1	zweiter Messzeitpunkt
t2	dritter Messzeitpunkt
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
VMB	voxelbasierte Morphometrie
ZVT	Zahlenverbindungstest
ZVT_fehler	Die beim Lösen des ZVT gemachten Fehler
ZVT_sec	Die zum Lösen des ZVT benötigte Zeit

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ZVT	37
Abbildung 2: PASAT.....	38
Abbildung 3: Mittelwerte des MMST im Zeitverlauf über alle drei Messzeitpunkte.....	49
Abbildung 4: Boxplots t0 ZVT_sec.....	50
Abbildung 5: Boxplots t1 ZVT_sec.....	51
Abbildung 6: Boxplots t2 ZVT_sec.....	51
Abbildung 7: Mittelwerte des ZVT_sec im Zeitverlauf über alle drei Messzeitpunkte.....	52
Abbildung 8: Mittelwerte des PASAT1 im Zeitverlauf über alle drei Messzeitpunkte.....	54
Abbildung 9: Mittelwerte der Frequenz des Alpha Peaks im Zeitverlauf gemittelt über alle drei Elektroden.....	57
Abbildung 10: Mittelwerte der Frequenz des Alpha Peaks im Zeitverlauf an Elektrode Pz	58
Abbildung 11: Mittelwerte der Frequenz des Alpha Peaks im Zeitverlauf an Elektrode Pz korrigiert um den Messzeitpunkt t0.....	59
Abbildung 12: Mittelwerte der Alpha-Power bei geschlossenen Augen im Zeitverlauf gemittelt über alle drei Elektroden.....	61
Abbildung 13: Mittelwerte Alpha-Power bei geschlossenen Augen im Zeitverlauf an Elektrode Fz.....	62
Abbildung 14: Mittelwerte der Beta1-Power bei geschlossenen Augen im Zeitverlauf gemittelt über alle drei Elektroden.....	63
Abbildung 15: Mittelwerte der Beta1-Power bei geschlossenen Augen im Zeitverlauf an Elektrode Pz	64
Abbildung 16: Mittelwerte der Beta2 Power bei geschlossenen Augen im Zeitverlauf gemittelt über alle drei Elektroden.....	65
Abbildung 17: Mittelwerte der Beta2 Power bei geschlossenen Augen im Zeitverlauf an Elektrode Fz.....	66
Abbildung 18: Mittelwerte der Beta2-Power bei geschlossenen Augen im Zeitverlauf an Elektrode Pz	67

Abbildung 19: Mittelwerte der Theta-Power bei geschlossenen Augen im Zeitverlauf gemittelt über alle drei Elektroden.....	68
Abbildung 20: Mittelwerte der Beta2 Power bei geöffneten Augen im Zeitverlauf gemittelt über alle drei Elektroden.....	70
Abbildung 21: Mittelwerte der Beta2 Power bei geöffneten Augen im Zeitverlauf an Elektrode Pz	71
Abbildung 22: Mittelwerte der Delta-Power bei geöffneten Augen im Zeitverlauf gemittelt über alle drei Elektroden.....	73
Abbildung 23: Mittelwert der Delta-Power bei geöffneten Augen im Zeitverlauf an Elektrode Cz	74
Abbildung 24: Mittelwerte der Beta1-Power bei 2min-Hyperventilation im Zeitverlauf gemittelt über alle drei Elektroden.....	76
Abbildung 25: Mittelwerte der Beta1-Power bei 2min-Hyperventilation im Zeitverlauf an Elektrode Cz	76
Abbildung 26: Mittelwerte der Beta1-Power bei 2min-Hyperventilation im Zeitverlauf an Elektrode Pz	77
Abbildung 27: F-Test: Gesamtes Modell.....	81
Abbildung 28: t-Test: Beta1-Power positive Korrelation	82
Abbildung 29: Hauptfaktorenanalyse: Scree-Plot der Eigenwerte	84

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr	4
Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung H&Y für die Patienten der Längsschnittstudie NP.....	31
Tabelle 3: Deskriptive Statistik UPDRS für die Patienten der Längsschnittstudie NP	31
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung H&Y für die Patienten der Längsschnittstudie EEG	31
Tabelle 5: Deskriptive Statistik UPDRS für die Patienten der Längsschnittstudie EEG....	31
Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung H&Y-Scores für die Patienten der Querschnittstudie MRT.....	32
Tabelle 7: Deskriptive Statistik UPDRS für die Patienten der Querschnittstudie MRT	32
Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung H&Y-Scores für die Patienten der Querschnittstudie EEG mit NP.....	32
Tabelle 9: Deskriptive Statistik UPDRS für die Patienten der Querschnittstudie EEG mit NP.....	32
Tabelle 10: Frequenzbänder und Frequenzbereiche.....	43
Tabelle 11: Innersubjektfaktoren.....	44
Tabelle 12: Altersverteilung	48
Tabelle 13: Deskriptive Statistik des MMST	49
Tabelle 14: Deskriptive Statistik für ZVT_sec.....	50
Tabelle 15: Deskriptive Statistik für ZVT_fehler	53
Tabelle 16: Deskriptive Statistik des PASAT1	53
Tabelle 17: Zusammenfassung: Ergebnisse der neuropsychologischen Tests.....	55
Tabelle 18: Tests der Innersubjekteffekte der Alpha Peak Werte	56
Tabelle 19: Test der Innersubjektkontraste der Alpha Peak Werte.....	56
Tabelle 20: Tests der Innersubjekteffekte der Alpha Peak Werte an Elektrode Pz.....	57
Tabelle 21: Tests der Innersubjektkontraste der Alpha Peak Werte an Elektrode Pz.....	58
Tabelle 22: Test der Innersubjekteffekte des Alpha Peak an Elektrode Pz korrigiert um t0	59
Tabelle 23: Test der Innersubjektkontraste des Alpha Peak an Elektrode Pz korrigiert um t0	59
Tabelle 24: Test der Zwischensubjekteffekte des Alpha Peaks an Elektrode Pz korrigiert um t0	59

Tabelle 25: Tests der Innersubjekteffekte der Alpha-Power bei geschlossenen Augen .. 60

Tabelle 26: Tests der Innersubjektkontraste der Alpha-Power bei geschlossenen Augen
..... 60

Tabelle 27: Tests der Innersubjekteffekte der Alpha-Power bei geschlossenen Augen an
Elektrode Fz 61

Tabelle 28: Tests der Innersubjektkontraste der Alpha-Power bei geschlossenen Augen
an Elektrode Fz 61

Tabelle 29: Tests der Zwischensubjekteffekte der Beta1-Power bei geschlossenen Augen
..... 62

Tabelle 30: Tests der Zwischensubjekteffekte der Beta1-Power bei geschlossenen Augen
an Elektrode Pz..... 63

Tabelle 31: Tests der Innersubjekteffekte der Beta2-Power bei geschlossenen Augen .. 64

Tabelle 32: Tests der Innersubjektkontraste der Beta2-Power bei geschlossenen Augen
..... 65

Tabelle 33: Tests der Innersubjekteffekte der Beta2-Power bei geschlossenen Augen an
Elektrode Fz 65

Tabelle 34: Tests der Innersubjektkontraste der Beta2-Power bei geschlossenen Augen
an Elektrode Fz 66

Tabelle 35: Tests der Zwischensubjekteffekte der Beta2-Power bei geschlossenen Augen
an Elektrode Pz..... 66

Tabelle 36: Test der Zwischensubjekteffekte der Theta-Power bei geschlossenen Augen
..... 68

Tabelle 37: Tests der Innersubjekteffekte der Beta2-Power bei geöffneten Augen 69

Tabelle 38: Tests der Innersubjektkontraste der Beta2-Power bei geöffneten Augen..... 70

Tabelle 39: Tests der Innersubjekteffekte der Beta2-Power bei geöffneten Augen an
Elektrode Pz 70

Tabelle 40: Tests der Innersubjektkontraste der Beta2-Power bei geöffneten Augen an
Elektrode Pz 71

Tabelle 41: Tests der Zwischensubjekteffekte der Beta2-Power bei geöffneten Augen an
Elektrode Pz 71

Tabelle 42: Tests der Innersubjekteffekte der Delta-Power bei geöffneten Augen 72

Tabelle 43: Tests der Innersubjektkontraste der Delta-Power bei geöffneten Augen..... 72

Tabelle 44: Tests der Innersubjekteffekte der Delta-Power bei geöffneten Augen an Elektrode Cz 73

Tabelle 45: Tests der Innersubjektkontraste der Delta-Power bei geöffneten Augen an Elektrode Cz 73

Tabelle 46: Test der Zwischensubjekteffekte der Beta1-Power bei 2min-Hyperventilation 75

Tabelle 47: Korrelationsanalyse der EEG-Daten, des Alters und der Ergebnisse der neuropsychologischen Tests (gekürzte Fassung) 78

Tabelle 48: Kontraste der 2nd Level Analyse..... 80

Tabelle 49: Ergebnisse der F-Tests der Querschnittstudie der MRT-Daten..... 81

Tabelle 50: Zusammenfassung der Ergebnisse der t-Tests der Querschnittstudie der MRT-Daten..... 82

Tabelle 51: Ergebnisse der ROI-Analyse für die Kontraste ‚Alter negative Korrelation‘, ‚ZVT negative Korrelation‘, ‚Alpha-Power negative Korrelation‘, ‚Theta-Power positive Korrelation‘, ‚Beta1-Power positive Korrelation‘ 83

Tabelle 52: Hauptfaktorenanalyse EEG-Daten: Faktorladungen..... 85

Tabelle 53: Modellzusammenfassung, abh. Variable Faktor1..... 85

Tabelle 54: Signifikanz des Modells, abh. Variable Faktor1..... 85

Tabelle 55: Koeffizienten, Zusammenfassung für abh. Variable Faktor1 86

Tabelle 56: Modellzusammenfassung, abh. Variable Faktor2..... 86

Tabelle 57: Signifikanz des Modells, abh. Variable Faktor2..... 86

Tabelle 58: Koeffizienten, Zusammenfassung für abh. Variable Faktor2 87

Tabelle 59: Modellzusammenfassung, abh. Variable Faktor3..... 87

Tabelle 60: Signifikanz des Modells, abh. Variable Faktor3..... 87

Tabelle 61: Koeffizienten, Zusammenfassung für abh. Variable Faktor3 88

10 Literaturverzeichnis

- Aarsland, D.; Andersen, K.; Larsen, J. P.; Lolk, A.; Nielsen, H.; Kragh-Sørensen, P. (2001): Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. In: *Neurology*, Jg. 56, H. 6, S. 730–736.
- Aarsland, D.; Larsen, J. P.; Karlsen, K.; Lim, N. G.; Tandberg, E. (1999): Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. In: *International journal of geriatric psychiatry*, Jg. 14, H. 10, S. 866–874.
- Aarsland, D.; Andersen, K.; Larsen, J. P.; Lolk, A.; Kragh-Sørensen, P. (2003): Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. In: *Archives of neurology*, Jg. 60, H. 3, S. 387–392.
- Aarsland, D.; Kurz, M. W. (2010): The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. In: *Journal of the neurological sciences*, Jg. 289, H. 1-2, S. 18–22.
- Aarsland, D.; Marsh, L.; Schrag, A. (2009): Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, Jg. 24, H. 15, S. 2175–2186.
- Aarsland, D.; Zuccai, J.; Brayne, C. (2005): A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, Jg. 20, H. 10, S. 1255–1263.
- Adler, C. H. (2005): Nonmotor complications in Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, Jg. 20 Suppl. 11, S. S23-9.

- Ancelin, M. L.; Artero, S.; Portet, F.; Dupuy, A.-M.; Touchon, J.; Ritchie, K. (2006): Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. In: *BMJ (Clinical research ed.)*, Jg. 332, H. 7539, S. 455–459.
- Ashburner, J.; Friston, K. J. (2000): Voxel-based morphometry--the methods. In: *NeuroImage*, Jg. 11, H. 6 Pt 1, S. 805–821.
- Banoczi, W. (2005): How some drugs affect the electroencephalogram (EEG). In: *American journal of electroneurodiagnostic technology*, Jg. 45, H. 2, S. 118–129.
- Basar, E. (1980): EEG-Brain Dynamics. Relations between EEG and brain evoked potentials. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Pr.
- Berg, E. A. (1948): A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. In: *J Gen Psychol* 39, S. 15–22.
- Berr, C.; Wancata, J.; Ritchie, K. (2005): Prevalence of dementia in the elderly in Europe. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, Jg. 15, H. 4, S. 463–471.
- Beyer, M. K.; Janvin, C. C.; Larsen, J. P.; Aarsland, D. (2007): A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, Jg. 78, H. 3, S. 254–259.
- Bosboom, J. L. W.; Stoffers, D.; Wolters, E. Ch. (2004): Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. In: *Journal of neural transmission*, Jg. 111, H. 10-11, S. 1303–1315.
- Bouchard, T. P.; Malykhin, N.; Martin, W.; Hanstock, C.; Emery, D. J.; Fisher, N. J.; Camicioli, R. M. (2008): Age and dementia-associated atrophy predominates in the hippocampal head and amygdala in Parkinson's disease. In: *Neurobiology of aging*, Jg. 29, H. 7, S. 1027–1039.

- Braak, H.; Del Tredici, K.; Bratzke, H.; Hamm-Clement, J.; Sandmann-Keil, D.; Rüb, U. (2002): Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). In: *Journal of neurology*, Jg. 249 Suppl. 3, S. III/1-5.
- Braak, H.; Del Tredici, K.; Rüb, U.; Vos, R. A. I. de; Jansen Steur, E. N. H.; Braak, E. (2003): Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. In: *Neurobiology of aging*, Jg. 24, H. 2, S. 197–211.
- Brenner, R. P.; Ulrich, R. F.; Spiker, D. G.; Scwabassi, R. J.; Reynolds, C. F.; Marin, R. S.; Boller, F. (1986): Computerized EEG spectral analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, Jg. 64, H. 6, S. 483–492.
- Burton, E. J.; McKeith, I. G.; Burn, D. J.; Williams, E. D.; O'Brien, J. T. (2004): Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. In: *Brain : a journal of neurology*, Jg. 127, H. Pt 4, S. 791–800.
- Campanhausen, S. von; Bornschein, B.; Wick, R.; Bötzel, K.; Sampaio, C.; Poewe, W. et al. (2005): Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, Jg. 15, H. 4, S. 473–490.
- Caviness, J. N.; Driver-Dunckley, E.; Connor, D. J.; Sabbagh, M. N.; Hentz, J. G.; Noble, B. et al. (2007): Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, Jg. 22, H. 9, S. 1272–1277.
- Cheng, G.; Huang, C.; Deng, H.; Wang, H. (2012): Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. In: *Internal medicine journal*.
- Deetjen, P.; Alzheimer, C.; Deetjen-Speckmann-Hescheler (2005): *Physiologie*. 4., vollst. überarb. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer.

- Diener, H.-C.; Putzki, N.; Ackermann, H. (Hg.) (2008): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 237 Tabellen. 4., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Dubois, B.; Burn, D.; Goetz, C.; Aarsland, D.; Brown, R. G.; Broe, G. A. et al. (2007): Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, Jg. 22, H. 16, S. 2314–2324.
- Duffy, F. H.; Albert, M. S.; McAnulty, G.; Garvey, A. J. (1984): Age-related differences in brain electrical activity of healthy subjects. In: *Annals of neurology*, Jg. 16, H. 4, S. 430–438.
- Duffy, F. H.; McAnulty, G. B.; Albert, M. S. (1993): The pattern of age-related differences in electrophysiological activity of healthy males and females. In: *Neurobiology of aging*, Jg. 14, H. 1, S. 73–84.
- Dujardin, K.; Denève, C.; Ronval, M.; Krystkowiak, P.; Humez, C.; Destée, A.; Defebvre, L. (2007): Is the paced auditory serial addition test (PASAT) a valid means of assessing executive function in Parkinson's disease? In: *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, Jg. 43, H. 5, S. 601–606.
- Dujardin, K.; Laurent, B. (2003): Dysfunction of the human memory systems: role of the dopaminergic transmission. In: *Current opinion in neurology*, Jg. 16 Suppl. 2, S. S11-6.
- Ehrt, U.; Broich, K.; Larsen, J. P.; Ballard, C.; Aarsland, D. (2010): Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, Jg. 81, H. 2, S. 160–165.
- Emre, M. (2003): Dementia associated with Parkinson's disease. In: *Lancet neurology*, Jg. 2, H. 4, S. 229–237.

- Emre, M.; Aarsland, D.; Albanese, A.; Byrne, E. J.; Deuschl, G.; Deyn, P. P. de et al. (2004): Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. In: *The New England journal of medicine*, Jg. 351, H. 24, S. 2509–2518.
- Folstein, M. F.; Folstein, S. E.; McHugh, P. R. (1975): "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. In: *Journal of psychiatric research*, Jg. 12, H. 3, S. 189–198.
- Forsaa, E. B.; Larsen, J. P.; Wentzel-Larsen, T.; Alves, G. (2010): What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. In: *Neurology* 75 (14), S. 1270–1276.
- Fuster, J. M. (2000): Executive frontal functions. In: *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, Jg. 133, H. 1, S. 66–70.
- Gallinat, J.; Hegerl, U. (1998): Elektroenzephalographie. In: Hegerl, Ulrich (Hg.): *Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie. EEG, EKP, Schlafpolygraphie, Motorik, autonome Funktionen*. Wien u.a: Springer, S. 7–94.
- Giaquinto, S.; Nolfi, G. (1986): The EEG in the normal elderly: a contribution to the interpretation of aging and dementia. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, Jg. 63, H. 6, S. 540–546.
- Gatter G. (1990): *Alters-Konzentrationstest*. Göttingen: Hogrefe.
- Gelb, D. J.; Oliver, E.; Gilman, S. (1999): Diagnostic criteria for Parkinson disease. In: *Archives of neurology*, Jg. 56, H. 1, S. 33–39.
- Good, C. D.; Johnsrude, I. S.; Ashburner, J.; Henson, R. N.; Friston, K. J.; Frackowiak, R. S. (2001): A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. In: *NeuroImage*, Jg. 14, H. 1 Pt 1, S. 21–36.
- Gronwall D.M.A. (1977): Paced Auditory Serial-Addition Task: a measure of recovery from concussion. In: *Perceptual and Motor Skills*, H. 44, S. 367–373.

- Hoops, S.; Nazem, S.; Siderowf, A. D.; Duda, J. E.; Xie, S. X.; Stern, M. B.; Weintraub, D. (2009): Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. In: *Neurology*, Jg. 73, H. 21, S. 1738–1745.
- Hughes, A. J.; Daniel, S. E.; Lees, A. J. (1993): The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. In: *Advances in neurology*, Jg. 60, S. 595–599.
- Ibarretxe-Bilbao, N.; Ramírez-Ruiz, B.; Tolosa, E.; Martí, M. J.; Valldeoriola, F.; Bargalló, N.; Junqué, C. (2008): Hippocampal head atrophy predominance in Parkinson's disease with hallucinations and with dementia. In: *Journal of neurology*, Jg. 255, H. 9, S. 1324–1331.
- Janvin, C. C.; Larsen, J. P.; Aarsland, D.; Hugdahl, K. (2006): Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, Jg. 21, H. 9, S. 1343–1349.
- Junqué, C.; Ramírez-Ruiz, B.; Tolosa, E.; Summerfield, C.; Martí, M.-J.; Pastor, P. et al. (2005): Amygdalar and hippocampal MRI volumetric reductions in Parkinson's disease with dementia. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, Jg. 20, H. 5, S. 540–544.
- Kamei, S.; Morita, A.; Serizawa, K.; Mizutani, T.; Hirayanagi, K. (2010): Quantitative EEG analysis of executive dysfunction in Parkinson disease. In: *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, Jg. 27, H. 3, S. 193–197.
- Karnath, H.-O.; Thier, P.; Karnath-Thier (Hg.) (2006): *Neuropsychologie. 2., aktualisierte und erw. Aufl.* Heidelberg: Springer.
- Klassen, B. T.; Hentz, J. G.; Shill, H. A.; Driver-Dunckley, E.; Evidente, V. G. H.; Sabbagh, M. N. et al. (2011): Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. In: *Neurology* 77 (2), S. 118–124.

- Klimesch, W. (1999): EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. In: *Brain Res. Brain Res. Rev.* 29 (2-3), S. 169–195.
- Knopman, D.; Boland, L. L.; Mosley, T.; Howard, G.; Liao, D.; Szklo, M. et al. (2001): Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. In: *Neurology* 56 (1), S. 42–48.
- Kulisevsky, J.; Pagonabarraga, J.; Pascual-Sedano, B.; García-Sánchez, C.; Gironell, A. (2008): Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, Jg. 23, H. 13, S. 1889–1896.
- Kunze, K.; Altenkirch, H. (1999): *Praxis der Neurologie*. 286 Tabellen. 2., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Lewis, S J. G.; Slabosz, A.; Robbins, T. W.; Barker, R. A.; Owen, A. M. (2005): Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. In: *Neuropsychologia*, Jg. 43, H. 6, S. 823–832.
- Llinás, R.; Urbano, F. J.; Leznik, E.; Ramírez, R. R.; van Marle, H. J. F. (2005): Rhythmic and dysrhythmic thalamocortical dynamics: GABA systems and the edge effect. In: *Trends in neurosciences*, Jg. 28, H. 6, S. 325–333.
- Louis, E. D.; Klatka, L. A.; Liu, Y.; Fahn, S. (1997): Comparison of extrapyramidal features in 31 pathologically confirmed cases of diffuse Lewy body disease and 34 pathologically confirmed cases of Parkinson's disease. In: *Neurology*, Jg. 48, H. 2, S. 376–380.
- Lutzenberger, W. (1985): *Das EEG. Psychophysiologie und Methodik von Spontan-EEG und ereigniskorrelierten Potentialen*. Berlin: Springer.
- Masuhr, K. F.; Neumann, M. (2007): *Neurologie*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme.

- Moazami-Goudarzi, M.; Sarnthein, J.; Michels, L.; Moukhtieva, R.; Jeanmonod, D. (2008): Enhanced frontal low and high frequency power and synchronization in the resting EEG of parkinsonian patients. In: *NeuroImage*, Jg. 41, H. 3, S. 985–997.
- Morgen, K.; Sammer, G.; Weber, L.; Aslan, B.; Müller, C.; Bachmann, G. F. et al. (2011): Structural brain abnormalities in patients with Parkinson disease: a comparative voxel-based analysis using T1-weighted MR imaging and magnetization transfer imaging. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 32 (11), S. 2080–2086.
- Morita, A.; Kamei, S.; Mizutani, T. (2011): Relationship between slowing of the EEG and cognitive impairment in Parkinson disease. In: *J Clin Neurophysiol* 28 (4), S. 384–387.
- Morita, A.; Kamei, S.; Serizawa, K.; Mizutani, T. (2009): The relationship between slowing EEGs and the progression of Parkinson's disease. In: *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, Jg. 26, H. 6, S. 426–429.
- Nagano-Saito, A.; Washimi, Y.; Arahata, Y.; Kachi, T.; Lerch, J. P.; Evans, A. C. et al. (2005): Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. In: *Neurology*, Jg. 64, H. 2, S. 224–229.
- Nash, D. T.; Fillit, H. (2006): Cardiovascular disease risk factors and cognitive impairment. In: *Am. J. Cardiol* 97 (8), S. 1262–1265.
- Neufeld, M. Y. (1992): Periodic triphasic waves in levodopa-induced encephalopathy. In: *Neurology*, Jg. 42, H. 2, S. 444–446.
- Neufeld, M. Y.; Blumen, S.; Aitkin, I.; Parmet, Y.; Korczyn, A. D. (1994): EEG frequency analysis in demented and nondemented parkinsonian patients. In: *Dementia (Basel, Switzerland)*, Jg. 5, H. 1, S. 23–28.
- Neufeld, M. Y.; Inzelberg, R.; Korczyn, A. D. (1988): EEG in demented and non-demented parkinsonian patients. In: *Acta neurologica Scandinavica*, Jg. 78, H. 1, S. 1–5.

- Nussbaum, M.; Treves, T. A.; Inzelberg, R.; Rabey, J. M.; Korczyn, A. D. (1998): Survival in Parkinson's disease: the effect of dementia. In: Parkinsonism & related disorders, Jg. 4, H. 4, S. 179–181.
- Obrist W. D. (1979): Elektroencephalographic changes in normal aging and dementia. In: Hoffmeister, Friedrich; Müller, C. Christian; Krause, Hans Peter (Hg.): Brain function in old age. Evaluation of changes and disorders ; Berlin: Springer, S. 102–111.
- Oswald W, Roth E. (1987): Der Zahlenverbindungstest. 2. erw.Aufl. Göttingen: Hogrefe.
- Owen, A. M. (2004): Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. In: The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry, Jg. 10, H. 6, S. 525–537.
- Padovani, A.; Costanzi, C.; Gilberti, N.; Borroni, B. (2006): Parkinson's disease and dementia. In: Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, Jg. 27 Suppl. 1, S. S40-3.
- Parkinson, J. (1817): An Essay on the Shaking Palsy. London: Whittingham and Rowland.
- Pezard, L.; Jech, R.; Růzicka, E. (2001): Investigation of non-linear properties of multichannel EEG in the early stages of Parkinson's disease. In: Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, Jg. 112, H. 1, S. 38–45.
- Pollock, V. E.; Schneider, L. S.; Lyness, S. A. (1990): EEG amplitudes in healthy, late-middle-aged and elderly adults: normality of the distributions and correlations with age. In: Electroencephalography and clinical neurophysiology, Jg. 75, H. 4, S. 276–288.
- Primavera, A.; Novello, P. (1992): Quantitative electroencephalography in Parkinson's disease, dementia, depression and normal aging. In: Neuropsychobiology, Jg. 25, H. 2, S. 102–105.

- Quinn, N. P.; Husain, F. A. (1986): Parkinson's disease. In: British medical journal (Clinical research ed.), Jg. 293, H. 6543, S. 379–382.
- Ramírez-Ruiz, B.; Martí, M.-J.; Tolosa, E.; Giménez, M.; Bargalló, N.; Valldeoriola, F.; Junqué, C. (2007): Cerebral atrophy in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. In: European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies, Jg. 14, H. 7, S. 750–756.
- Ramírez-Ruiz, B.; Martí, M. J.; Tolosa, E.; Bartrés-Faz, D.; Summerfield, C.; Salgado-Pineda, P. et al. (2005): Longitudinal evaluation of cerebral morphological changes in Parkinson's disease with and without dementia. In: Journal of neurology, Jg. 252, H. 11, S. 1345–1352.
- Reuter, I.; Engelhardt, M. (2002): Exercise training and Parkinson's disease: placebo or essential treatment? In: The Physician and sportsmedicine, Jg. 30, H. 3, S. 43–50.
- Reuter, I.; Mehnert, S.; Leone, P.; Kaps, M.; Oechsner, M.; Engelhardt, M. (2011): Effects of a flexibility and relaxation programme, walking, and nordic walking on Parkinson's disease. In: *J Aging Res* 2011, S. 232473.
- Riedel, O.; Klotsche, J.; Spottke, A.; Deuschl, G.; Förstl, H.; Henn, F. et al. (2008): Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). In: Journal of neurology, Jg. 255, H. 2, S. 255–264.
- Riedel, O.; Klotsche, J.; Spottke, A.; Deuschl, G.; Förstl, H.; Henn, F. et al. (2010): Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. In: Journal of neurology.
- Ringendahl, H.; Werheid, K.; Lelkow, B.; Ellgring, H.; Annecke, R.; Emmans, D. (2000): [Recommendations for standarsized psychological diagnosis in Parkinson patients]. In: Der Nervenarzt, Jg. 71, H. 12, S. 946–954.

- Sammer, G.; Reuter, I.; Hullmann, K.; Kaps, M.; Vaitl, D. (2006): Training of executive functions in Parkinson's disease. In: Journal of the neurological sciences, Jg. 248, H. 1-2, S. 115–119.
- Schrag, A.; Jahanshahi, M.; Quinn, N. (2000): What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? In: Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, Jg. 69, H. 3, S. 308–312.
- Schuri W.; Benz R. (2000): Gesichter-Namen-Lerntest. Frankfurt: Swets and Zeitlinger.
- Serizawa, K.; Kamei, S.; Morita, A.; Hara, M.; Mizutani, T.; Yoshihashi, H. et al. (2008): Comparison of quantitative EEGs between Parkinson disease and age-adjusted normal controls. In: Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society, Jg. 25, H. 6, S. 361–366.
- Sinanović, O.; Kapidžić, A.; Kovacević, L.; Hudić, J.; Smajlović, D. (2005): EEG frequency and cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. In: Medicinski arhiv, Jg. 59, H. 5, S. 286–287.
- Soikkeli, R.; Partanen, J.; Soininen, H.; Pääkkönen, A.; Riekkinen, P. (1991): Slowing of EEG in Parkinson's disease, Jg. 79, H. 3, S. 159–165.
- Song, I.-U.; Kim, J.-S.; Jeong, D.-S.; Song, H.-J.; Lee, K.-S. (2008): Early neuropsychological detection and the characteristics of Parkinson's disease associated with mild dementia. In: Parkinsonism & related disorders, Jg. 14, H. 7, S. 558–562.
- Song, S. K.; Lee, J. E.; Park, H.-J.; Sohn, Y. H.; Lee, J. D.; Lee, P. H. (2011): The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. In: *Mov. Disord* 26 (2), S. 289–296.
- Summerfield, C.; Junqué, C.; Tolosa, E.; Salgado-Pineda, P.; Gómez-Ansón, B.; Martí, M. J. et al. (2005): Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study. In: Archives of neurology, Jg. 62, H. 2, S. 281–285.

- Tanaka, H.; Koenig, T.; Pascual-Marqui, R. D.; Hirata, K.; Kochi, K.; Lehmann, D. (2000): Event-related potential and EEG measures in Parkinson's disease without and with dementia. In: *Dementia and geriatric cognitive disorders*, Jg. 11, H. 1, S. 39–45.
- Tanaka, K.; Quadros, A. C. de; Santos, R. F.; Stella, F.; Gobbi, L. T. B.; Gobbi, S. (2009): Benefits of physical exercise on executive functions in older people with Parkinson's disease. In: *Brain and cognition*, Jg. 69, H. 2, S. 435–441.
- Uekermann, J.; Daum, I.; Bielawski, M.; Muhlack, S.; Peters, S.; Przuntek, H.; Mueller, T. (2004): Differential executive control impairments in early Parkinson's disease. In: *Journal of neural transmission. Supplementum*, H. 68, S. 39–51.
- van der Hiele, K.; Bollen, E. L.; Vein, A. A.; Reijntjes, R. H.; Westendorp, R. G. ; van Buchem, M. A. et al. (2008): EEG markers of future cognitive performance in the elderly. In: *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, Jg. 25, H. 2, S. 83–89.
- van Sweden, B.; Wauquier, A.; Niedermeyer, E. (2000): Normal Aging and Transient Cognitive Disorders in the Elderly. In: Niedermeyer, Ernst; Lopes da Silva, Fernando (Hg.): *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields*. 4. ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, S. 340–348.
- Weintraub, D.; Doshi, J.; Koka, D.; Davatzikos, C.; Siderowf, A. D.; Duda, J. E. et al. (2011): Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease. In: *Arch. Neurol* 68 (12), S. 1562–1568.
- Williams-Gray, C. H.; Foltynie, T.; Lewis, . J. G.; Barker, R. A. (2006): Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: a review of pathophysiology and therapeutic options. In: *CNS drugs*, Jg. 20, H. 6, S. 477–505.
- Willis, A. W.; Schootman, M.; Kung, N.; Evanoff, B. A.; Perlmutter, J. S.; Racette, B. A. (2012): Predictors of Survival in Patients With Parkinson Disease. In: *Archives of neurology*.

Wolozin, B.; Wang, S. W.; Li, N.-C.; Lee, A.; Lee, T. A.; Kazis, L. E. (2007): Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease. In: *BMC Med* 5, S. 20.

Zschocke, S.; Kubicki, S. (1995): *Klinische Elektroenzephalographie*. Berlin: Springer.

11 Anhang

Anhang A: Korrelationsanalyse der EEG-Daten, des Alters und den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests

Anhang B: Design-Matrix Kontrollen

Anhang C: Design-Matrix Patienten

Anhang A: Korrelationsanalyse der EEG-Daten, des Alters und der Ergebnisse der neuropsychologischen Tests

Teil 1

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
A	1	0,280	0,211	-0,165	-0,277	-0,253	-0,262	-0,318	-0,189	-0,223	-0,346	-0,292	-0,244	-0,105	-0,034
B	0,280	1	0,618	-0,490	-0,445	-0,329	-0,433	-0,113	-0,227	-0,134	-0,060	-0,147	-0,111	-0,081	-0,125
C	0,211	0,618	1	-0,322	-0,372	-0,338	-0,303	-0,169	-0,180	-0,138	-0,128	-0,148	-0,160	-0,211	-0,220
D	-0,165	-0,490	-0,322	1	0,791	0,470	0,587	-0,160	-0,048	-0,139	0,250	0,280	0,184	0,164	0,196
E	-0,277	-0,445	-0,372	0,791	1	0,634	0,637	-0,159	-0,050	-0,141	0,345	0,333	0,205	0,292	0,319
F	-0,253	-0,329	-0,338	0,470	0,634	1	0,828	-0,182	-0,114	-0,145	0,235	0,142	0,026	0,187	0,151
G	-0,262	-0,433	-0,303	0,587	0,637	0,828	1	-0,191	-0,131	-0,091	0,205	0,211	0,070	0,075	0,089
H	-0,318	-0,113	-0,169	-0,160	-0,159	-0,182	-0,191	1	0,788	0,790	-0,111	-0,050	0,167	0,020	0,042
I	-0,189	-0,227	-0,180	-0,048	-0,050	-0,114	-0,131	0,788	1	0,798	-0,186	-0,102	0,110	0,012	0,084
J	-0,223	-0,134	-0,138	-0,139	-0,141	-0,145	-0,091	0,790	0,798	1	-0,227	-0,140	0,073	-0,107	-0,097
K	-0,346	-0,060	-0,128	0,250	0,345	0,235	0,205	-0,111	-0,186	-0,227	1	0,883	0,678	0,630	0,483
L	-0,292	-0,147	-0,148	0,280	0,333	0,142	0,211	-0,050	-0,102	-0,140	0,883	1	0,725	0,617	0,622
M	-0,244	-0,111	-0,160	0,184	0,205	0,026	0,070	0,167	0,110	0,073	0,678	0,725	1	0,430	0,463
N	-0,105	-0,081	-0,211	0,164	0,292	0,187	0,075	0,020	0,012	-0,107	0,630	0,617	0,430	1	0,878
O	-0,034	-0,125	-0,220	0,196	0,319	0,151	0,089	0,042	0,084	-0,097	0,483	0,622	0,463	0,878	1
P	-0,045	-0,208	-0,226	0,161	0,176	0,028	0,083	0,117	0,170	0,020	0,381	0,633	0,523	0,709	0,864
Q	-0,138	-0,116	-0,143	0,086	0,204	0,197	0,081	0,118	0,141	0,063	0,432	0,411	0,325	0,853	0,714
R	-0,107	-0,174	-0,125	0,183	0,276	0,162	0,142	0,092	0,260	0,088	0,273	0,413	0,271	0,701	0,776
S	-0,062	-0,152	-0,151	-0,015	-0,067	-0,169	-0,025	0,145	0,186	0,083	0,155	0,354	0,373	0,404	0,487
T	-0,054	0,255	0,007	0,012	0,200	0,259	0,079	-0,331	-0,345	-0,392	0,681	0,436	0,255	0,603	0,355
U	-0,062	0,253	-0,035	0,052	0,240	0,258	0,167	-0,362	-0,379	-0,455	0,635	0,478	0,317	0,537	0,429
V	-0,002	0,197	-0,056	0,102	0,238	0,280	0,188	-0,358	-0,356	-0,465	0,646	0,493	0,439	0,549	0,453
W	-0,029	0,330	0,246	-0,006	0,150	0,125	0,048	-0,325	-0,284	-0,383	0,390	0,326	0,088	0,402	0,351
X	-0,111	0,162	-0,032	0,051	0,208	0,081	0,103	-0,116	-0,121	-0,179	0,217	0,317	0,077	0,302	0,447
Y	-0,043	0,116	-0,097	0,126	0,234	0,256	0,215	-0,218	-0,193	-0,356	0,325	0,327	0,274	0,395	0,474
Z	0,078	0,115	-0,086	0,103	0,217	0,155	0,039	-0,348	-0,335	-0,431	0,647	0,501	0,320	0,651	0,505
AA	0,135	0,027	-0,126	0,183	0,260	0,104	0,029	-0,317	-0,261	-0,431	0,569	0,610	0,345	0,702	0,747
AB	0,189	0,001	-0,096	0,139	0,174	-0,037	-0,028	-0,295	-0,256	-0,385	0,464	0,462	0,411	0,486	0,526
AC	0,050	0,015	-0,201	0,118	0,237	0,092	-0,021	-0,147	-0,105	-0,296	0,453	0,444	0,251	0,857	0,801
AD	0,146	-0,030	-0,183	0,156	0,260	0,080	-0,009	-0,139	-0,048	-0,286	0,264	0,380	0,208	0,660	0,831
AE	0,113	-0,115	-0,171	0,190	0,185	0,066	0,047	-0,150	-0,032	-0,262	0,188	0,358	0,201	0,496	0,686
AF	-0,107	-0,085	-0,136	0,115	0,240	0,167	0,074	0,009	0,112	-0,060	0,368	0,354	0,237	0,818	0,731
AG	-0,043	-0,140	-0,119	0,190	0,289	0,152	0,131	-0,012	0,238	0,013	0,201	0,347	0,161	0,632	0,739
AH	0,057	-0,081	-0,201	0,014	0,071	-0,088	-0,039	0,088	0,221	-0,008	0,074	0,264	0,207	0,532	0,725
AI	0,079	0,240	-0,011	-0,006	0,136	0,194	0,017	-0,333	-0,314	-0,369	0,523	0,314	0,182	0,584	0,330
AJ	0,112	0,206	-0,016	0,078	0,192	0,244	0,115	-0,404	-0,384	-0,467	0,492	0,334	0,218	0,538	0,371
AK	0,172	0,121	-0,059	0,089	0,136	0,207	0,142	-0,398	-0,370	-0,448	0,444	0,310	0,290	0,458	0,333
AL	0,005	0,108	-0,040	0,107	0,263	0,254	0,065	-0,266	-0,182	-0,375	0,393	0,308	0,092	0,589	0,519
AM	0,014	0,106	-0,039	0,028	0,174	0,110	0,007	-0,128	-0,083	-0,223	0,279	0,312	0,167	0,507	0,550
AN	0,022	-0,057	-0,189	0,062	0,151	0,114	0,108	-0,160	-0,116	-0,286	0,192	0,240	0,276	0,476	0,557
AO	-0,271	-0,093	-0,139	0,235	0,381	0,209	0,200	-0,139	-0,213	-0,298	0,915	0,762	0,563	0,512	0,385
AP	-0,133	-0,130	-0,168	0,234	0,351	0,075	0,147	-0,058	-0,123	-0,191	0,777	0,860	0,613	0,522	0,504
AQ	-0,052	-0,185	-0,145	0,193	0,239	-0,006	0,053	0,118	0,052	-0,028	0,518	0,554	0,797	0,381	0,448
AR	-0,042	-0,055	-0,239	0,124	0,215	0,118	0,069	-0,067	-0,061	-0,190	0,609	0,630	0,396	0,910	0,831
AS	0,080	-0,143	-0,256	0,146	0,225	0,032	0,035	-0,016	0,046	-0,165	0,395	0,563	0,380	0,760	0,903
AT	-0,007	-0,204	-0,230	0,116	0,100	-0,051	0,051	0,107	0,165	-0,022	0,305	0,540	0,480	0,608	0,770
AU	-0,124	-0,076	-0,138	0,074	0,188	0,133	0,097	0,063	0,126	0,021	0,448	0,464	0,378	0,829	0,735
AV	-0,082	-0,154	-0,138	0,155	0,244	0,110	0,154	0,045	0,237	0,064	0,308	0,485	0,321	0,696	0,788
AW	-0,113	-0,115	-0,169	-0,042	-0,048	-0,158	0,003	0,178	0,235	0,095	0,177	0,361	0,425	0,438	0,535
AX	-0,009	0,243	-0,008	0,010	0,187	0,243	0,067	-0,338	-0,350	-0,393	0,657	0,413	0,268	0,581	0,329
AY	0,009	0,257	-0,024	0,055	0,234	0,241	0,143	-0,365	-0,414	-0,432	0,641	0,450	0,368	0,520	0,349
AZ	0,024	0,068	-0,057	0,108	0,231	0,193	0,186	-0,101	-0,111	-0,211	0,497	0,423	0,641	0,469	0,461
BA	-0,095	0,097	-0,115	0,153	0,299	0,394	0,314	-0,321	-0,370	-0,396	0,612	0,571	0,269	0,472	0,417
BB	0,033	0,183	-0,152	0,002	0,128	0,148	0,172	-0,208	-0,319	-0,295	0,368	0,372	0,259	0,337	0,354
BC	-0,114	-0,070	-0,082	0,032	0,132	0,108	0,150	0,232	0,206	0,130	0,184	0,191	0,537	0,209	0,290

Teil 2

	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE
A	-0,045	-0,138	-0,107	-0,062	-0,054	-0,062	-0,002	-0,029	-0,111	-0,043	0,078	0,135	0,189	0,050	0,146	0,113
B	-0,208	-0,116	-0,174	-0,152	0,255	0,253	0,197	0,330	0,162	0,116	0,115	0,027	0,001	0,015	-0,030	-0,115
C	-0,226	-0,143	-0,125	-0,151	0,007	-0,035	-0,056	0,246	-0,032	-0,097	-0,086	-0,126	-0,096	-0,201	-0,183	-0,171
D	0,161	0,086	0,183	-0,015	0,012	0,052	0,102	-0,006	0,051	0,126	0,103	0,183	0,139	0,118	0,156	0,190
E	0,176	0,204	0,276	-0,067	0,200	0,240	0,238	0,150	0,208	0,234	0,217	0,260	0,174	0,237	0,260	0,185
F	0,028	0,197	0,162	-0,169	0,259	0,258	0,280	0,125	0,081	0,256	0,155	0,104	-0,037	0,092	0,080	0,066
G	0,083	0,081	0,142	-0,025	0,079	0,167	0,188	0,048	0,103	0,215	0,039	0,029	-0,028	-0,021	-0,009	0,047
H	0,117	0,118	0,092	0,145	-0,331	-0,362	-0,358	-0,325	-0,116	-0,218	-0,348	-0,317	-0,295	-0,147	-0,139	-0,150
I	0,170	0,141	0,260	0,186	-0,345	-0,379	-0,356	-0,284	-0,121	-0,193	-0,335	-0,261	-0,256	-0,105	-0,048	-0,032
J	0,020	0,063	0,088	0,083	-0,392	-0,455	-0,465	-0,383	-0,179	-0,356	-0,431	-0,431	-0,385	-0,296	-0,286	-0,262
K	0,381	0,432	0,273	0,155	0,681	0,635	0,646	0,390	0,217	0,325	0,647	0,569	0,464	0,453	0,264	0,188
L	0,633	0,411	0,413	0,354	0,436	0,478	0,493	0,326	0,317	0,327	0,501	0,610	0,462	0,444	0,380	0,358
M	0,523	0,325	0,271	0,373	0,255	0,317	0,439	0,088	0,077	0,274	0,320	0,345	0,411	0,251	0,208	0,201
N	0,709	0,853	0,701	0,404	0,603	0,537	0,549	0,402	0,302	0,395	0,651	0,702	0,486	0,857	0,660	0,496
O	0,864	0,714	0,776	0,487	0,355	0,429	0,453	0,351	0,447	0,474	0,505	0,747	0,526	0,801	0,831	0,686
P	1	0,598	0,644	0,746	0,153	0,230	0,301	0,188	0,299	0,404	0,310	0,598	0,401	0,622	0,661	0,729
Q	0,598	1	0,800	0,495	0,429	0,315	0,323	0,272	0,155	0,213	0,448	0,448	0,272	0,674	0,476	0,334
R	0,644	0,800	1	0,444	0,176	0,203	0,194	0,259	0,332	0,248	0,269	0,443	0,262	0,552	0,567	0,425
S	0,746	0,495	0,444	1	-0,024	0,021	0,079	-0,033	0,048	0,187	0,062	0,235	0,125	0,304	0,287	0,390
T	0,153	0,429	0,176	-0,024	1	0,883	0,861	0,631	0,327	0,450	0,885	0,652	0,538	0,608	0,316	0,188
U	0,230	0,315	0,203	0,021	0,883	1	0,962	0,778	0,609	0,735	0,837	0,726	0,648	0,632	0,460	0,306
V	0,301	0,323	0,194	0,079	0,861	0,962	1	0,687	0,487	0,728	0,853	0,734	0,707	0,629	0,459	0,362
W	0,188	0,272	0,259	-0,033	0,631	0,778	0,687	1	0,780	0,756	0,556	0,574	0,407	0,527	0,438	0,318
X	0,299	0,155	0,332	0,048	0,327	0,609	0,487	0,780	1	0,705	0,393	0,566	0,404	0,493	0,576	0,437
Y	0,404	0,213	0,248	0,187	0,450	0,735	0,728	0,756	0,705	1	0,403	0,538	0,381	0,507	0,521	0,483
Z	0,310	0,448	0,269	0,062	0,885	0,837	0,853	0,556	0,393	0,403	1	0,863	0,838	0,772	0,564	0,425
AA	0,598	0,448	0,443	0,235	0,652	0,726	0,734	0,574	0,566	0,538	0,863	1	0,860	0,857	0,833	0,714
AB	0,401	0,272	0,262	0,125	0,538	0,648	0,707	0,407	0,404	0,381	0,838	0,860	1	0,700	0,676	0,574
AC	0,622	0,674	0,552	0,304	0,608	0,632	0,629	0,527	0,493	0,507	0,772	0,857	0,700	1	0,870	0,717
AD	0,661	0,476	0,567	0,287	0,316	0,460	0,459	0,438	0,576	0,521	0,564	0,833	0,676	0,870	1	0,853
AE	0,729	0,334	0,425	0,390	0,188	0,306	0,362	0,318	0,437	0,483	0,425	0,714	0,574	0,717	0,853	1
AF	0,565	0,907	0,786	0,410	0,412	0,395	0,379	0,425	0,375	0,339	0,508	0,562	0,396	0,809	0,661	0,486
AG	0,576	0,696	0,939	0,339	0,169	0,255	0,219	0,384	0,496	0,336	0,308	0,515	0,335	0,620	0,680	0,532
AH	0,800	0,551	0,632	0,747	0,040	0,192	0,203	0,230	0,404	0,433	0,201	0,478	0,319	0,619	0,720	0,728
AI	0,152	0,431	0,171	-0,024	0,946	0,795	0,804	0,537	0,254	0,343	0,904	0,654	0,605	0,649	0,339	0,236
AJ	0,195	0,356	0,182	0,007	0,874	0,906	0,916	0,670	0,420	0,614	0,874	0,718	0,694	0,660	0,431	0,302
AK	0,195	0,288	0,150	0,009	0,771	0,812	0,885	0,501	0,300	0,488	0,868	0,680	0,788	0,592	0,398	0,318
AL	0,406	0,402	0,275	0,091	0,629	0,619	0,620	0,645	0,471	0,572	0,645	0,675	0,478	0,769	0,672	0,703
AM	0,459	0,400	0,385	0,275	0,415	0,524	0,513	0,561	0,584	0,583	0,487	0,596	0,421	0,647	0,633	0,585
AN	0,508	0,357	0,377	0,319	0,288	0,388	0,446	0,378	0,381	0,576	0,370	0,475	0,377	0,582	0,586	0,544
AO	0,268	0,339	0,152	0,096	0,651	0,632	0,625	0,381	0,251	0,302	0,655	0,564	0,508	0,424	0,264	0,152
AP	0,502	0,345	0,249	0,280	0,416	0,441	0,443	0,287	0,296	0,247	0,511	0,592	0,483	0,444	0,369	0,292
AQ	0,426	0,311	0,214	0,301	0,237	0,352	0,451	0,126	0,201	0,234	0,441	0,464	0,616	0,358	0,374	0,257
AR	0,758	0,753	0,550	0,528	0,596	0,596	0,597	0,460	0,425	0,480	0,687	0,759	0,551	0,884	0,704	0,587
AS	0,857	0,589	0,601	0,557	0,315	0,443	0,455	0,378	0,539	0,513	0,528	0,788	0,616	0,817	0,864	0,771
AT	0,932	0,513	0,512	0,796	0,116	0,233	0,307	0,186	0,333	0,432	0,289	0,552	0,405	0,603	0,639	0,719
AU	0,630	0,918	0,754	0,512	0,426	0,423	0,405	0,426	0,384	0,369	0,477	0,512	0,351	0,732	0,557	0,391
AV	0,696	0,745	0,920	0,494	0,214	0,317	0,282	0,415	0,555	0,394	0,327	0,526	0,343	0,608	0,620	0,485
AW	0,740	0,496	0,469	0,929	0,014	0,136	0,175	0,113	0,238	0,345	0,086	0,255	0,162	0,381	0,364	0,422
AX	0,141	0,406	0,142	-0,019	0,986	0,846	0,846	0,545	0,253	0,376	0,888	0,630	0,549	0,577	0,270	0,154
AY	0,180	0,305	0,108	0,026	0,908	0,913	0,926	0,591	0,372	0,542	0,843	0,650	0,616	0,537	0,291	0,159
AZ	0,381	0,294	0,220	0,253	0,555	0,644	0,767	0,338	0,227	0,511	0,564	0,471	0,540	0,393	0,276	0,186
BA	0,278	0,274	0,256	-0,001	0,707	0,800	0,741	0,688	0,597	0,638	0,615	0,612	0,410	0,455	0,353	0,271
BB	0,252	0,145	0,151	0,094	0,483	0,627	0,583	0,447	0,524	0,512	0,445	0,465	0,367	0,347	0,283	0,188
BC	0,298	0,159	0,186	0,294	0,056	0,096	0,207	-0,001	0,000	0,267	-0,036	-0,028	-0,023	0,013	0,012	0,010

Teil 3

	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN	AO	AP	AQ	AR	AS	AT	AU
A	-0,107	-0,043	0,057	0,079	0,112	0,172	0,005	0,014	0,022	-0,271	-0,133	-0,052	-0,042	0,080	-0,007	-0,124
B	-0,085	-0,140	-0,081	0,240	0,206	0,121	0,108	0,106	-0,057	-0,093	-0,130	-0,185	-0,055	-0,143	-0,204	-0,076
C	-0,136	-0,119	-0,201	-0,011	-0,016	-0,059	-0,040	-0,039	-0,189	-0,139	-0,168	-0,145	-0,239	-0,256	-0,230	-0,138
D	0,115	0,190	0,014	-0,006	0,078	0,089	0,107	0,028	0,062	0,235	0,234	0,193	0,124	0,146	0,116	0,074
E	0,240	0,289	0,071	0,136	0,192	0,136	0,263	0,174	0,151	0,381	0,351	0,239	0,215	0,225	0,100	0,188
F	0,167	0,152	-0,088	0,194	0,244	0,207	0,254	0,110	0,114	0,209	0,075	-0,006	0,118	0,032	-0,051	0,133
G	0,074	0,131	-0,039	0,017	0,115	0,142	0,065	0,007	0,108	0,200	0,147	0,053	0,069	0,035	0,051	0,097
H	0,009	-0,012	0,088	-0,333	-0,404	-0,398	-0,266	-0,128	-0,160	-0,139	-0,058	0,118	-0,067	-0,016	0,107	0,063
I	0,112	0,238	0,221	-0,314	-0,384	-0,370	-0,182	-0,083	-0,116	-0,213	-0,123	0,052	-0,061	0,046	0,165	0,126
J	-0,060	0,013	-0,008	-0,369	-0,467	-0,448	-0,375	-0,223	-0,286	-0,298	-0,191	-0,028	-0,190	-0,165	-0,022	0,021
K	0,368	0,201	0,074	0,523	0,492	0,444	0,393	0,279	0,192	0,915	0,777	0,518	0,609	0,395	0,305	0,448
L	0,354	0,347	0,264	0,314	0,334	0,310	0,308	0,312	0,240	0,762	0,860	0,554	0,630	0,563	0,540	0,464
M	0,237	0,161	0,207	0,182	0,218	0,290	0,092	0,167	0,276	0,563	0,613	0,797	0,396	0,380	0,480	0,378
N	0,818	0,632	0,532	0,584	0,538	0,458	0,589	0,507	0,476	0,512	0,522	0,381	0,910	0,760	0,608	0,829
O	0,731	0,739	0,725	0,330	0,371	0,333	0,519	0,550	0,557	0,385	0,504	0,448	0,831	0,903	0,770	0,735
P	0,565	0,576	0,800	0,152	0,195	0,195	0,406	0,459	0,508	0,268	0,502	0,426	0,758	0,857	0,932	0,630
Q	0,907	0,696	0,551	0,431	0,356	0,288	0,402	0,400	0,357	0,339	0,345	0,311	0,753	0,589	0,513	0,918
R	0,786	0,939	0,632	0,171	0,182	0,150	0,275	0,385	0,377	0,152	0,249	0,214	0,550	0,601	0,512	0,754
S	0,410	0,339	0,747	-0,024	0,007	0,009	0,091	0,275	0,319	0,096	0,280	0,301	0,528	0,557	0,796	0,512
T	0,412	0,169	0,040	0,946	0,874	0,771	0,629	0,415	0,288	0,651	0,416	0,237	0,596	0,315	0,116	0,426
U	0,395	0,255	0,192	0,795	0,906	0,812	0,619	0,524	0,388	0,632	0,441	0,352	0,596	0,443	0,233	0,423
V	0,379	0,219	0,203	0,804	0,916	0,885	0,620	0,513	0,446	0,625	0,443	0,451	0,597	0,455	0,307	0,405
W	0,425	0,384	0,230	0,537	0,670	0,501	0,645	0,561	0,378	0,381	0,287	0,126	0,460	0,378	0,186	0,426
X	0,375	0,496	0,404	0,254	0,420	0,300	0,471	0,584	0,381	0,251	0,296	0,201	0,425	0,539	0,333	0,384
Y	0,339	0,336	0,433	0,343	0,614	0,488	0,572	0,583	0,576	0,302	0,247	0,234	0,480	0,513	0,432	0,369
Z	0,508	0,308	0,201	0,904	0,874	0,868	0,645	0,487	0,370	0,655	0,511	0,441	0,687	0,528	0,289	0,477
AA	0,562	0,515	0,478	0,654	0,718	0,680	0,675	0,596	0,475	0,564	0,592	0,464	0,759	0,788	0,552	0,512
AB	0,396	0,335	0,319	0,605	0,694	0,788	0,478	0,421	0,377	0,508	0,483	0,616	0,551	0,616	0,405	0,351
AC	0,809	0,620	0,619	0,649	0,660	0,592	0,769	0,647	0,582	0,424	0,444	0,358	0,884	0,817	0,603	0,732
AD	0,661	0,680	0,720	0,339	0,431	0,398	0,672	0,633	0,586	0,264	0,369	0,374	0,704	0,864	0,639	0,557
AE	0,486	0,532	0,728	0,236	0,302	0,318	0,703	0,585	0,544	0,152	0,292	0,257	0,587	0,771	0,719	0,391
AF	1	0,807	0,652	0,421	0,396	0,324	0,528	0,494	0,421	0,327	0,325	0,327	0,777	0,674	0,545	0,931
AG	0,807	1	0,663	0,172	0,214	0,172	0,373	0,451	0,399	0,122	0,222	0,187	0,538	0,635	0,491	0,736
AH	0,652	0,663	1	0,054	0,128	0,107	0,415	0,506	0,506	0,042	0,194	0,250	0,651	0,792	0,836	0,643
AI	0,421	0,172	0,054	1	0,902	0,847	0,623	0,416	0,310	0,485	0,321	0,208	0,578	0,315	0,118	0,413
AJ	0,396	0,214	0,128	0,902	1	0,929	0,614	0,521	0,407	0,471	0,321	0,282	0,567	0,386	0,174	0,393
AK	0,324	0,172	0,107	0,847	0,929	1	0,514	0,438	0,420	0,420	0,274	0,387	0,496	0,362	0,192	0,328
AL	0,528	0,373	0,415	0,623	0,614	0,514	1	0,754	0,575	0,345	0,263	0,076	0,630	0,526	0,371	0,430
AM	0,494	0,451	0,506	0,416	0,521	0,438	0,754	1	0,699	0,231	0,240	0,181	0,586	0,573	0,438	0,460
AN	0,421	0,399	0,506	0,310	0,407	0,420	0,575	0,699	1	0,096	0,125	0,179	0,516	0,514	0,469	0,429
AO	0,327	0,122	0,042	0,485	0,471	0,420	0,345	0,231	0,096	1	0,843	0,601	0,558	0,406	0,270	0,380
AP	0,325	0,222	0,194	0,321	0,321	0,274	0,263	0,240	0,125	0,843	1	0,662	0,609	0,574	0,497	0,423
AQ	0,327	0,187	0,250	0,208	0,282	0,387	0,076	0,181	0,179	0,601	0,662	1	0,430	0,518	0,493	0,412
AR	0,777	0,538	0,651	0,578	0,567	0,496	0,630	0,586	0,516	0,558	0,609	0,430	1	0,866	0,756	0,829
AS	0,674	0,635	0,792	0,315	0,386	0,362	0,526	0,573	0,514	0,406	0,574	0,518	0,866	1	0,871	0,693
AT	0,545	0,491	0,836	0,118	0,174	0,192	0,371	0,438	0,469	0,270	0,497	0,493	0,756	0,871	1	0,621
AU	0,931	0,736	0,643	0,413	0,393	0,328	0,430	0,460	0,429	0,380	0,423	0,412	0,829	0,693	0,621	1
AV	0,796	0,938	0,703	0,201	0,246	0,205	0,314	0,442	0,405	0,214	0,356	0,316	0,650	0,717	0,629	0,839
AW	0,492	0,421	0,807	-0,002	0,055	0,049	0,158	0,320	0,393	0,129	0,302	0,377	0,590	0,624	0,847	0,628
AX	0,365	0,112	-0,001	0,958	0,868	0,793	0,580	0,398	0,259	0,637	0,419	0,258	0,572	0,290	0,113	0,381
AY	0,286	0,080	0,023	0,858	0,899	0,834	0,490	0,407	0,288	0,638	0,460	0,374	0,534	0,324	0,166	0,321
AZ	0,250	0,120	0,205	0,530	0,618	0,668	0,288	0,310	0,404	0,455	0,373	0,602	0,457	0,380	0,405	0,338
BA	0,268	0,267	0,083	0,579	0,679	0,547	0,500	0,418	0,280	0,559	0,499	0,198	0,483	0,379	0,204	0,316
BB	0,151	0,144	0,132	0,403	0,499	0,426	0,225	0,299	0,219	0,358	0,364	0,245	0,369	0,360	0,251	0,206
BC	0,061	0,047	0,171	-0,003	0,012	0,037	-0,005	0,034	0,352	0,098	0,106	0,332	0,147	0,153	0,331	0,172

Teil 4

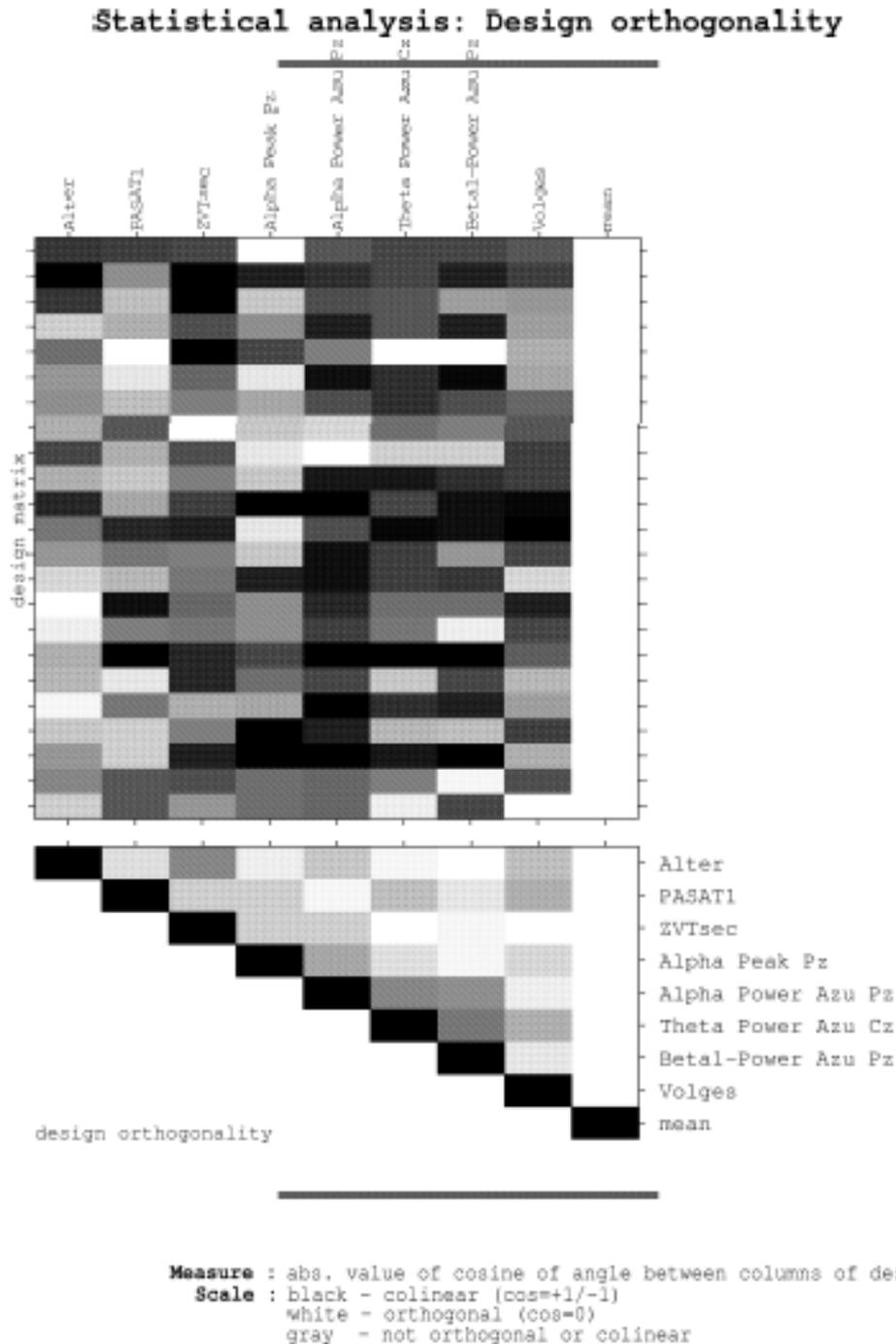
	AV	AW	AX	AY	AZ	BA	BB	BC
A	-0,082	-0,113	-0,009	0,009	0,024	-0,095	0,033	-0,114
B	-0,154	-0,115	0,243	0,257	0,068	0,097	0,183	-0,070
C	-0,138	-0,169	-0,008	-0,024	-0,057	-0,115	-0,152	-0,082
D	0,155	-0,042	0,010	0,055	0,108	0,153	0,002	0,032
E	0,244	-0,048	0,187	0,234	0,231	0,299	0,128	0,132
F	0,110	-0,158	0,243	0,241	0,193	0,394	0,148	0,108
G	0,154	0,003	0,067	0,143	0,186	0,314	0,172	0,150
H	0,045	0,178	-0,338	-0,365	-0,101	-0,321	-0,208	0,232
I	0,237	0,235	-0,350	-0,414	-0,111	-0,370	-0,319	0,206
J	0,064	0,095	-0,393	-0,432	-0,211	-0,396	-0,295	0,130
K	0,308	0,177	0,657	0,641	0,497	0,612	0,368	0,184
L	0,485	0,361	0,413	0,450	0,423	0,571	0,372	0,191
M	0,321	0,425	0,268	0,368	0,641	0,269	0,259	0,537
N	0,696	0,438	0,581	0,520	0,469	0,472	0,337	0,209
O	0,788	0,535	0,329	0,349	0,461	0,417	0,354	0,290
P	0,696	0,740	0,141	0,180	0,381	0,278	0,252	0,298
Q	0,745	0,496	0,406	0,305	0,294	0,274	0,145	0,159
R	0,920	0,469	0,142	0,108	0,220	0,256	0,151	0,186
S	0,494	0,929	-0,019	0,026	0,253	-0,001	0,094	0,294
T	0,214	0,014	0,986	0,908	0,555	0,707	0,483	0,056
U	0,317	0,136	0,846	0,913	0,644	0,800	0,627	0,096
V	0,282	0,175	0,846	0,926	0,767	0,741	0,583	0,207
W	0,415	0,113	0,545	0,591	0,338	0,688	0,447	-0,001
X	0,555	0,238	0,253	0,372	0,227	0,597	0,524	0,000
Y	0,394	0,345	0,376	0,542	0,511	0,638	0,512	0,267
Z	0,327	0,086	0,888	0,843	0,564	0,615	0,445	-0,036
AA	0,526	0,255	0,630	0,650	0,471	0,612	0,465	-0,028
AB	0,343	0,162	0,549	0,616	0,540	0,410	0,367	-0,023
AC	0,608	0,381	0,577	0,537	0,393	0,455	0,347	0,013
AD	0,620	0,364	0,270	0,291	0,276	0,353	0,283	0,012
AE	0,485	0,422	0,154	0,159	0,186	0,271	0,188	0,010
AF	0,796	0,492	0,365	0,286	0,250	0,268	0,151	0,061
AG	0,938	0,421	0,112	0,080	0,120	0,267	0,144	0,047
AH	0,703	0,807	-0,001	0,023	0,205	0,083	0,132	0,171
AI	0,201	-0,002	0,958	0,858	0,530	0,579	0,403	-0,003
AJ	0,246	0,055	0,868	0,899	0,618	0,679	0,499	0,012
AK	0,205	0,049	0,793	0,834	0,668	0,547	0,426	0,037
AL	0,314	0,158	0,580	0,490	0,288	0,500	0,225	-0,005
AM	0,442	0,320	0,398	0,407	0,310	0,418	0,299	0,034
AN	0,405	0,393	0,259	0,288	0,404	0,280	0,219	0,352
AO	0,214	0,129	0,637	0,638	0,455	0,559	0,358	0,098
AP	0,356	0,302	0,419	0,460	0,373	0,499	0,364	0,106
AQ	0,316	0,377	0,258	0,374	0,602	0,198	0,245	0,332
AR	0,650	0,590	0,572	0,534	0,457	0,483	0,369	0,147
AS	0,717	0,624	0,290	0,324	0,380	0,379	0,360	0,153
AT	0,629	0,847	0,113	0,166	0,405	0,204	0,251	0,331
AU	0,839	0,628	0,381	0,321	0,338	0,316	0,206	0,172
AV	1	0,602	0,158	0,150	0,241	0,329	0,229	0,157
AW	0,602	1	-0,001	0,057	0,341	0,049	0,144	0,393
AX	0,158	-0,001	1	0,926	0,602	0,673	0,492	0,091
AY	0,150	0,057	0,926	1	0,748	0,761	0,677	0,193
AZ	0,241	0,341	0,602	0,748	1	0,475	0,504	0,690
BA	0,329	0,049	0,673	0,761	0,475	1	0,800	0,129
BB	0,229	0,144	0,492	0,677	0,504	0,800	1	0,223
BC	0,157	0,393	0,091	0,193	0,690	0,129	0,223	1

Legende zur Tabelle des

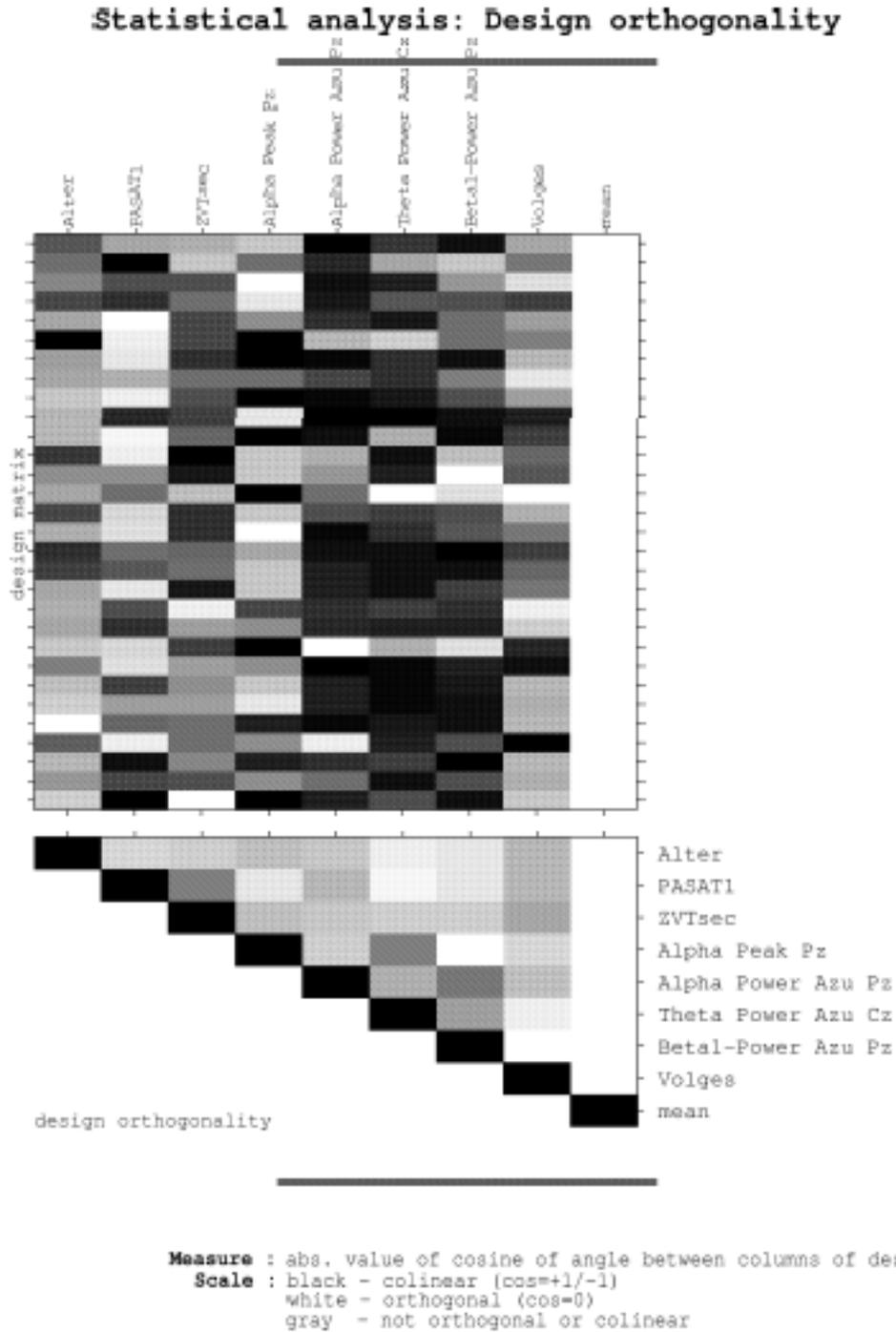
Anhangs A:

A: Alter;
B: ZVT_sec;
C: ZVT_fehler;
D: PASAT1;
E: PASAT2;
F: PASAT3;
G: PASAT4;
H: Alpha_Peak_Fz;
I: Alpha_Peak_Cz;
J: Alpha_Peak_Pz;
K: Alpha_Power_Azu_Fz;
L: Alpha_Power_Azu_Cz;
M: Alpha_Power_Azu_Pz;
N: Beta1_Power_Azu_Fz;
O: Beta1_Power_Azu_Cz;
P: Beta1_Power_Azu_Pz;
Q: Beta2_Power_Azu_Fz;
R: Beta2_Power_Azu_Cz;
S: Beta2_Power_Azu_Pz;
T: Theta_Power_Azu_Fz;
U: Theta_Power_Azu_Cz;
V: Theta_Power_Azu_Pz;
W: Delta_Power_Azu_Fz;
X: Delta_Power_Azu_Cz;
Y: Delta_Power_Azu_Pz;
Z: Alpha_Power_Aauf_Fz;
AA: Alpha_Power_Aauf_Cz;
AB: Alpha_Power_Aauf_Pz;
AC: Beta1_Power_Aauf_Fz;
AD: Beta1_Power_Aauf_Cz;
AE: Beta1_Power_Aauf_Pz;
AF: Beta2_Power_Aauf_Fz;
AG: Beta2_Power_Aauf_Cz;
AH: Beta2_Power_Aauf_Pz;
AI: Theta_Power_Aauf_Fz;
AJ: Theta_Power_Aauf_Cz;
AK: Theta_Power_Aauf_Pz;
AL: Delta_Power_Aauf_Fz;
AM: Delta_Power_Aauf_Cz;
AN: Delta_Power_Aauf_Pz;
AO: Alpha_Power_HV_Fz;
AP: Alpha_Power_HV_Cz;
AQ: Alpha_Power_HV_Pz;
AR: Beta1_Power_HV_Fz;
AS: Beta1_Power_HV_Cz;
AT: Beta1_Power_HV_Pz;
AU: Beta2_Power_HV_Fz;
AV: Beta2_Power_HV_Cz;
AW: Beta2_Power_HV_Pz;
AX: Theta_Power_HV_Fz;
AY: Theta_Power_HV_Cz;
AZ: Theta_Power_HV_Pz;
BA: Delta_Power_HV_Fz;
BB: Delta_Power_HV_Cz;
BC: Delta_Power_HV_Pz

Anhang B: Design-Matrix Kontrollen



Anhang C: Design-Matrix Patienten



12 Poster DGN-Kongress 2012, Hamburg

Quantitative EEG-Veränderungen bei Parkinson-Patienten ohne Demenz in Korrelation zu strukturellen MRT-Veränderungen: eine VBM Studie

Noack H¹, Sammer G², Reuter I¹

¹ Zentrum für Neurologie; ² Zentrum für Psychiatrie, Justus-Liebig-Universität Gießen

Zweck

Kognitive Defizite treten bei bis zu 44% der Parkinson-Patienten und meist schon früh im Krankheitsverlauf auf. Am bedeutendsten vor allem für den Alltag sind die Defizite im Bereich der exekutiven Funktionen, da diese in einer Vielzahl anderer Bereiche grundlegend sind. Die vorliegende Studie wertet drei diagnostische Methoden (neuropsychologische Tests, EEG, MRT) aus und untersucht, ob die Ergebnisse dieser Methoden korrelieren. Ziel ist es, einen prädiktiven EEG-Marker zu finden, der Aussagen über strukturelle Gehirndaten und / oder den kognitiven Abbau bei Parkinson- Patienten liefert.

Methoden

Untersucht wurden 45 Parkinson-Patienten ohne Demenz mit leichten kognitiven Defiziten und 25 gesunde Kontrollpersonen. Die über einen Zeitraum von 3 Jahren an drei Messzeitpunkten erhobenen EEG-Daten wurden mittels dreifaktorieller Varianzanalyse im Längsschnitt untersucht. Die unabhängige Gruppenvariable war entweder Patient oder Kontrollperson. Messwiederholungsfaktoren waren zum einem die drei Messzeitpunkte, zum anderen die Elektrodenpositionen Fz, Cz und Pz. Mit den strukturellen MRT-Daten (VBM) als abhängiger Variablen wurde am ersten Messzeitpunkt eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt. Als Regressoren wurden das Alter, die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests (PASAT und ZVT), ausgewählte Ergebnisse der EEG-Datenanalyse und das gesamte Hirnvolumen verwendet. Der zunächst durchgeführten Ganzkopfanalyse wurde eine Region of Interest (ROI) Analyse angeschlossen. Die zu untersuchenden Regionen wurden anhand der vorrangegangenen Literaturrecherche definiert.

Abb. 1: EEG Maps der Kontrollpersonen (links) und der Patienten (rechts) am ersten Messzeitpunkt bei geschlossenen Augen

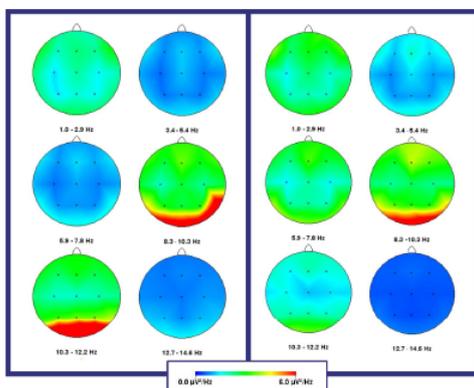
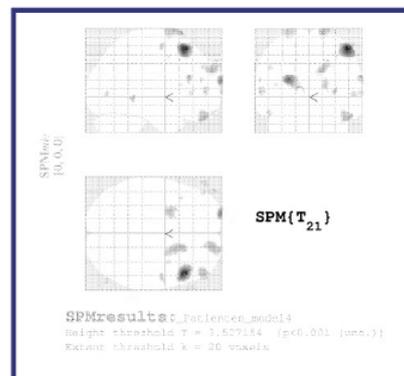


Abb. 2: Ergebnis des t-Tests in der Ganzkopfanalyse der Patienten für den Kontrast „Beta1-Power positive Korrelation“



Ergebnisse

Die EEG-Daten-Analyse zeigte eine Verlangsamung der Frequenz der Patienten-EEGs im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (Abb. 1) vor allem über eine signifikant niedrigere Beta-Power (Beta1-Power bei geschlossenen Augen; Gruppe: $F_{(1,54)}=4,414$, $p=0,040$), eine niedrigere Frequenz des Alpha Peaks (Zeit*Elektrode*Gruppe: $F_{(2,106)}=2,648$, $p=0,049$) und eine marginal signifikant geringere Alpha-Power (Alpha-Power bei geschlossenen Augen; Zeit*Gruppe: $F_{(2,107)}=2,665$, $p=0,075$). Die beiden letztgenannte Effekte wurden im Zeitverlauf deutlicher.

Die VBM-Datenanalyse zeigte in der Ganzkopfanalyse für die Patienten eine signifikante, positive Korrelation der Beta1-Power mit dem Volumen eines Areals im Bereich des Gyrus frontalis medius rechts (MFG) ($p=0,015$) (Abb. 1). In der ROI-Analyse korrelierte das Alter negativ mit dem Volumen der linken Insel ($p=0,046$) während die Beta1-Power positiv mit dem Volumen des MFG auf der rechten Seite korrelierte ($p=0,013$). In der Kontrollgruppe fanden sich keine Korrelationen zwischen den genannten Regressoren und den VBM-Daten.

Schlussfolgerung

Es konnte eine positive Korrelation zwischen der Beta1-Power und dem Volumen des MFG auf der rechten Seite bei den Patienten gefunden werden, die auf einen Volumenverlust in diesem Areal hindeutet. Da die Patienten dieser Studie keine Demenzkriterien erfüllten, der frontale Kortex aber maßgeblich an der Umsetzung exekutiver Funktionen beteiligt ist, scheint es somit möglich, dass die Abnahme der Beta1-Power einen frühen Marker für den strukturellen Volumenverlust und somit für den kognitiven Abbau darstellt.

13 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck der Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

14 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglicht haben.

Mein vorrangiger Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. PhD Iris Reuter für die interessante Promotionsthematik, die konstruktive Kritik und die Betreuung bei der Erstellung der Promotionsarbeit.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. Gebhard Sammer für die Betreuung bei der Durchführung der Forschungsarbeit und die Unterstützung bei der Erstellung der Dissertation.

Bedanken möchte ich mich darüberhinaus bei Frau Dr. Karin Morgen für die Überlassung der VBM-Daten.

Auch bei meinen Eltern möchte ich mich bedanken, die mir das Studium ermöglicht haben und ohne deren Unterstützung die Umsetzung meiner Promotion kaum möglich gewesen wäre.