

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Quantifizierung des Gehirnalters als Biomarker der Parkinson-Krankheit

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Alexander Löw
aus St. Wendel

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. rer. physiol. Hansjörg Schild
1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Sergiu Groppa
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. habil. Vinzenz Fleischer

Tag der Promotion: 23.07.2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Ziele der Dissertation.....	2
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Parkinson-Krankheit.....	3
2.1.1 Definition und Einteilung.....	3
2.1.2 Epidemiologie und Ätiologie.....	4
2.1.3 Pathophysiologie.....	7
2.1.4 Symptomatik.....	9
2.1.4.1 Motorische Symptomatik.....	9
2.1.4.2 Nicht-motorische Symptomatik.....	10
2.1.5 Diagnostik.....	12
2.1.5.1 Phaseneinteilung.....	12
2.1.5.2 Klinische Diagnosekriterien.....	12
2.1.5.3 Weitere Diagnostik.....	13
2.1.6 Therapie.....	14
2.2 Vorhersage des Gehirnalters.....	15
2.2.1 Biomarker des Alterns.....	15
2.2.2 Vorhersage des Gehirnalters als Konzept.....	16
2.2.3 Vorhersage des Gehirnalters im Kontext der Parkinson-Krankheit.....	18
3 Material und Methoden.....	20
3.1 Rekrutierung und Stichprobe.....	20
3.1.1 Zusammensetzung der Kohorten.....	20
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
3.2 Entwicklung der Modelle zur Vorhersage des Gehirnalters.....	22
3.2.1 Bildgebung und Vorverarbeitung der Daten.....	22
3.2.2 Generierung der Vorhersagewerte anhand der morphometrischen Maße.....	23
3.3 Methodische Aspekte zur Bearbeitung der Fragestellungen.....	24
3.3.1 Vorhersage des Gehirnalters und Modellleistungen.....	24
3.3.2 Relevanz der Hirnregionen für die Vorhersage des Gehirnalters.....	24
3.3.3 Assoziation zwischen Gehirnalter-Delta und klinischem Status.....	25
3.3.3.1 Durchgeführte Untersuchungen und Tests.....	25
3.4 Statistische Analyse.....	26
4 Ergebnisse.....	27
4.1 Deskription der Stichprobe.....	27
4.2 Vorhersage des Gehirnalters und Modellleistungen.....	28
4.2.1 Deskription der Trainings- und Testgruppen.....	28
4.2.2 Modellleistungen in Abhängigkeit der morphometrischen Maße.....	30

4.2.3 Resultate der Vorhersage des Gehirnalters bei der Parkinson-Krankheit	33
4.3 Relevanz der Hirnregionen für die Vorhersage des Gehirnalters	35
4.3.1 Assoziation zwischen vorhergesagtem Gehirnalter und chronologischem Alter ...	35
4.3.2 Interpretation des Modells	36
4.3.3 Beeinflussung des Gehirnalter-Deltas durch relevante Hirnregionen.....	38
4.4 Assoziation zwischen Gehirnalter-Delta und klinischem Status	39
5 Diskussion	40
5.1 Diskussion methodischer Aspekte.....	40
5.1.1 Diskussion der Stichprobe	40
5.1.2 Diskussion der Modellentwicklung	41
5.2 Diskussion der Ergebnisse	42
5.2.1 Etablierung der Vorhersage des Gehirnalters bei der Parkinson-Krankheit.....	42
5.2.2 Identifizierung relevanter Hirnregionen für die Vorhersage des Gehirnalters.....	44
5.2.3 Vorhersage des Gehirnalters als potenzieller Verlaufsmarker	45
5.3 Perspektive	46
6 Zusammenfassung	48
7 Literaturverzeichnis	50
8 Anhang	60
8.1 Anmerkung zur Geschlechtsneutralität.....	60
8.2 Ergänzende Daten.....	60
9 Danksagung	61
10 Tabellarischer Lebenslauf	62

Abkürzungsverzeichnis

ADNI	<i>Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative</i>
c-ICE	<i>Centered Individual Conditional Expectation</i>
CBD	Kortikobasale Degeneration
cMRT	Kraniale Magnetresonanztomographie
CSA	Kortikale Oberfläche
CT	Kortikale Dicke
CV	Kortikales Volumen
DLK	Demenz mit Lewy-Körperchen
FTLDNI	<i>Frontotemporal Lobar Degeneration Neuroimaging Initiative</i>
GPR	Gaussian Process Regression
HC	Gesunde Kontrollperson
INDI	<i>International Neuroimaging Data-Sharing Initiative</i>
IXI	<i>Information eXtraction from Images</i>
LKK	Lewy-Körperchen-Krankheit
MAE	Mean Absolute Error
MCI	Mild Cognitive Impairment
MdAE	Median Absolute Error
MDS	<i>International Parkinson and Movement Disorder Society</i>
MDS-UPDRS	<i>Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
MW	Mittelwert
nCV	Nicht-kortikales Volumen
NKI-RS	<i>Nathan Kline Institute-Rockland Sample</i>
PDD-TW	<i>Parkinson's Disease Datasets-Tao Wu</i>
PDP	<i>Partial Dependence Plot</i>
PK	Parkinson-Krankheit
PKD	Parkinson-Krankheit mit Demenz
PPMI	<i>Parkinson's Progression Markers Initiative</i>
PS	Parkinson-Syndrom
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
RBF	Radial Basis Function
RMSE	Root Mean Squared Error
RVR	Relevance Vector Regression

SD	Standardabweichung
sdCT	Standardabweichung der kortikalen Dicke
SHAP	<i>SHapley Additive exPlanations</i>
sMAE	Standardisierter Mean Absolute Error
STN	Nucleus subthalamicus
SVR	Support Vector Regression
THS	Tiefe Hirnstimulation
UM	Universitätsmedizin

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der PS, modifiziert (Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023, Bloem et al., 2021).....	3
Abbildung 2: Altersabhängige Inzidenzraten (Wattenbach et al., 2024).....	5
Abbildung 3: Prognostizierte Zahl der Patienten mit PK, 1990-2040 (Dorsey et al., 2018).....	6
Abbildung 4: Neuron mit Lewy-Körperchen (A); alpha-Synuclein-positiver Lewy-Neurit (B) (Werner et al., 2008)	8
Abbildung 5: Vergleich zwischen biologischem und chronologischem Alter (Yu et al., 2020).....	15
Abbildung 6: Jährliche prozentuale Veränderungen der CSA (oben), der CT (Mitte) und des CV (unten) (Storsve et al., 2014).....	17
Abbildung 7: Regionen mit signifikant verminderter CT der männlichen im Vergleich zur weiblichen Patientenkohorte (Oltra et al., 2024)	19
Abbildung 8: Zusammenfassende Darstellung der Modellentwicklung.....	22
Abbildung 9: Altersverteilung der Trainings- und Testgruppen.....	28
Abbildung 10: Graphische Darstellung der Modelleleistungen in Abhängigkeit der morphometrischen Maße	30
Abbildung 11: Graphische Darstellung der Leistung des CT & nCV-Modells bei den Kohorten.....	33
Abbildung 12: Graphische Darstellung des Gehirnalter-Deltas beider Kohorten.....	34
Abbildung 13: Korrelation zwischen vorhergesagtem Gehirnalter und chronologischem Alter beider Kohorten	35
Abbildung 14: Zusammenfassende Darstellung der SHAP-Attributionsmethode	36
Abbildung 15: Graphische Darstellung relevanter Hirnregionen.....	37
Abbildung 16: c-ICE-Diagramme von Thalamus und Plexus choroideus	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung der Kohorten	20
Tabelle 2: Alters- und Geschlechtsverteilung der Kohorten	27
Tabelle 3: Klinische Testergebnisse.....	27
Tabelle 4: Modelleleistungen in Abhängigkeit der morphometrischen Maße	31
Tabelle 5: Leistung des CT & nCV-Modells bei den Kohorten	33
Tabelle 6: Korrelation zwischen Gehirnalter-Delta und klinischen Testergebnissen.....	39
Tabelle 7: MRT-Aufnahmeparameter	60

1 Einleitung

Es wird erwartet, dass der Anteil älterer Menschen weiter ansteigen wird, sodass im Jahr 2050 fast jeder sechste Mensch weltweit ein Alter von 65 Jahren oder höher aufweisen wird (Gu et al., 2021). Ein höheres Lebensalter geht allgemein mit einer gesteigerten Morbidität einher (Vos et al., 2012) und gilt im Speziellen auch als ein entscheidender Risikofaktor für das Auftreten neurodegenerativer Erkrankungen (Abbott, 2011, Pringsheim et al., 2014).

Die Parkinson-Krankheit (PK, Morbus Parkinson, *Parkinson's disease*), die in diesem Zusammenhang nach der Alzheimer-Krankheit die zweithäufigste Entität darstellt (Aarsland et al., 2021), zeichnet sich pathophysiologisch u.a. durch eine Degeneration dopaminerger Neurone sowie durch das Vorhandensein alpha-Synuclein-positiver Lewy-Körperchen aus (Wakabayashi et al., 2007). Das Geschlecht gilt als ein wesentlicher Einflussfaktor der Erkrankung, wobei Männer ein höheres Risiko aufweisen, von der PK betroffen zu sein (Zirra et al., 2023). Zusätzlich zu den im Rahmen der Diagnosestellung vornehmlich erfassten motorischen Kardinalsymptomen Bradykinesie, Rigor und Ruhetremor existieren mehrere relevante nicht-motorische Symptome, die sich häufig schon deutlich früher im Krankheitsverlauf manifestieren (Postuma et al., 2015).

Ein aktuelles Forschungsziel stellt hierbei die Etablierung zuverlässiger Biomarker dar, anhand derer eine Diagnosestellung bereits in einem präklinischen Stadium der Erkrankung ermöglicht werden könnte (Cole and Franke, 2017).

Die Vorhersage des Gehirnalters stellt hierbei einen vielversprechenden Ansatz dar. Unter Verwendung spezifischer Modelle wird das Gehirnalter einer Person geschätzt und anschließend mit ihrem chronologischen Alter verglichen (Baecker et al., 2021a). Die durch Subtraktion des chronologischen Alters vom vorhergesagten Gehirnalter errechnete Differenz, das Gehirnalter-Delta (Smith et al., 2019), kann bei positivem Wert als potenzieller Hinweis auf eine beschleunigte Hirnalterung interpretiert werden (Baecker et al., 2021b). Bei der Entwicklung der Modelle zur Vorhersage des Gehirnalters werden verschiedene Ansätze verfolgt. Hierbei stellt der Einsatz struktureller Magnetresonanztomographie (MRT), die eine Erhebung morphometrischer Maße wie z.B. der kortikalen Dicke (CT), der kortikalen Oberfläche (CSA) sowie des kortikalen Volumens (CV) ermöglicht (Storsve et al., 2014), in Kombination mit maschinellem Lernen die verbreitetste Methode dar (Baecker et al., 2021a).

1.1 Ziele der Dissertation

Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel, ein Modell zu entwickeln, das anhand morphometrischer Maße T1-gewichteter MRT-Aufnahmen eine präzise Vorhersage des Gehirnalters ermöglicht.

Der primäre Fokus liegt darauf, eine morphometrische Variable oder eine Kombination aus verschiedenen morphometrischen Variablen zu identifizieren, die die geringste Abweichung zwischen chronologischem Alter und vorhergesagtem Gehirnalter bei gesunden Personen liefert. Das so entwickelte Modell wird anschließend anhand einer Patientenkohorte validiert. Um das Geschlecht als potenziellen Einflussfaktor zu bewerten, werden die Daten sowohl für die beiden Gesamtkohorten als auch jeweils nach Geschlechtern getrennt ausgewertet.

Darüber hinaus wird untersucht, ob die berücksichtigten Hirnregionen von vergleichbarer Relevanz für die Genauigkeit des Modells sind oder ob einzelnen Arealen eine größere Bedeutung zuzuschreiben ist.

Abschließend wird geprüft, ob eine Korrelation zwischen einem erhöhten Gehirnalter-Delta und einer klinisch fortgeschrittenen PK besteht.

2 Literaturdiskussion

2.1 Parkinson-Krankheit

2.1.1 Definition und Einteilung

Um die Diagnose einer PK stellen zu können, muss als Voraussetzung ein Parkinson-Syndrom (PS) vorliegen. Ein PS wird nach den aktuellen Diagnosekriterien definiert als das Vorhandensein des Leitsymptoms Bradykinesie in Kombination mit mindestens einem weiteren Symptom bestehend aus Ruhetremor oder Rigor (Postuma et al., 2015).

Je nach zugrundeliegender Ursache lassen sich hierbei vier Gruppen voneinander abgrenzen (Abbildung 1).

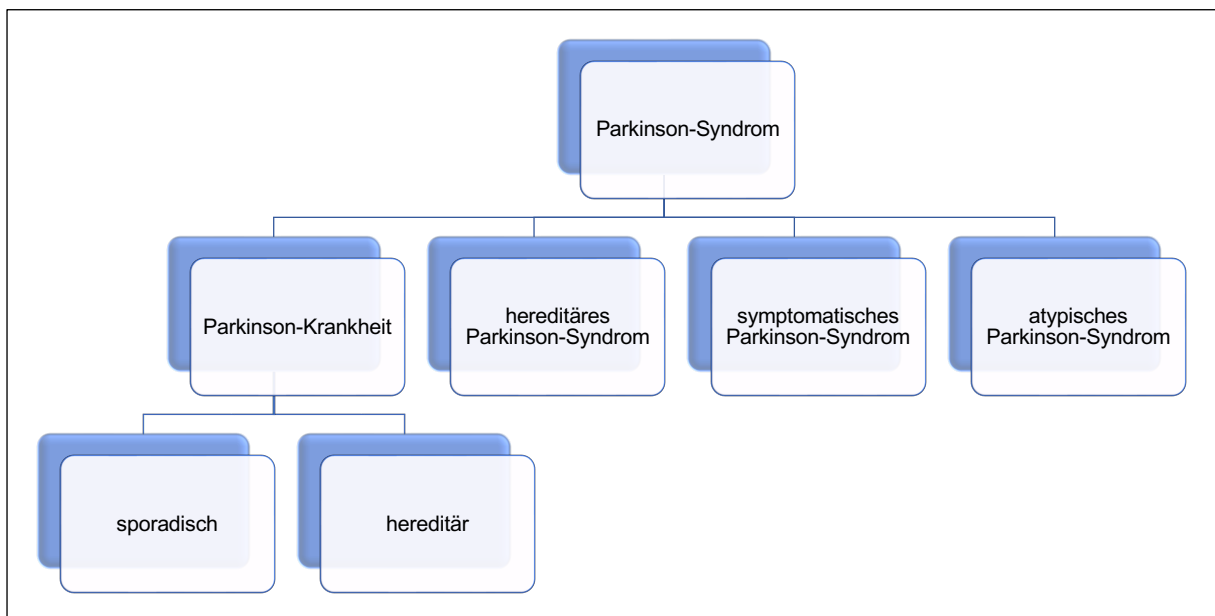


Abbildung 1: Einteilung der PS, modifiziert (Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023, Bloem et al., 2021)

Ein erster Teil der PS wird durch das Vorliegen einer PK, definiert als eine Lewy-Körperchen-Krankheit (LKK), die zu einem PS führt, erklärt. Bei der PK lassen sich eine sporadische und eine hereditäre Form voneinander abgrenzen, wobei die sporadische PK den größten Anteil der PS bildet (Bloem et al., 2021). Die hereditäre PK ist assoziiert mit Mutationen in krankheitsverursachenden Genen, die im Rahmen eines monogenen Erbgangs sowohl klinisch das PS wie auch histopathologisch eine LKK auslösen (Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023).

Die zweite Gruppe umfasst die hereditären Formen des PS. Im Gegensatz zu der gerade aufgeführten hereditären PK, lösen Mutationen in entsprechenden Genen hier lediglich ein PS

aus, führen jedoch nicht zu einer LKK, sodass nicht von einer PK im engeren Sinne gesprochen werden kann (Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023).

Das symptomatische oder auch sekundäre PS beschreibt ein PS, das durch eine identifizierbare, jedoch nicht genetische Ursache bedingt ist. Als typische Auslöser gelten hierbei ein Hydrozephalus, Medikamente mit antidopaminergem Wirkung, metabolische Störungen wie ein Morbus Wilson sowie Läsionen, die zerebrovaskulär, neoplastisch, enzephalitisch bzw. post-enzephalitisch, toxisch oder traumatisch bedingt sein können (Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023).

Wird ein PS durch eine andere neurodegenerative Erkrankung als die LKK hervorgerufen, so spricht man von einem atypischen PS. Hierzu zählt man die Multisystematrophie (MSA), die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) sowie die kortikobasale Degeneration (CBD) (Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023). In der Vergangenheit wurde die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) ebenfalls den atypischen PS zugeordnet (Bloem et al., 2021). Da histopathologisch jedoch wie bei der PK eine LKK nachweisbar ist und zum Teil beträchtliche Überlappungen zwischen den beiden Entitäten bestehen, wird sie aktuell gemeinsam mit der Parkinson-Krankheit mit Demenz (PKD) zu den Lewy-Körperchen-Demenzen gezählt und nicht mehr den atypischen PS zugeordnet (Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023).

2.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Die PK ist nach der Alzheimer-Krankheit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (Aarsland et al., 2021) und stellt die häufigste Ursache für das Vorliegen eines PS dar (Baldereschi et al., 2000).

Sie gilt als multifaktoriell verursachte Erkrankung, bei der die genaue Ätiologie noch nicht abschließend geklärt ist. Generell können hinsichtlich der Ursachen jedoch einige beeinflussende Faktoren identifiziert werden.

Einen entscheidenden Risikofaktor für das Auftreten der PK stellt ein höheres Lebensalter dar. Während die altersunabhängige weltweite Prävalenz der PK im Zeitraum von 1985 - 2010 zwischen 0,3 % und 0,4 % liegt, beträgt sie in der Altersgruppe von 50 - 59 Jahren etwa 0,1 %, im Alter von 60 - 69 Jahren ca. 0,4 % und bei den über 80-jährigen 1,9 % (Pringsheim et al., 2014). Auch die Inzidenz ist altersabhängig (Abbildung 2). Bei 50 - 59-jährigen Menschen liegt sie bei unter 30 pro 100.000 Personenjahre, während sie im Alter von 85 Jahren ihr Maximum erreicht und bei Frauen etwa 280, bei gleichaltrigen Männern sogar ca. 530 pro 100.000 Personenjahre beträgt (Wattenbach et al., 2024). Auch wenn der Zusammenhang zwischen einem höheren Lebensalter und einer gesteigerten Auftretenswahrscheinlichkeit der

PK als gesichert gilt, besteht dennoch weiterhin Unklarheit über die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen (Reeve et al., 2014).

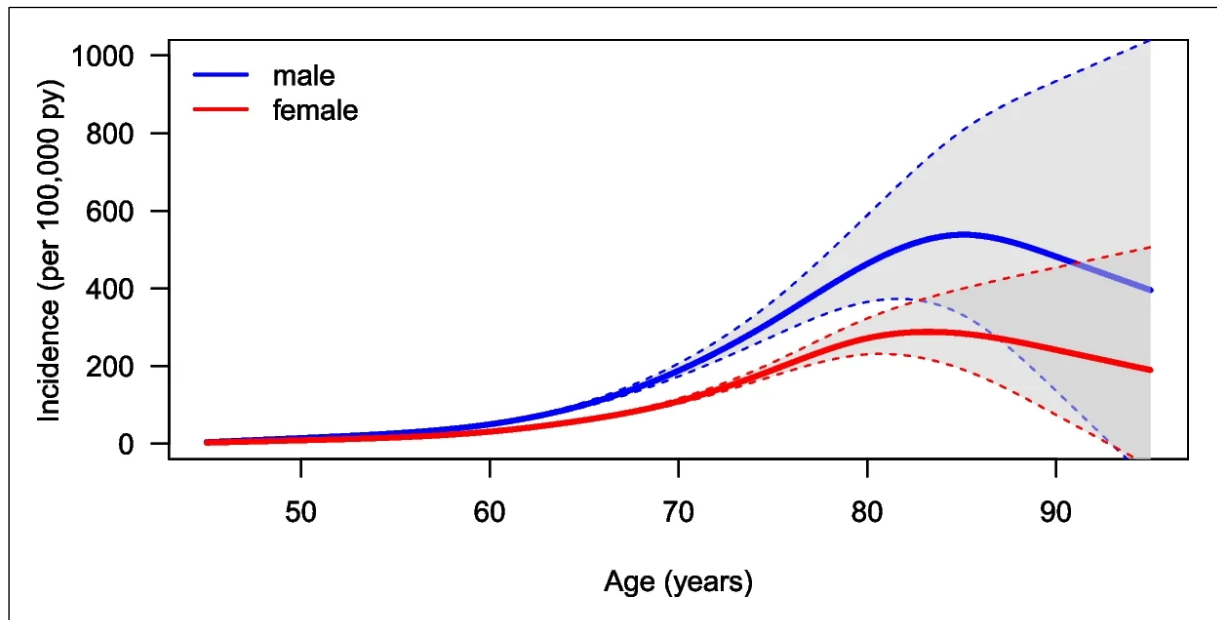


Abbildung 2: Altersabhängige Inzidenzraten (Wattenbach et al., 2024)

Darüber hinaus ist u.a. im Kontext des anwachsenden Altersdurchschnitts der Weltbevölkerung eine Zunahme der Prävalenz der PK im Zeitraum der letzten Jahre zu verzeichnen. Während 1990 weltweit 2,6 Millionen Menschen erkrankt waren, waren es 6,3 Millionen Menschen im Jahr 2016 (Dorsey et al., 2018). Da auch die globalen altersstandardisierten Prävalenzraten von 1990 bis 2016 um 21,7 % angestiegen sind, ist diese Zunahme jedoch nicht ausschließlich durch eine höhere Zahl älterer Menschen zu erklären (Collaborators, 2018). Manche Autoren sprechen in diesem Zusammenhang sogar von einer Pandemie der PK und schätzen, dass die Zahl der Erkrankten durch verschiedene Faktoren bis 2040 auf über 17 Millionen Menschen weltweit ansteigen wird (Dorsey et al., 2018) (Abbildung 3).

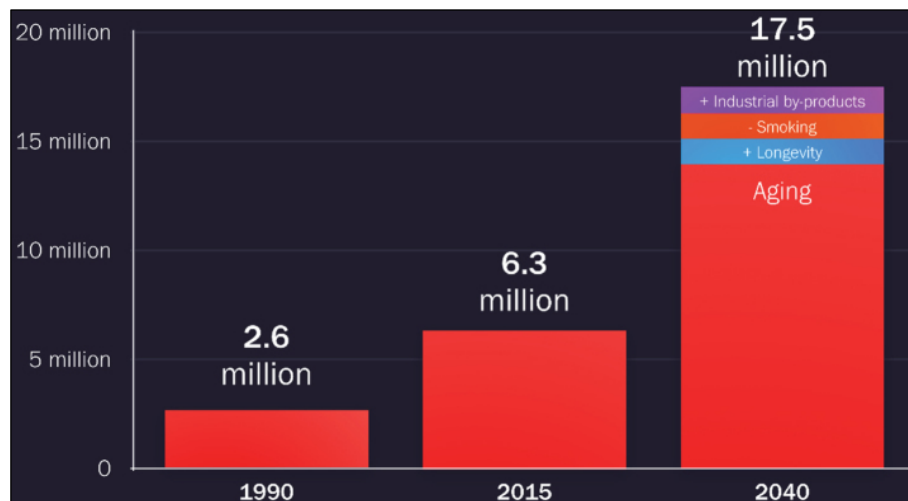


Abbildung 3: Prognostizierte Zahl der Patienten mit PK, 1990-2040 (Dorsey et al., 2018)

Einen weiteren Einflussfaktor der PK stellt das Geschlecht dar, wobei Männer ein höheres Risiko aufweisen, an der PK zu erkranken. So beträgt das Männer-zu-Frauen-Verhältnis der altersstandardisierten Prävalenz der PK sowohl 1990 wie auch 2016 etwa 1,4 (Collaborators, 2018). Eine aktuelle Studie präsentiert hingegen Ergebnisse, die nahelegen, dass die geschlechtsspezifischen Prävalenzunterschiede geringer sind als bisher angenommen. Hier konnte beim Gesamt-Prävalenzverhältnis von Männern zu Frauen lediglich ein Faktor von 1,18 ermittelt werden (Zirra et al., 2023). Auch lassen sich bezüglich Symptomatik sowie Krankheitsverlauf geschlechtsspezifische Unterschiede feststellen. Während sich bei Frauen ein späteres Einsetzen der motorischen Symptome sowie ein höheres Maß an posturaler Instabilität zeigt, ist bei Männern das Symptom Rigor stärker ausgeprägt (Baba et al., 2005, Cerri et al., 2019). Zudem weisen Frauen bei Vorliegen einer PKD eine höhere Sterblichkeit auf (Larsson et al., 2018).

Darüber hinaus spielen genetische Faktoren eine wichtige Rolle. Neben der hereditären PK, die monogen autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv vererbt wird, gibt es bei der sporadischen PK einen komplexen genetischen, polygenen Zusammenhang (Marras et al., 2016, Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023). Im Rahmen genomweiter Assoziationsstudien konnten hierbei Genloci identifiziert werden, die als krankheitsprädisponierende Faktoren das Risiko der Entwicklung einer PK erhöhen. Im Gegensatz zu den krankheitsverursachenden Mutationen bei der hereditären PK erhöhen die Veränderungen lediglich geringfügig das Risiko und sorgen wahrscheinlich erst in Kombination mit dem Vorliegen weiterer begünstigender Faktoren für die Manifestation der Erkrankung (Lill et al., 2012, Nalls et al., 2014).

Zudem existieren Umweltfaktoren, die die Auftretenswahrscheinlichkeit der PK beeinflussen. Als Risikofaktoren gelten eine Exposition gegenüber Pestiziden und Herbiziden sowie ein

langjähriger Kontakt zu Schwermetallen wie beispielsweise Kupfer oder Mangan, wobei bei Letzteren die Datenlage nicht eindeutig ist (Gorell et al., 2004, Bellou et al., 2016). Neben den angeführten Risikofaktoren existieren auch protektive Faktoren, die das Auftreten der PK unwahrscheinlicher machen. Hierzu werden in erster Linie ein hohes Maß an körperlicher Aktivität sowie ein gesteigerter Konsum von Zigaretten, Kaffee oder Alkohol gezählt (Hernan et al., 2002, Bellou et al., 2016).

2.1.3 Pathophysiologie

Bei der PK kommt es zu einer Degeneration dopaminerger Neurone, vor allem im Bereich der Substantia nigra pars compacta. Diese stellt über das nigrostriatale System einen wichtigen Teil komplexer extrapyramidalmotorischer Regelkreisläufe dar, sodass sich anhand einer verminderten Aktivität dieser Region, typischerweise ab einem Verlust von mehr als 50 % der Neurone, die Manifestation der motorischen Kardinalsymptome Bradykinesie, Rigor und Ruhetremor erklären lässt (Fearnley and Lees, 1991).

Die neuronale Degeneration beschränkt sich jedoch nicht nur auf Dopamin-produzierende Zellen, sondern es lassen sich außerdem Beeinträchtigungen anderer Neurotransmittersysteme feststellen. Hierbei kommt es u.a. zu einem Untergang noradrenerger, serotoninerger wie auch cholinergener Neurone, anhand dessen sich insbesondere das Vorhandensein nicht-motorischer Symptome nachvollziehen lässt (Barone, 2010). Während beispielsweise im Zusammenhang mit Beeinträchtigungen wie Depressionen oder Schmerzen ein Mangel an Serotonin wie auch Noradrenalin diskutiert wird (Fava, 2003), vermutet man als Ursache einer Demenz bei der PK eine Degeneration Acetylcholin-produzierender Neurone im Nucleus basalis Meynert, die ein cholinerges Defizit verschiedener kortikaler Regionen bedingt (Hilker et al., 2005).

Neuropathologisch lassen sich bei der PK sogenannte Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten als zytoplasmatische, eosinophile Einschlusskörperchen nachweisen (Braak et al., 2004) (Abbildung 4). Diese basieren auf einer pathologischen Proteinaggregation, die vornehmlich aus alpha-Synuclein besteht (Wakabayashi et al., 2007), weswegen die PK auch zu den Synucleinopathien gezählt wird.

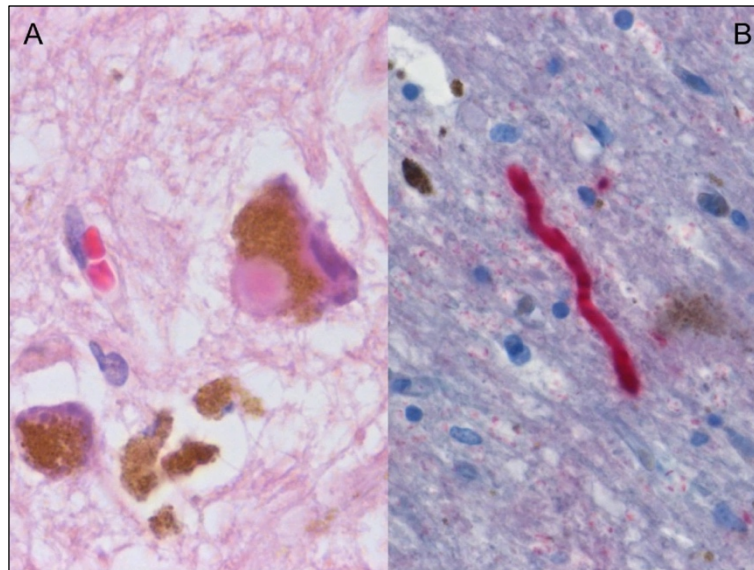


Abbildung 4: Neuron mit Lewy-Körperchen (A); alpha-Synuclein-positiver Lewy-Neurit (B) (Werner et al., 2008)

Anhand des spezifischen Ausbreitungsmusters der Lewy-Pathologie formuliert die sogenannte Braak-Hypothese einen möglichen Erklärungsansatz zur Krankheitsentstehung.

Diese beschreibt eine initiale Akkumulation von alpha-Synuclein in den Neuronen des Nucleus dorsalis nervi vagi, des Bulbus olfactorius sowie des enterischen Nervensystems. Es wird angenommen, dass sich die Pathologie über einen retrograden axonalen Transport sowie eine transsynaptische Übertragung u.a. in Richtung kortikaler Strukturen ausbreitet und sich anhand des Verteilungsmusters in sechs Stadien einteilen lässt (Braak et al., 2003, Del Tredici and Braak, 2016). Während die Braak-Stadien 1 und 2 rein präsymptomatisch sind, können sich ab Stadium 3 motorische wie auch nicht-motorische Beeinträchtigungen manifestieren (Braak et al., 2004).

Zwar gibt es viele Studien, unter anderem Untersuchungen an Tiermodellen (Kim et al., 2019), die die Braak-Hypothese unterstützen, dennoch wird sie kontrovers diskutiert, da einerseits bei älteren Personen, die klinisch kein PS präsentiert haben, post mortem eine ausgeprägte Synucleinopathie festgestellt werden konnte (Burke et al., 2008) und andererseits die von Braak vorgeschlagene Stadien-Einteilung nur bei einem Teil der Patienten zutreffend ist und nicht die Gesamtheit der an der PK erkrankten Personen korrekt beschreibt (Halliday et al., 2008, Rietdijk et al., 2017).

2.1.4 Symptomatik

Die Symptomatik der PK lässt sich in eine motorische sowie eine nicht-motorische Komponente untergliedern.

2.1.4.1 Motorische Symptomatik

Der motorische Teil wird vor allem durch die motorischen Kardinalsymptome bestimmt, anhand derer auch die Diagnose eines PS gestellt wird. Die Voraussetzungen für die Diagnosestellung sind erfüllt, wenn das Merkmal der Bradykinesie in Kombination mit mindestens einem weiteren Symptom bestehend aus Ruhetremor oder Rigor vorliegt (Postuma et al., 2015). Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang außerdem das Merkmal der posturalen Instabilität, die in den ehemaligen Diagnosekriterien der *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* als viertes motorisches Kardinalsymptom aufgeführt wurde (Hughes et al., 1992). Da sie jedoch klassischerweise erst in späteren Krankheitsstadien bei der PK vorzufinden ist, gilt ein frühes Auftreten eher als Hinweis für ein atypisches PS, sodass sie nach den aktuell gültigen klinischen Diagnosekriterien der *International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)* nicht mehr zu den definierenden Symptomen eines PS zählt (Postuma et al., 2015).

Bradykinesie beschreibt eine Verlangsamung der Bewegung in Kombination mit einer Abnahme der Amplitude oder der Geschwindigkeit bei fortgesetzten Bewegungen. Je nach betroffener Körperregion sind verschiedene Phänomene als Ausdruck der Bradykinesie möglich. Um die Diagnose eines PS stellen zu können, muss eine Bradykinesie der Extremitäten nachweisbar sein (Postuma et al., 2015).

Rigor wird definiert als ein geschwindigkeitsunabhängiger Widerstand, der sich beim passiven Durchbewegen der betroffenen Gelenke nachweisen lässt. Hierbei kann ein sogenanntes Zahnradphänomen als ein wiederholt ruckartiges Nachlassen des Widerstandes vorliegen (Postuma et al., 2015).

Unter Tremor versteht man das Auftreten unwillkürlicher rhythmischer Bewegungen eines oder mehrerer Körperteile (Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023). Die für die PK charakteristische Tremor-Form ist der sogenannte Ruhetremor, der sich mit einer Frequenz von 4 - 6 Hertz an der vollkommen entspannten Extremität manifestiert und durch Bewegung unterdrückt werden kann (Postuma et al., 2015).

Zur Quantifizierung der Ausprägung der motorischen Symptomatik der PK gilt Teil 3 der *Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)* als etabliertes Messinstrument.

2.1.4.2 Nicht-motorische Symptomatik

Neben dieser im Rahmen der Diagnosestellung vornehmlich erfassten motorischen Symptomatik existieren mehrere relevante nicht-motorische Symptome, von denen nahezu 100 % der an der PK erkrankten Personen im Krankheitsverlauf betroffen sind (Rodriguez-Blazquez et al., 2021) und die die Lebensqualität der Patienten mitunter stärker beeinträchtigen als die motorischen Defizite (Chaudhuri et al., 2006). Während die Anzahl der nicht-motorischen Einschränkungen bei fortschreitender Erkrankung zunimmt (Khoo et al., 2013), können einige nicht-motorische Beeinträchtigungen wie z.B. Obstipation, Hyposmie, REM-Schlaf-Verhaltensstörung oder Depression bereits in frühen Krankheitsstadien, vor der Manifestation motorischer Symptome und damit vor der eigentlichen Diagnosestellung eines PS, vorhanden sein (Postuma et al., 2012).

Je nach betroffenem System lässt sich die nicht-motorische Symptomatik in verschiedene Gruppen unterteilen.

Einerseits existiert ein neuropsychiatrischer Symptomkomplex, zu dem u.a. Depression, Demenz, Apathie, Halluzinationen und Angststörungen zählen.

Depression gilt mit einer Prävalenz von ca. 20 - 30 % als eines der häufigsten nicht-motorischen Symptome bei der PK (Reijnders et al., 2008, Riedel et al., 2016). Beachtenswert ist hierbei, dass eine Depression bereits vor Diagnosestellung sowie in frühen Stadien der PK vorhanden sein kann (Gustafsson et al., 2015) und in diesem Zusammenhang als Risikofaktor für eine schlechtere Prognose gilt (Bega et al., 2015).

Weiterhin entwickeln mehr als 75 % der an der PK erkrankten Personen in einem Zeitraum von 8 Jahren eine Demenz (Aarsland et al., 2003), während ca. 25 - 35 % der Patienten bereits bei Diagnosestellung kognitive Beeinträchtigungen präsentieren (Muslimovic et al., 2005, Foltynie et al., 2004). Neben der eigentlichen Demenz leidet etwa ein Viertel der Patienten lediglich an einem sogenannten Mild Cognitive Impairment (MCI), einer leichten kognitiven Beeinträchtigung ohne Beeinflussung der Alltagskompetenzen (Aarsland et al., 2010), die aber zur Entwicklung einer manifesten Demenz im weiteren Krankheitsverlauf prädisponiert (Pedersen et al., 2013). Im Unterschied zur häufigsten Demenz-Erkrankung, der Alzheimer-Krankheit, zeigt sich bei der Parkinson-Demenz ein verändertes Symptomspektrum, das u.a. mit einem vermehrten Auftreten von Depressionen, Schlafstörungen sowie visuellen und akustischen Halluzinationen einhergeht (Galvin et al., 2006).

Um die Beeinträchtigung der Patienten durch neuropsychiatrische Symptome in Form von kognitiven Dysfunktionen zu eruieren, eignen sich u.a. die *Mini-Mental State Examination* (MMSE) sowie das *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) zur Detektion.

Als nächste Gruppe lassen sich vegetative Symptome als Zeichen einer Dysfunktion des autonomen Nervensystems zusammenfassen.

Einen relevanten Komplex bilden hierbei Störungen der Blutdruckregulation. So lässt sich bei etwa einem Drittel der Patienten eine supine hypertension, definiert als arterielle Hypertonie in liegender Position, nachweisen (Fanciulli et al., 2016), während ca. 20 % eine symptomatische orthostatische Hypotonie präsentieren (Ha et al., 2011), die sich in Form von Schwindel oder Synkopen bemerkbar machen kann.

Ein weiterer Bereich, der von autonomer Dysfunktion betroffen sein kann, ist der Gastrointestinaltrakt. Eine entscheidende Rolle im Rahmen der Pathophysiologie spielen eine neuronale Degeneration sowie alpha-Synuclein-Ablagerungen im enterischen Nervensystem, die Symptome einer Obstipation, Gastroparese und auch Sialorrhö mitverantworten können (Micieli et al., 2003).

Darüber hinaus gelten urologische wie auch sexuelle Funktionsstörungen als wichtige autonome Dysfunktionen (Bronner et al., 2004, McDonald et al., 2017).

Weiterhin gibt es einen sensorischen Symptomkomplex, der olfaktorische Dysfunktionen wie auch Schmerzen umfasst.

Störungen des Geruchssinns in Form einer Hyp- oder Anosmie lassen sich bei etwa 90 % der Patienten, häufig bereits Jahre vor Beginn der Erkrankung nachweisen (Doty, 2012). Aufgrund dieser Tatsache gilt die Symptomatik als potenzieller Marker zur Diagnosestellung in einem frühen Stadium und ist ebenfalls pathophysiologisch von Interesse, da eine Akkumulation von alpha-Synuclein in den Neuronen des Bulbus olfactorius nachgewiesen werden konnte (Pearce et al., 1995) und dieser als ein möglicher Entstehungsort der PK vermutet wird (Del Tredici and Braak, 2016).

Weiter gelten Schmerzen mit einer Prävalenz von etwa 40 % als verbreitetes Symptom (Negre-Pages et al., 2008), das im Rahmen der PK multifaktoriell verursacht werden kann.

Abschließend lässt sich festhalten, dass mehr als die Hälfte der Patienten an Schlafstörungen leidet (Dodet et al., 2024), die die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigen können (Zhang et al., 2020). Typische Schlafstörungen in diesem Zusammenhang sind die REM-Schlaf-Verhaltensstörung, exzessive Tagesschläfrigkeit sowie Insomnie (Bollu and Sahota, 2017).

2.1.5 Diagnostik

2.1.5.1 Phaseneinteilung

Zum besseren Verständnis der Diagnostik sind grundlegende Kenntnisse zum Verlauf der Erkrankung von Vorteil.

Hierbei unterteilt man den Verlauf der PK in drei Phasen:

Die Erkrankung beginnt mit einer präklinischen Phase, in der der neurodegenerative Prozess bereits eingesetzt hat, klinisch aber noch keinerlei Symptome verursacht. Für eine Diagnosestellung in diesem Stadium der Erkrankung sind zuverlässige Biomarker erforderlich, die zum jetzigen Stand der Forschung noch nicht etabliert sind, sodass eine derart frühe Diagnosestellung aktuell noch nicht möglich ist (Berg et al., 2014).

Hierauf folgt ein Prodromalstadium, das sich durch das Vorhandensein erster Symptome auszeichnet, die aber noch nicht die klassischen klinischen Diagnosekriterien einer PK erfüllen. 2015 wurden von der MDS Forschungskriterien veröffentlicht, die auf Grundlage von Risikofaktoren sowie diagnostischen Markern, wie z.B. motorischen oder nicht-motorischen Symptomen, eine Wahrscheinlichkeit berechnen, mit der sich die untersuchte Person im Prodromalstadium der PK befindet (Berg et al., 2015, Heinzel et al., 2019).

Die dritte und letzte Phase der PK stellt die klinische Phase dar. Erst in diesem Stadium liegen die klassischen motorischen Symptome in einer derartigen Ausprägung vor, dass die Diagnosekriterien eines PS und damit einer PK erfüllt werden können.

2.1.5.2 Klinische Diagnosekriterien

Ein grundsätzliches Dilemma im Rahmen der Diagnostik der PK besteht darin, dass eine definitive Diagnosesicherung zum jetzigen Zeitpunkt erst im Rahmen einer Autopsie mit zerebraler histopathologischer Untersuchung möglich ist (Tolosa et al., 2006, Hughes et al., 1992). Mit dem Ziel, bis dorthin eine möglichst zuverlässige Diagnosestellung zu erlauben, werden in diesem Kontext Diagnosekriterien für das klinische Stadium der PK definiert.

Die aktuelle S2k-Leitlinie „Parkinson-Krankheit“ empfiehlt diesbezüglich den Einsatz der klinischen Diagnosekriterien der MDS (Postuma et al., 2015).

Im Vergleich zu den ehemaligen Diagnosekriterien lassen sich einige Neuerungen deklarieren. So erhält beispielsweise der zeitliche Verlauf der Erkrankung eine stärkere Gewichtung und es wird in Form der Hyposmie erstmals ein nicht-motorisches Symptom bei der Diagnosestellung berücksichtigt. Insgesamt bleibt die PK aber eine klinische Diagnose, bei der das PS als das zentrale diagnostische Merkmal gilt.

Nachdem ein PS festgestellt wurde, wird in einem nächsten Schritt anhand der Diagnosekriterien die Wahrscheinlichkeit einer PK als Ursache des Syndroms definiert. Hierfür wurden vier supportive Kriterien als positive Merkmale sowie zehn Red Flags und neun absolute Ausschlusskriterien als negative Merkmale festgelegt. Während supportive Kriterien die Wahrscheinlichkeit der Diagnose PK unterstützen, sprechen Red Flags dagegen. Bei Vorliegen eines Ausschlusskriteriums wird die Diagnose der PK derart unwahrscheinlich, dass sie prinzipiell anhand der Kriterien zu verwerfen ist.

Je nach individueller Kombination der Merkmale werden anschließend zwei Stufen der Wahrscheinlichkeit hinsichtlich des Vorliegens einer PK unterschieden. Einerseits gibt es die klinisch etablierte PK, mit dem Ziel einer Spezifität von mindestens 90 %, andererseits die klinisch wahrscheinliche PK, bei der sowohl Sensitivität wie auch Spezifität mindestens 80 % betragen sollen. Um eine klinisch etablierte PK diagnostizieren zu können, müssen mindestens zwei supportive Kriterien erfüllt werden, während weder ein Ausschlusskriterium noch eine Red Flag vorzufinden ist. Die Diagnose einer klinisch wahrscheinlichen PK ist dann zu stellen, wenn zum einen kein Ausschlusskriterium nachweisbar ist und zum anderen die Red Flags durch die supportiven Kriterien kompensiert werden (Postuma et al., 2015).

2.1.5.3 Weitere Diagnostik

Neben den Untersuchungen, die im Rahmen der klinischen Diagnosekriterien ohnehin durchzuführen sind, gibt es weitere, v.a. apparative und genetische diagnostische Methoden, die vornehmlich für differentialdiagnostische Fragestellungen und zur Steigerung der Diagnosesicherheit herangezogen werden.

Nach der aktuellen S2k-Leitlinie „Parkinson-Krankheit“ sollte möglichst frühzeitig im Krankheitsverlauf eine kraniale Bildgebung, vorzugsweise in Form einer kranialen Magnetresonanztomographie (cMRT) zum differentialdiagnostischen Ausschluss symptomatischer wie auch atypischer PS erfolgen. Hierbei sollten standardisierte (T1- und T2-gewichtete, sowie fakultativ suszeptibilitäts- und diffusionsgewichtete) Sequenzen zum Einsatz kommen (Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023). Unterstützend kann erwogen werden, eine transkraniale Hirnparenchymsonographie zum Ausschluss symptomatischer sowie atypischer PS durchzuführen (Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023).

Weiterhin kann der Einsatz nuklearmedizinischer Bildgebungsverfahren in Betracht gezogen werden und es wird empfohlen, Patienten mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen einer hereditären Ursache des PS, genetische Diagnostik hinsichtlich wichtiger ursächlicher Gene anzubieten. Allgemeine routinemäßige Untersuchungen zur Erfassung des polygenen Risikos bei der PK hingegen sollten nicht durchgeführt werden (Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023).

2.1.6 Therapie

Die Therapie der PK besteht aus den drei großen Gruppen der medikamentösen, nicht-medikamentösen sowie chirurgischen Behandlungsoptionen. Hierbei wird grundsätzlich ein rein symptomatischer Therapieansatz verfolgt, neuroprotektive oder krankheitsmodifizierende Therapieoptionen sind perspektivisch ein erstrebenswertes Ziel, stehen derzeit aber noch nicht zur Verfügung (Armstrong and Okun, 2020).

Zur initialen pharmakologischen Monotherapie werden vornehmlich Levodopa-Präparate, Non-Ergot-Dopamin-Agonisten sowie Monoaminoxidase-B-Hemmer empfohlen. Alle drei Gruppen verfolgen pharmakodynamisch das Ziel, die dopaminerge Neurotransmission zu steigern. Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf stehen darüber hinaus weitere Substanzklassen wie Anticholinergika, Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und NMDA-Antagonisten in Form von Amantadin und auch unterschiedliche Applikationsformen wie beispielsweise eine subkutane Apomorphin-Pumpe (Dopamin-Agonist) oder eine Levodopa-Gabe per Jejunalsonde zur Verfügung. Die aufgeführten medikamentösen Therapieoptionen werden auch kombiniert eingesetzt, um eine möglichst suffiziente Behandlung der Patienten sicherzustellen (Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023).

Eine weitere Therapiesäule stellen die nicht-medikamentösen Behandlungsansätze dar, bei denen u.a. regelmäßig durchgeführte Physiotherapie (Tomlinson et al., 2013) sowie Logopädie (Ramig et al., 2018) als etablierte Therapieoptionen gelten.

Die letzte große Gruppe bilden die chirurgischen Behandlungsoptionen. Hierzu zählt man in erster Linie die tiefe Hirnstimulation (THS), die bei fortgeschrittener Erkrankung Anwendung findet und mit einer stereotaktischen Implantation von Elektroden in eine zerebrale Zielstruktur, vornehmlich den Nucleus subthalamicus (STN) einhergeht (Hariz and Blomstedt, 2022).

Abschließend sind noch spezifische Therapiemöglichkeiten, die bei Vorliegen entsprechender nicht-motorischer Symptomatik Verwendung finden, zu erwähnen. So können beispielsweise selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer wie Venlafaxin oder Paroxetin zur Behandlung von Depression bei der PK eingesetzt werden (Richard et al., 2012).

2.2 Vorhersage des Gehirnalters

2.2.1 Biomarker des Alterns

Allgemein wird das Altern als eine zeitabhängige Verschlechterung der physiologischen Funktionen, die für das Überleben und die Fruchtbarkeit notwendig sind, definiert, wobei die Merkmale des Alterns alle Individuen einer Art betreffen (Gilbert and Singer, 2000). Bemerkenswert ist, dass der Alterungsprozess hinsichtlich Geschwindigkeit sowie Art und Weise der Manifestation eine interindividuelle Varianz aufweist und so das biologische nicht zwangsläufig mit dem chronologischen Alter einer Person übereinstimmen muss (Raz et al., 2005, Burkle et al., 2015) (Abbildung 5). Auch wenn Alterung per se nicht als pathologisch betrachtet wird, entwickelt sich dennoch mit höherem Lebensalter eine gesteigerte Morbidität (Vos et al., 2012).

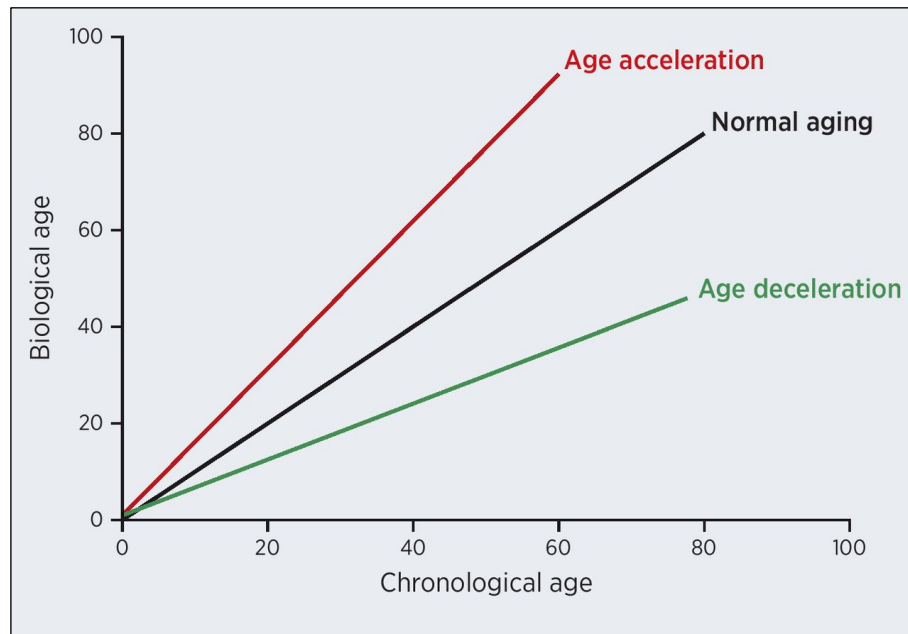


Abbildung 5: Vergleich zwischen biologischem und chronologischem Alter (Yu et al., 2020)

In diesem Zusammenhang wird schon seit dem letzten Jahrhundert nach quantifizierbaren Merkmalen gesucht, die als Biomarker des Alterns Hinweise auf das biologische Alter einer Person liefern können (Ludwig and Smoke, 1980). Hierzu zählen u.a. die Länge der Telomere, das Muster der DNA-Methylierung sowie Messungen der Griffkraft und des Body-Mass-Index (Cole et al., 2019). Es erscheint jedoch eher unwahrscheinlich, dass ein einzelnes Merkmal den gesamten Alterungsprozess umfangreich abbilden kann und so lautet ein Ziel, verschiedene Biomarker zu entwickeln, die ggf. in Kombination eine präzise Angabe des biologischen Alters einer Person ermöglichen (Burkle et al., 2015).

Im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit oder der PK, bei denen ein höheres Lebensalter einen entscheidenden Risikofaktor für das Auftreten der Erkrankungen darstellt (Abbott, 2011, Pringsheim et al., 2014), ist in erster Linie die Quantifizierung des Hirnalterungsprozesses von Interesse (Cole and Franke, 2017). Hirnalterung im Speziellen manifestiert sich dabei u.a. anhand struktureller zerebraler Veränderungen sowie einer Verminderung der kognitiven Fähigkeiten (Fjell and Walhovd, 2010). Durch einen Rückgang der Reparatur- und Reorganisationsmechanismen (Gonzalez-Escamilla et al., 2018) kommt es u.a. zu einer veränderten interzellulären Kommunikation, einer mitochondrialen Dysfunktion sowie einer Abnahme der Proteostase, die mit einer gesteigerten Aggregation beschädigter und fehlgefalteter Proteine einhergeht (Lopez-Otin et al., 2023). Es bleibt jedoch eine zentrale Herausforderung, die zugrunde liegenden Mechanismen zwischen Hirnalterung und Neurodegeneration, insbesondere hinsichtlich der Differenzierung normaler Alterungsprozesse und pathologischer Veränderungen, zu eruieren.

Die zuverlässige Erkennung zerebraler Alterung könnte dazu beitragen, latente neuropathologische Einflüsse sowie neurodegenerative Prozesse bereits in einem präklinischen Stadium zu identifizieren und so als Biomarker eine frühere Diagnosestellung neurodegenerativer Erkrankungen ermöglichen (Cole and Franke, 2017).

2.2.2 Vorhersage des Gehirnalters als Konzept

Unter Verwendung spezifischer Modelle wird das Gehirnalter einer Person geschätzt und anschließend mit ihrem chronologischen Alter verglichen (Baecker et al., 2021a). Die durch Subtraktion des chronologischen Alters vom vorhergesagten Gehirnalter errechnete Differenz, das Gehirnalter-Delta (Smith et al., 2019), kann nun entweder einen positiven Wert annehmen, was gelegentlich als beschleunigtes Altern interpretiert wird oder einen negativen Wert, was manchmal als verzögertes Altern ausgelegt wird (Baecker et al., 2021b). Eine 70-jährige Person würde so beispielsweise, bei einem geschätzten Gehirnalter von 75 Jahren, ein Gehirnalter-Delta von + 5 Jahren aufweisen (Franke and Gaser, 2019).

Allgemein werden bei der Entwicklung entsprechender Modelle zur Vorhersage des Gehirnalters verschiedene Ansätze verfolgt, wobei sich die Nutzung maschinellen Lernens in Kombination mit Neurobildgebung in Form von strukturellen MRT-Aufnahmen als vielversprechend erweist und die verbreitetste Methode ist (Baecker et al., 2021a).

Maschinelles Lernen stellt einen Bereich der künstlichen Intelligenz dar, der durch die Entwicklung von Algorithmen in der Lage ist, Trends und Muster in bestehenden Daten zu erkennen und hieraus Vorhersagen zu neuen Daten abzuleiten (Vieira et al., 2017).

Anhand struktureller MRT-Aufnahmen gesunder Erwachsener lassen sich altersspezifische Veränderungen abgrenzen, die durch die Verwendung morphometrischer Maße quantifiziert

werden können. Diese hirnmorphologischen Veränderungen manifestieren sich im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses insbesondere in Form einer Abnahme der CT, der CSA sowie des CV und können hierbei von der künstlichen Intelligenz als Muster erfasst werden (Storsve et al., 2014) (Abbildung 6).

So werden Modelle zur Vorhersage des Gehirnalters zunächst anhand der MRT-Daten einer Kohorte gesunder Personen generiert und anschließend zur Schätzung des Gehirnalters neuer Probanden eingesetzt, indem eine Analyse der individuellen neuroanatomischen Abweichung von der Norm durchgeführt wird (Baecker et al., 2021b).

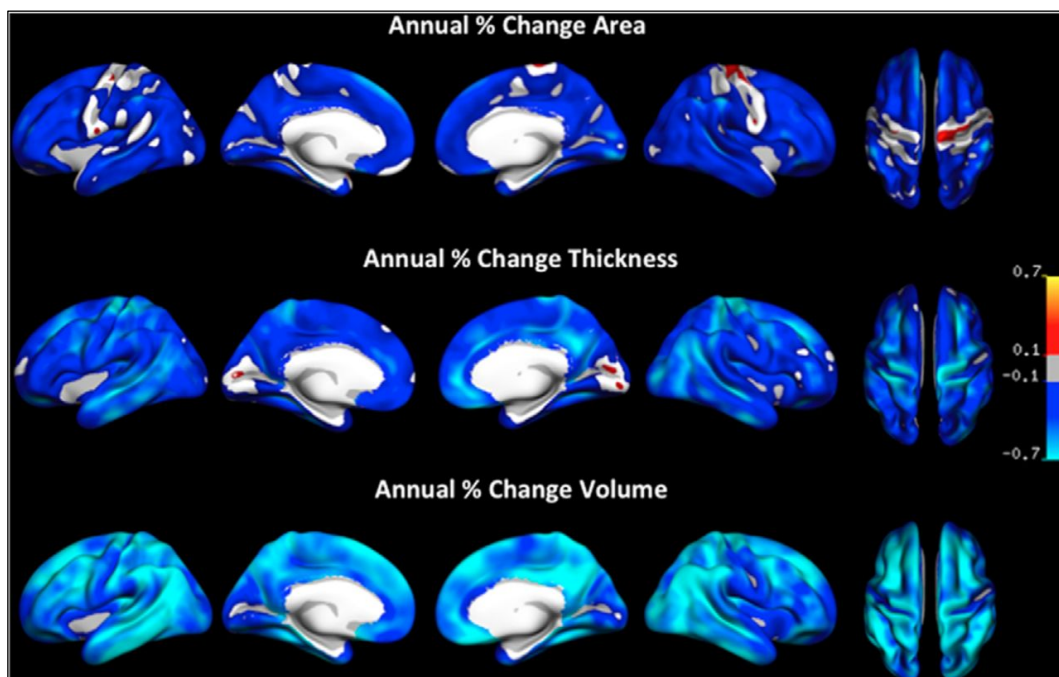


Abbildung 6: Jährliche prozentuale Veränderungen der CSA (oben), der CT (Mitte) und des CV (unten) (Storsve et al., 2014)

Grundsätzlich unterscheiden sich die verschiedenen Modelle zur Vorhersage des Gehirnalters hinsichtlich der angewandten Methoden. So variieren u.a. die Stichprobengröße, die Technik der Datenvorverarbeitung sowie die Art der Datenanalyse, die auf Ebene einzelner Voxel oder auf Ebene anatomischer Hirnregionen durchgeführt werden kann. Darüber hinaus gibt es verschiedene Möglichkeiten bei der Wahl des analytischen Modells, wobei insbesondere Support Vector Regression (SVR), Relevance Vector Regression (RVR) und Gaussian Process Regression (GPR) als unterschiedliche Methoden maschinellen Lernens eingesetzt werden.

Der am besten geeignete methodische Ansatz steht in diesem Zusammenhang noch nicht fest, jedoch scheint die Leistung eines Modells zur Vorhersage des Gehirnalters stärker durch

die eingegebenen Daten als durch die Wahl des analytischen Modells beeinflusst zu werden (Baecker et al., 2021a).

2.2.3 Vorhersage des Gehirnalters im Kontext der Parkinson-Krankheit

Im Rahmen der PK wird die strukturelle cMRT routinemäßig bisher in erster Linie zum differentialdiagnostischen Ausschluss atypischer sowie symptomatischer PS eingesetzt (Heim et al., 2017).

Zum Thema Vorhersage des Gehirnalters in Kombination mit der PK wurden bisher nur wenige Studien durchgeführt (Beheshti et al., 2020, Eickhoff et al., 2021, Beheshti et al., 2024). Erste Untersuchungen weisen darauf hin, dass sich bei bestehender PK Veränderungen der Hirnmorphologie nachweisen lassen, die anhand entsprechender Modelle in Form einer vergrößerten Differenz zwischen ermitteltem Gehirnalter und chronologischem Alter quantifiziert werden können (Beheshti et al., 2020, Eickhoff et al., 2021, Beheshti et al., 2024).

Hierbei bestehen interindividuelle Unterschiede. Während etwa ein Drittel der Patienten selbst bei fortgeschrittener PK keine signifikante kortikale Atrophie präsentiert, lassen sich bei den übrigen Patienten verschiedene Muster hirmorphologischer Veränderungen abgrenzen (Uribe et al., 2016), die auch schon in frühen Stadien der PK festgestellt werden können (Uribe et al., 2018).

In diesem Zusammenhang wird das Geschlecht als beeinflussender Faktor diskutiert. Einige Studien deuten darauf hin, dass die Gehirnmorphologie je nach Geschlecht variiert. So weisen Männer im Unterschied zu Frauen ein höheres CV, eine höhere CSA sowie ein höheres nicht-kortikales Volumen (nCV), nicht jedoch eine größere CT auf (Sowell et al., 2007, Fjell et al., 2009, McKay et al., 2014, Potvin et al., 2017, Wang et al., 2019). Auch gibt es erste Erkenntnisse, die im Speziellen einen Zusammenhang zur PK herstellen. So beschreiben manche Studien eine bei männlichen im Vergleich zu weiblichen Patienten verminderte CT (Yadav et al., 2016, Li et al., 2023, Oltra et al., 2024). In einer aktuellen Studie an Patienten mit PK ohne Demenz wurde festgestellt, dass die männliche im Vergleich zur weiblichen Kohorte insbesondere in frontoparietalen Regionen eine stärkere kortikale Atrophie aufweist (Oltra et al., 2024) (Abbildung 7).

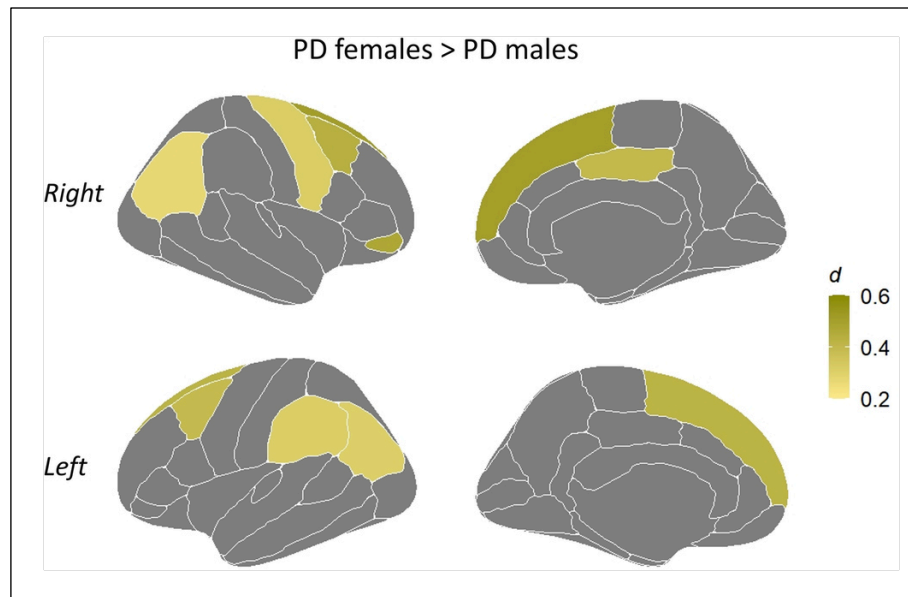


Abbildung 7: Regionen mit signifikant verminderter CT der männlichen im Vergleich zur weiblichen Patientenkohorte (Oltra et al., 2024)

Bezüglich des Hirnalterungsprozesses werden zumeist keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede beschrieben (Sowell et al., 2007, Fjell et al., 2009, Pfefferbaum et al., 2013, Li et al., 2023). Eine aktuelle Studie zur Vorhersage des Gehirnalters im Kontext der PK konnte jedoch eine signifikant größere Differenz zwischen ermitteltem Gehirnalter und chronologischem Alter bei männlichen im Unterschied zu weiblichen Patienten mit PK nachweisen (Beheshti et al., 2024).

Das Geschlecht wird im Kontext von Modellen zur Vorhersage des Gehirnalters als möglicher Störfaktor angesehen (Franke et al., 2014, Bittner et al., 2021), eine abschließende Klärung dieser Thematik ist noch nicht erfolgt.

3 Material und Methoden

3.1 Rekrutierung und Stichprobe

3.1.1 Zusammensetzung der Kohorten

Insgesamt wurden 905 Personen in die Studie eingeschlossen, davon 839 als gesunde Kontrollpersonen (HC, healthy controls) und 66 als Patienten mit PK. Die Alters- und Geschlechtsverteilungen der Kohorten wurden anhand des Chi-Quadrat- sowie des t-Tests untersucht.

Die gewonnenen MRT-Aufnahmen stammen dabei aus sieben verschiedenen Datensätzen (Tabelle 1).

Diese umfassen den *Information eXtraction from Images* (IXI)-Datensatz, die *Nathan Kline Institute-Rockland Sample* (NKI-RS)- und *Parkinson's Disease Datasets-Tao Wu* (PDD-TW)-Datensätze der *International Neuroimaging Data-Sharing Initiative* (INDI), sowie Datensätze der *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI), der *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI), der *Frontotemporal Lobar Degeneration Neuroimaging Initiative* (FTLDNI) und der Universitätsmedizin (UM) Mainz.

Kohorte	Altersspanne (Jahre)	n (weiblich / männlich)	Datenquelle
HC	40 - 86	223 (132 / 91)	IXI (http://brain-development.org/ixi-dataset/)
HC	40 - 79	138 (77 / 61)	NKI-RS (http://fcon_1000.projects.nitrc.org/)
HC	57 - 75	19 (7 / 12)	PDD-TW (http://fcon_1000.projects.nitrc.org/)
HC	56 - 89	291 (158 / 133)	ADNI (http://adni.loni.usc.edu/)
HC	45 - 85	145 (58 / 87)	PPMI (http://www.ppmi-info.org/)
HC	46 - 77	23 (13 / 10)	FTLDNI (https://memory.ucsf.edu/research-trials/research/allftd)
PK	58 - 74	20 (9 / 11)	PDD-TW (http://fcon_1000.projects.nitrc.org/)
PK	41 - 77	46 (16 / 30)	UM Mainz (https://imaging-neurostim.com)

Tabelle 1: Zusammensetzung der Kohorten

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Unter der Annahme, dass die zugrundeliegenden biologischen Prozesse bei neurologischen Erkrankungen mit Einsetzen in einem jungen Lebensalter von denen mit Erstmanifestation in einem höheren Lebensalter abweichen können (Gonzalez-Escamilla et al., 2018), wurden nur Teilnehmer in einem Alter zwischen 40 und 95 Jahren in die Studie aufgenommen.

Die genauen Teilnahmebedingungen der HC-Kohorte wiesen je nach Datensatz leichte Unterschiede auf, jedoch mussten grundsätzlich ähnliche Kriterien erfüllt werden.

Die Probanden mussten eine intakte kognitive Funktion aufweisen, die einerseits durch das Fehlen von Beschwerden in der Anamnese sowie andererseits durch ein fehlerloses Durchführen der MMSE bzw. des MoCA definiert wurde. Zudem war es erforderlich, dass keine Erkrankungen mit potenziellem Einfluss auf die Kognition oder die zerebrale Bildgebung vorlagen und eine leere Familienanamnese hinsichtlich neurodegenerativer Erkrankungen bestand. Als weitere Ausschlusskriterien galten pathologische Befunde in der zerebralen Bildgebung sowie die Einnahme von Medikamenten im Rahmen einer Erkrankung.

Bei den Teilnehmern der Patientenkohorte wurde anhand der MDS-Diagnosekriterien eine PK diagnostiziert.

3.2 Entwicklung der Modelle zur Vorhersage des Gehirnalters

3.2.1 Bildgebung und Vorverarbeitung der Daten

In einem ersten Schritt der Modellentwicklung wurden MRT-Aufnahmen akquiriert und vorverarbeitet (Abbildung 8).

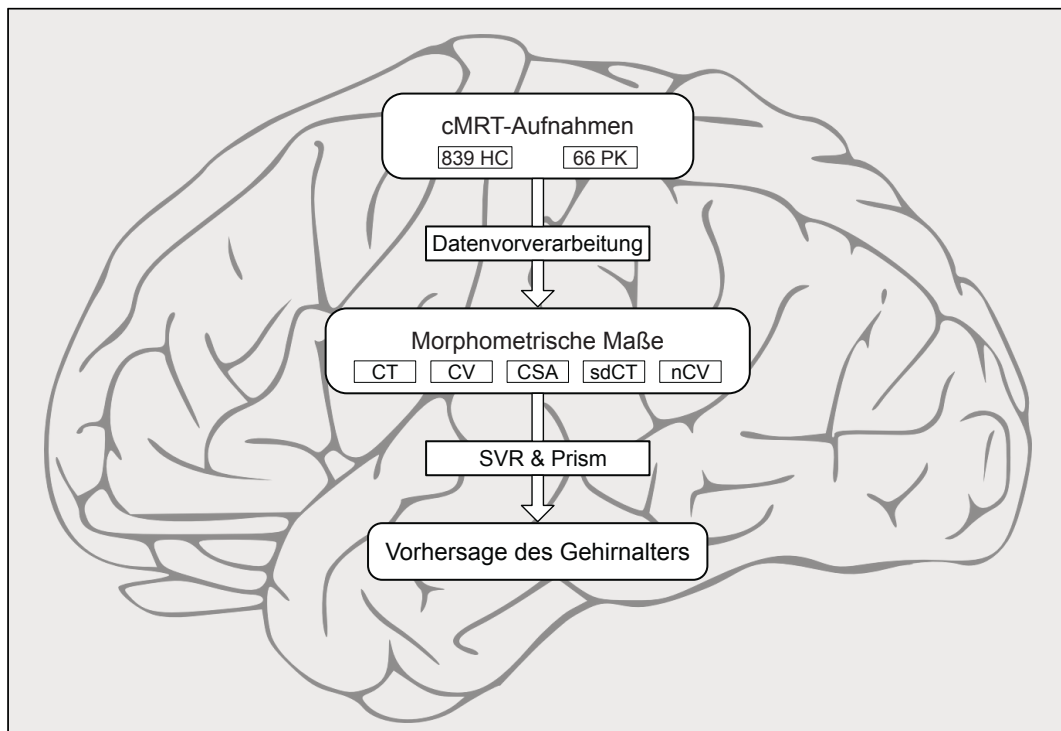


Abbildung 8: Zusammenfassende Darstellung der Modellentwicklung

Um störende Effekte durch unterschiedliche Feldstärken der MRT-Geräte zu vermeiden, wurden nur T1-gewichtete, sagittale MRT-Aufnahmen einbezogen, die mit einer magnetischen Flussdichte von 3 Tesla angefertigt wurden.

Unter Einsatz des *FreeSurfer*-Softwarepakets (Version 6.0; <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) wurden die MRT-Aufnahmen halbautomatisch vorverarbeitet.

Dabei erfolgten ein Skull-Stripping (Segonne et al., 2004), eine B1-Bias-Field-Correction, eine Talairach-Transformation sowie eine Segmentierung der grauen und weißen Substanz, die eine vergleichbare Genauigkeit wie eine manuelle Beschriftung aufweist (Fischl et al., 2002). Anschließend wurde eine Tessellierung der Grenze zwischen grauer und weißer Substanz mit automatischer Korrektur der Oberflächentopologie durchgeführt (Fischl et al., 2001).

Zudem erfolgte eine Parzellierung des Gehirns in 68 kortikale sowie 51 subkortikale Regionen, sodass insgesamt 119 Merkmalsregionen definiert wurden. Während die kortikale Einteilung

anhand des Desikan-Killiany Atlas, der 34 Regionen pro Hemisphäre und somit 68 Regionen insgesamt festlegt (Desikan et al., 2006), durchgeführt wurde, orientierte sich die subkortikale Gliederung am Harvard-Oxford Atlas (Frazier et al., 2005, Makris et al., 2006, Goldstein et al., 2007). Dieser definiert 21 subkortikale Regionen, die im Rahmen unseres Modells durch Modifizierung und weitere Unterteilung u.a. des Hippocampus (Iglesias et al., 2015a), des Corpus callosum sowie des Hirnstamms (Iglesias et al., 2015b) in insgesamt 51 subkortikalen Regionen resultierten.

Als morphometrische Maße wurden die CT, das CV, die CSA und die Standardabweichung der kortikalen Dicke (sdCT) in den kortikalen sowie das nCV in den nicht-kortikalen Regionen erhoben. Während die CT als Abstand zwischen der innersten und äußersten Schicht des zerebralen Cortex definiert wird, beschreibt die CSA die Oberfläche des zerebralen Cortex. Das CV wird festgelegt durch das Volumen der grauen Substanz des zerebralen Cortex, das nCV gibt das Volumen der grauen Substanz verschiedener subkortikaler Strukturen an.

3.2.2 Generierung der Vorhersagewerte anhand der morphometrischen Maße

Zur Vorhersage des individuellen Gehirnalters wurden die von den MRT-Aufnahmen abgeleiteten morphometrischen Maße in eine SVR mit Radial Basis Function (RBF)-Kernel eingespeist (Abbildung 8). Vor Anpassung der Modelle wurden die Daten standardisiert und es erfolgte eine automatische Optimierung der Modellhyperparameter (Gamma und Epsilon). Zur Bewertung des SVR-Modells wurde eine 10-fache Kreuzvalidierung durchgeführt.

Die Anpassung der Modelle zur Vorhersage des Gehirnalters erfolgte zunächst durch ein Training anhand der morphometrischen Daten von 80 % der HC-Kohorte (n = 671). Anschließend wurden die Modelleleistungen bewertet, indem sie anhand der Daten der verbleibenden 20 % der Kohorte (n = 168) getestet wurden. Die Patientenkohorte wurde zur Validierung der Modelle eingesetzt.

Zunächst wurden bei allen Modellen die morphometrischen Maße (CT, CV, CSA, sdCT und nCV) unabhängig voneinander betrachtet. Anschließend wurden zusätzlich zusammengesetzte Maße gebildet, die kortikale und nicht-kortikale Regionen enthalten, indem die Maße CT, CV und CSA jeweils mit dem nCV kombiniert wurden.

Um die Reproduzierbarkeit der erhaltenen Vorhersagen zu bewerten und eine Überanpassung des Modells zu vermeiden, wurde die Matlab Toolbox *Prism* (Multiple spline regression with regularization, dimensionality reduction, and feature selection) eingesetzt (Madan, 2016). Prism nutzt eine Kombination statistischer Methoden zur Durchführung Spline-basierter multipler Regression. Diese wird unter Verwendung von Regularisierung, Dimensionalitätsreduktion und Merkmalsauswahl unter Implementierung einer beschleunigten Sparse-Bayesian-Modellierung (Version 2; <http://www.miketipping.com/sparsebayes.htm>)

durchgeführt (Tipping and Faul, 2003, Madan, 2016). Dabei wurde gezeigt, dass (Spline-basierte) nicht-lineare Regressionen zur Untersuchung altersbedingter Unterschiede in der Hirnmorphologie besser geeignet sind als lineare oder quadratische Regressionen (Fjell et al., 2013, Madan, 2016).

3.3 Methodische Aspekte zur Bearbeitung der Fragestellungen

3.3.1 Vorhersage des Gehirnalters und Modellleistungen

Das zentrale Ergebnis der Analyse war das individuell vorhergesagte Gehirnalter.

Die Leistung der Modelle wurde einerseits anhand des Bestimmtheitsmaßes R^2 als Maß für die erklärte Varianz sowie andererseits anhand des Median Absolute Errors (MdAE), des Mean Absolute Errors (MAE), des auf den Altersbereich der jeweiligen Kohorte standardisierten Mean Absolute Errors (sMAE) und des Root Mean Squared Errors (RMSE), also der Wurzel des mittleren quadratischen Fehlers, bewertet. Der sMAE misst dabei den Durchschnitt der Residuen und ist in standardisierter Form robust gegenüber Daten mit Ausreißern. Der RMSE gibt die Varianz der Residuen an.

Abschließend wurde das Gehirnalter-Delta berechnet, indem das chronologische Alter vom vorhergesagten Gehirnalter subtrahiert wurde.

Die Modellleistungen wurden für die Teilnehmer der HC- wie auch der PK-Kohorte ermittelt. Dabei wurden die Leistungen nicht nur in den beiden Gesamtkohorten, sondern auch jeweils für Frauen und Männer getrennt bestimmt.

3.3.2 Relevanz der Hirnregionen für die Vorhersage des Gehirnalters

Um die Relevanz der einzelnen Hirnregionen bezüglich der Genauigkeit der Vorhersage des Gehirnalters zu bestimmen, wurde zunächst untersucht, inwiefern eine Korrelation zwischen dem vorhergesagten Gehirnalter und dem chronologischen Alter besteht.

Anschließend erfolgte eine Interpretation des Modells, die es ermöglicht, den Beitrag einzelner Merkmale bei der Entwicklung der Vorhersagewerte zu bestimmen. SHAP (*SHapley Additive exPlanations*) stellt eine Attributionsmethode dar, die zur Interpretation des Beitrags einzelner Variablen im Rahmen der Ergebnisanalyse eingesetzt wird (Lundberg and Lee, 2017). Aufgrund ihrer hohen lokalen Genauigkeit, Konsistenz und der Fähigkeit, mit fehlenden Werten umzugehen, wird sie gegenüber anderen Erklärungsmethoden bevorzugt (Shrikumar et al., 2017). Die SHAP-Methode wurde eingesetzt, um zu ermitteln, welche Hirnregionen den größten Beitrag zur Vorhersage des Gehirnalters leisten.

Abschließend wurden sogenannte *centered Individual Conditional Expectation* (c-ICE)-Diagramme einschließlich der jeweiligen *Partial Dependence Plots* (PDP) erstellt, um zu veranschaulichen, inwiefern sich das durch das Modell vorhergesagte Gehirnalter in Abhängigkeit der Werte der als relevant deklarierten Hirnregionen ändert. c-ICE-Diagramme zeigen dabei probandenspezifisch die Entwicklung des Vorhersagewertes in Abhängigkeit eines spezifischen Merkmalswertes, während die Werte anderer Merkmale konstant gehalten werden. Ein PDP stellt den durchschnittlichen Einfluss eines Merkmals dar und kann als Durchschnitt der Linien eines c-ICE-Diagrammes interpretiert werden. So kann das vorhergesagte Gehirnalter für jeden beliebigen Wert eines morphometrischen Maßes einer spezifischen Hirnregion abgebildet werden.

3.3.3 Assoziation zwischen Gehirnalter-Delta und klinischem Status

Die an der UM in Mainz rekrutierten Patienten mit PK ($n = 46$) wurden im Rahmen der Studie einer neurologischen und neuropsychologischen Untersuchung unterzogen, um verschiedene klinische Scores zu erheben. Anschließend wurde die nicht-parametrische Spearman-Korrelation eingesetzt, um zu prüfen, inwiefern eine Assoziation zwischen dem errechneten Gehirnalter-Delta und der klinischen Ausprägung der PK besteht.

3.3.3.1 Durchgeführte Untersuchungen und Tests

Um die Ausprägung der motorischen Symptomatik der Patienten zu quantifizieren, wurde die MDS-UPDRS III eingesetzt.

Diese erhebt anhand von 33 verschiedenen Items einen Status der motorischen Manifestation der PK. Die Werte der einzelnen Items reichen dabei von 0 bis 4, wobei eine 0 keinerlei Beeinträchtigungen und eine 4 schwerste Einschränkungen auf diesem Gebiet bedeutet (Goetz et al., 2008, Perlmutter, 2009). Im Rahmen unserer Studie waren die Patienten zum Untersuchungszeitpunkt adäquat therapiert, sodass sie sich im sogenannten „ON“-Status befanden.

Zur Einschätzung der kognitiven Leistung wurden die Patienten anhand von MMSE sowie MoCA bewertet.

Die MMSE umfasst 11 Fragen bzw. Handlungsanweisungen, die innerhalb weniger Minuten bearbeitet werden können. Bei korrekter Durchführung des Tests wird eine Gesamtpunktzahl von 30 erreicht, während Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen typischerweise geringere Werte erzielen (Folstein et al., 1975).

Eine weitere Möglichkeit zur Detektion einer eingeschränkten kognitiven Funktion stellt das MoCA dar, bei dem ebenfalls maximal 30 Punkte erreicht werden können (Nasreddine et al., 2005). Der Test ist in vielen Bereichen vergleichbar mit der MMSE, jedoch gilt er als aussagekräftiger bezüglich der Erkennung eines MCI (Pinto et al., 2019).

3.4 Statistische Analyse

Alle statistischen Analysen wurden in *MATLAB* (R2018b; The Mathworks, Natick, MA, USA; <https://de.mathworks.com/products/matlab>) und mit dem Paket MultNonParam: Multivariate Nonparametric Methods (Version 1.3.6) (Kolassa and Seifu, 2013) in *RStudio* (Version 1.3.1073; PBC, Boston, MA, USA; <http://www.rstudio.com/>) durchgeführt.

Zur Feststellung der Normalität der Daten wurde der Shapiro-Wilk-Test eingesetzt, wobei anschließend nichtlineare Modelle für die statistische Schlussfolgerung Anwendung fanden.

4 Ergebnisse

4.1 Deskription der Stichprobe

Im Rahmen unserer Studie wurden insgesamt 905 Teilnehmer ausgewertet, wovon 839 Probanden innerhalb der HC-Kohorte und 66 Patienten innerhalb der PK-Kohorte waren (Tabelle 2).

Die klinischen Testergebnisse der Teilnehmer der PK-Kohorte werden in der darauffolgenden Tabelle aufgeführt (Tabelle 3).

	HC (n = 839)	PK (n = 66)
Alter (Jahre), MW \pm SD	64,3 \pm 11,3	62,8 \pm 8,0
weiblich / männlich, (n)	445 / 394	25 / 41
weiblich / männlich, (%)	53 / 47	38 / 62

Tabelle 2: Alters- und Geschlechtsverteilung der Kohorten

Testverfahren	Testergebnis, MW \pm SD
MDS-UPDRS III	22,5 \pm 9,3
MMSE	28,75 \pm 1,07
MoCA	27,35 \pm 2,14

Tabelle 3: Klinische Testergebnisse

Die Altersverteilung in der HC-Kohorte erbrachte einen Mittelwert (MW) und eine Standardabweichung (SD) von 64,3 \pm 11,3 Jahren, während der Altersdurchschnitt in der PK-Kohorte 62,8 \pm 8,0 Jahre betrug, sodass diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten festgestellt werden konnte ($t = 1,35$; $p = 0,18$).

Von den 839 Teilnehmern der gesunden Kohorte waren 445 weiblich und 394 männlich, was einer Verteilung von 53 % zu 47 % entspricht. Innerhalb der Patienten-Kohorte waren 25 Probanden weiblich und 41 männlich, sodass hier ein Verhältnis von 38 % zu 62 % besteht. Der Anteil männlicher Probanden war innerhalb der PK-Kohorte im Vergleich zur HC-Kohorte signifikant größer ($\chi^2 = 5,63$; $p < 0,01$).

4.2 Vorhersage des Gehirnalters und Modellleistungen

4.2.1 Deskription der Trainings- und Testgruppen

Zur Entwicklung der Modelle zur Vorhersage des Gehirnalters wurden die Teilnehmer der HC-Kohorte in eine Trainings- und eine Testgruppe, die 80 % bzw. 20 % der Probanden umfassten, unterteilt (Abbildung 9).

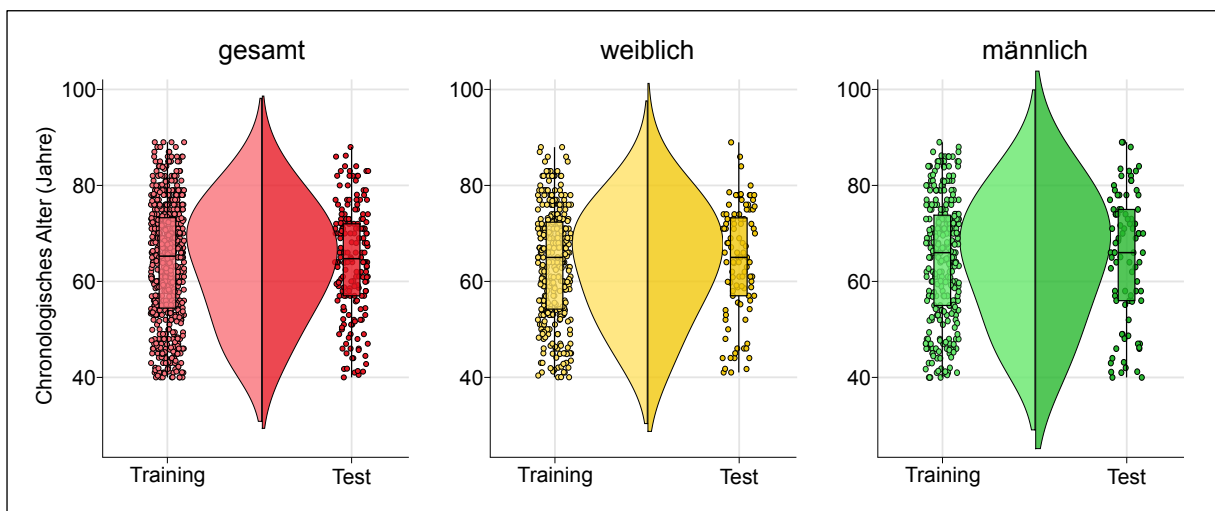


Abbildung 9: Altersverteilung der Trainings- und Testgruppen

Das Durchschnittsalter innerhalb der Trainingsgruppe betrug $64,2 \pm 12,4$ Jahre im Vergleich zu $64,3 \pm 11,3$ Jahren innerhalb der Testgruppe, sodass hierbei kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte ($t = 0,062$; $p = 0,5$). Auch waren die beiden Gruppen hinsichtlich der Geschlechtsverteilung vergleichbar ($\chi^2 = 0,22$; $p = 0,64$). Die Trainingsgruppe bestand dabei aus 356 weiblichen sowie 315 männlichen Personen, während die Testgruppe 89 weibliche und 79 männliche Teilnehmer umfasste, was jeweils dem Verhältnis der Gesamtkohorte mit 53 % zu 47 % entsprach.

Um den Einfluss des Geschlechts auf die Modellleistungen zu untersuchen, wurden die statistischen Analysen nicht nur für die gesamte HC-Kohorte, sondern auch für Männer und

Frauen getrennt durchgeführt. Die Altersverteilungen der weiblichen wie auch der männlichen Kohorte ähnelten dabei der Verteilung innerhalb der gesamten HC-Kohorte. Zwischen dem Durchschnittsalter der weiblichen Trainingsgruppe ($63,3 \pm 11,5$ Jahre) sowie der weiblichen Testgruppe ($64,3 \pm 11,5$ Jahre) konnten keine signifikanten Unterschiede detektiert werden ($t = 0,46$; $p = 0,32$). Auch die Altersverteilungen innerhalb der männlichen Trainingsgruppe (Durchschnittsalter $64,6 \pm 12,7$ Jahre) sowie der männlichen Testgruppe (Durchschnittsalter $65,0 \pm 13,4$ Jahre) waren miteinander vergleichbar ($t = 0,46$; $p = 0,32$).

4.2.2 Modelleleistungen in Abhängigkeit der morphometrischen Maße

In der Gesamtkohorte wurde die beste Modelleleistung durch die Kombination der beiden morphometrischen Maße CT & nCV erreicht ($R^2 = 0,70$; MdAE = 3,73; sMAE = 0,10; RMSE = 6,20) (Abbildung 10; Tabelle 4).

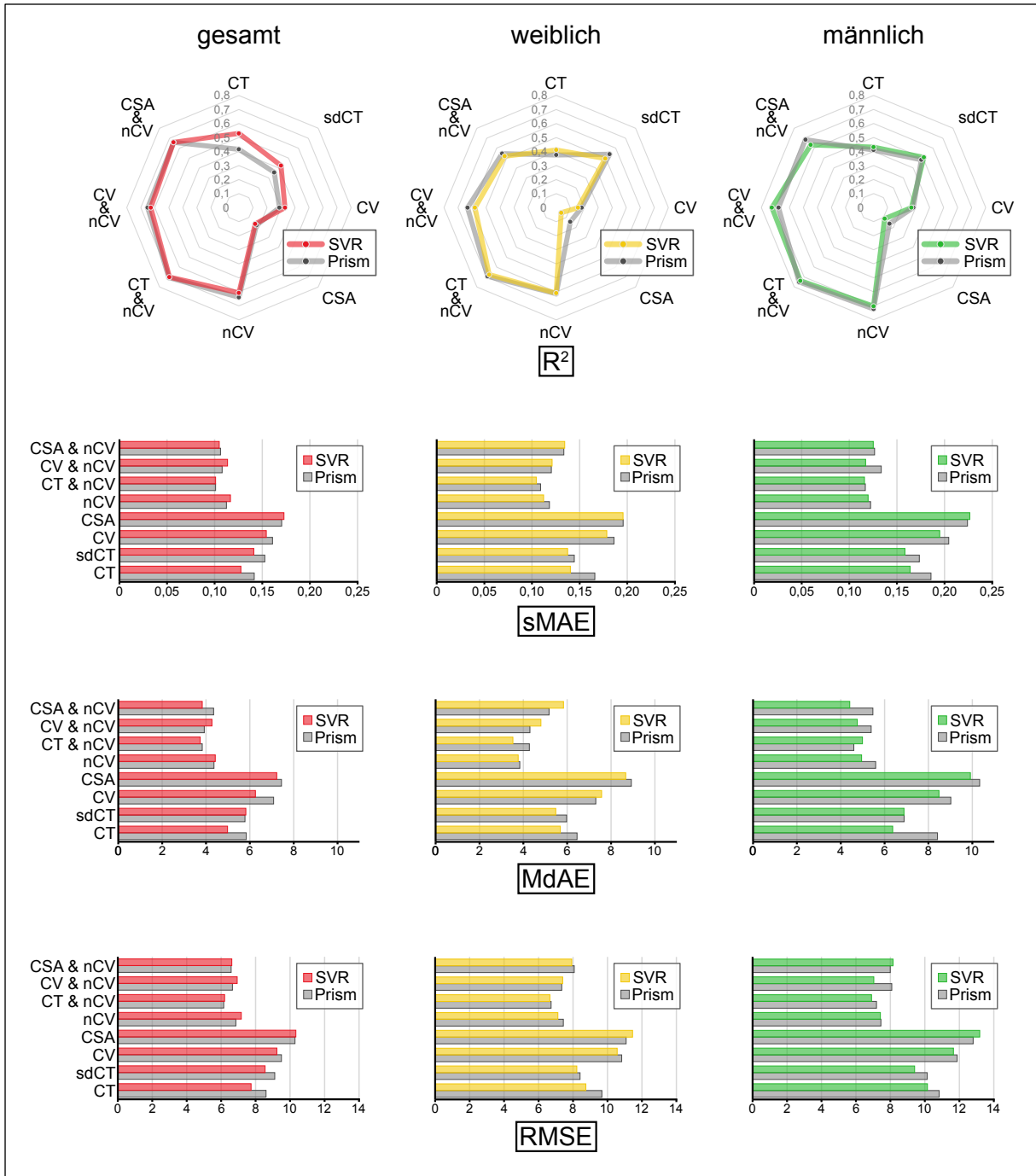


Abbildung 10: Graphische Darstellung der Modelleleistungen in Abhängigkeit der morphometrischen Maße

Modell	Statistisches Maß	SVR			Prism		
		gesamt	weiblich	männlich	gesamt	weiblich	männlich
CT	R ²	0.53	0.41	0.43	0.42	0.38	0.41
	sMAE	0.13	0.14	0.16	0.14	0.17	0.19
	MdAE	4.98	5.69	6.37	5.83	6.45	8.41
	RMSE	7.74	8.75	10.15	8.60	9.68	10.83
sdCT	R ²	0.42	0.49	0.51	0.36	0.54	0.48
	sMAE	0.14	0.14	0.16	0.15	0.14	0.17
	MdAE	5.81	5.48	6.88	5.78	5.97	6.89
	RMSE	8.55	8.22	9.40	9.11	8.41	10.14
CV	R ²	0.33	0.16	0.27	0.29	0.18	0.29
	sMAE	0.15	0.18	0.19	0.16	0.19	0.20
	MdAE	6.25	7.57	8.48	7.08	7.30	9.02
	RMSE	9.23	10.56	11.66	9.50	10.82	11.87
CSA	R ²	0.16	0.05	0.11	0.18	0.14	0.17
	sMAE	0.17	0.20	0.23	0.17	0.20	0.22
	MdAE	7.22	8.67	9.91	7.44	8.92	10.34
	RMSE	10.34	11.46	13.19	10.28	11.08	12.80
nCV	R ²	0.61	0.61	0.70	0.64	0.61	0.73
	sMAE	0.12	0.11	0.12	0.11	0.12	0.12
	MdAE	4.42	3.76	4.95	4.37	3.84	5.59
	RMSE	7.17	7.12	7.42	6.86	7.44	7.45
CT & nCV	R ²	0.70	0.68	0.74	0.71	0.69	0.75
	sMAE	0.10	0.10	0.12	0.10	0.11	0.12
	MdAE	3.73	3.52	4.99	3.88	4.28	4.59
	RMSE	6.20	6.66	6.91	6.28	6.73	7.19
CV & nCV	R ²	0.63	0.58	0.72	0.65	0.63	0.69
	sMAE	0.11	0.12	0.12	0.11	0.12	0.13
	MdAE	4.27	4.80	4.75	3.92	4.30	5.38
	RMSE	6.93	7.40	7.04	6.65	7.34	8.08
CSA & nCV	R ²	0.66	0.52	0.63	0.66	0.54	0.69
	sMAE	0.10	0.13	0.13	0.11	0.13	0.13
	MdAE	3.83	5.83	4.41	4.35	5.17	5.47
	RMSE	6.62	7.93	8.15	6.58	8.07	7.99

Tabelle 4: Modelleleistungen in Abhängigkeit der morphometrischen Maße

Das zusammengesetzte Maß aus CSA & nCV ergab die zweitbeste Leistung ($R^2 = 0,66$; MdAE = 3,83; sMAE = 0,10; RMSE = 6,62), während bei Berücksichtigung der Kombination aus CV & nCV die drittbeste Modellleistung erzielt wurde ($R^2 = 0,63$; MdAE = 4,27; sMAE = 0,11; RMSE = 6,93).

Modelle, die auf Grundlage von nur einem einzelnen morphometrischen Maß entwickelt wurden, erzielten im Vergleich zu den kombinierten Maßen geringere Leistungen ($R^2 = 0,16 - 0,61$; MdAE = 4,42 - 7,22; sMAE = 0,12 - 0,17; RMSE = 7,17 - 10,34).

Die Leistungen, die durch Modelle unter SVR-Einsatz erbracht wurden, konnten durch Modelle mit Nutzung von Prism weitgehend reproduziert werden.

Auch hier wurde die beste Modellleistung durch die Kombination von CT & nCV erreicht ($R^2 = 0,71$; MdAE = 3,88; sMAE = 0,10; RMSE = 6,28), während die nächstbesten Leistungen durch das CSA & nCV-Modell ($R^2 = 0,66$; MdAE = 4,35; sMAE = 0,11; RMSE = 6,58) sowie das CV & nCV-Modell ($R^2 = 0,65$; MdAE = 3,92; sMAE = 0,11; RMSE = 6,65) erzielt wurden.

Wie auch schon in der Gesamtkohorte erzielte das zusammengesetzte Maß CT & nCV sowohl in der weiblichen als auch in der männlichen Kohorte die höchste Modellleistung unter den SVR-Modellen. Das Bestimmtheitsmaß R^2 war dabei bei Frauen ($R^2 = 0,68$; MdAE = 3,52; sMAE = 0,10; RMSE = 6,66) geringer als bei Männern ($R^2 = 0,74$; MdAE = 4,99; sMAE = 0,12; RMSE = 6,91).

Auf den Plätzen zwei und drei folgten bei Frauen das nCV-Modell ($R^2 = 0,61$; MdAE = 3,76; sMAE = 0,11; RMSE = 7,12) sowie das CV & nCV-Modell ($R^2 = 0,58$; MdAE = 4,80; sMAE = 0,12; RMSE = 7,40).

Bei der männlichen Kohorte galten ebenfalls diese beiden als die nächstbesten Modelle, jedoch in umgekehrter Reihenfolge. Die zweitbeste Leistung wurde durch die Kombination von CV & nCV erreicht ($R^2 = 0,72$; MdAE = 4,75; sMAE = 0,12; RMSE = 7,04), während das Modell auf Basis des einzelnen Maßes nCV die drittbeste Leistung erzielte ($R^2 = 0,70$; MdAE = 4,95; sMAE = 0,12; RMSE = 7,42).

Auch bei der geschlechtsgetrennten Analyse konnten die SVR-Modellleistungen durch Prism weitgehend reproduziert werden.

Bei beiden Geschlechtern wurde erneut die beste Modellleistung durch das CT & nCV-Modell erzielt. Auch hier war das Bestimmtheitsmaß R^2 bei der weiblichen Kohorte ($R^2 = 0,69$; MdAE = 4,28; sMAE = 0,11; RMSE = 6,73) geringer als bei der männlichen ($R^2 = 0,75$; MdAE = 4,59; sMAE = 0,12; RMSE = 7,19).

In der weiblichen Kohorte wurde die zweitbeste Leistung dieses Mal durch das CV & nCV-Modell erreicht ($R^2 = 0,63$; MdAE = 4,30; sMAE = 0,12; RMSE = 7,34), während die Verwendung des nCV als einzelnes morphometrisches Maß die drittbeste Leistung erbrachte ($R^2 = 0,61$; MdAE = 3,84; sMAE = 0,12; RMSE = 7,44).

Die Auswertung der männlichen Kohorte ergab die zweitbeste Leistung durch das nCV-Modell ($R^2 = 0,73$; MdAE = 5,59; sMAE = 0,12; RMSE = 7,45), während das dritthöchste Bestimmtheitsmaß durch die beiden Modelle CV & nCV ($R^2 = 0,69$; MdAE = 5,38; sMAE = 0,13; RMSE = 8,08) sowie CSA & nCV ($R^2 = 0,69$; MdAE = 5,47; sMAE = 0,13; RMSE = 7,99) erzielt werden konnte.

4.2.3 Resultate der Vorhersage des Gehirnalters bei der Parkinson-Krankheit

Die durch Kombination der morphometrischen Maße CT & nCV erreichte, beste Modellleistung R^2 war sowohl bei SVR- als auch bei Prism-Nutzung in der HC-Kohorte größer als in der PK-Kohorte ($R^2 = 0,70$ vs. 0,32 (SVR) bzw. $R^2 = 0,71$ vs. 0,26 (Prism)) (Abbildung 11; Tabelle 5).

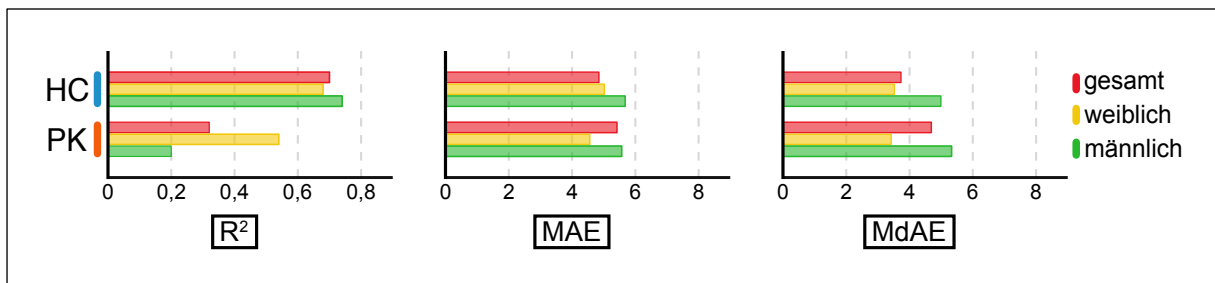


Abbildung 11: Graphische Darstellung der Leistung des CT & nCV-Modells bei den Kohorten

Kohorte	Statistisches Maß	SVR			Prism		
		gesamt	weiblich	männlich	gesamt	weiblich	männlich
HC	R^2	0.70	0.68	0.74	0.71	0.66	0.72
	MAE	4.85	5.02	5.68	4.98	5.24	5.54
	MdAE	3.73	3.52	4.99	4.49	4.28	4.49
PK	R^2	0.32	0.54	0.20	0.26	0.43	0.26
	MAE	5.42	4.56	5.57	6.52	5.49	5.99
	MdAE	4.69	3.42	5.33	5.45	5.11	4.56

Tabelle 5: Leistung des CT & nCV-Modells bei den Kohorten

Diese Anordnung spiegelt sich auch im Rahmen des berechneten Gehirnalter-Deltas wider. Die HC-Kohorte wies dabei einen MW mit einer SD von $0,08 \pm 6,21$ Jahren auf, während die Differenz in der PK-Kohorte im Mittel $2,95 \pm 10,13$ Jahre betrug (Abbildung 12).

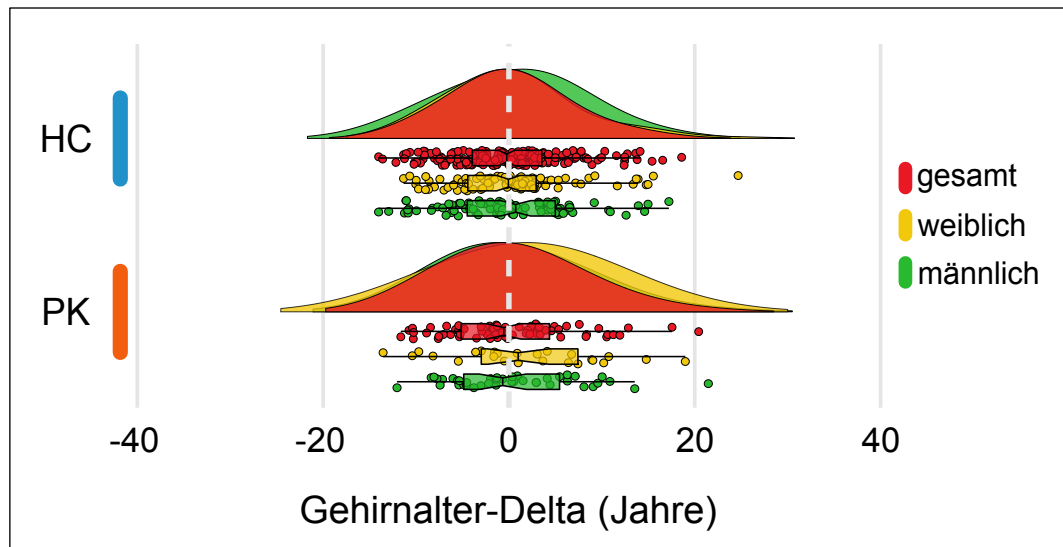


Abbildung 12: Graphische Darstellung des Gehirnalter-Deltas beider Kohorten

In Abhängigkeit des Geschlechts ließen sich bei Betrachtung der Vorhersagewerte anhand des CT & nCV-Modells Unterschiede erkennen.

Es wurden zwar höhere Bestimmtheitsmaße R^2 bei der HC-Kohorte im Vergleich zur PK-Kohorte sowohl bei Betrachtung der weiblichen ($R^2 = 0,68$ vs. $0,54$ (SVR); $R^2 = 0,66$ vs. $0,43$ (Prism)) als auch der männlichen Kohorten ($R^2 = 0,74$ vs. $0,20$ (SVR); $R^2 = 0,72$ vs. $0,26$ (Prism)) festgestellt, jedoch konnten bezüglich der mittleren Gehirnalter-Deltas geschlechtsabhängige Unterschiede detektiert werden. Sowohl bei den berechneten Differenzen der HC-Kohorten (weiblich = $0,57 \pm 6,67$; männlich = $0,50 \pm 6,93$) als auch der PK-Kohorten (weiblich = $2,82 \pm 6,24$; männlich = $0,65 \pm 6,84$) waren die Werte der weiblichen Kohorten höher. Im Vergleich zum chronologischen Alter wurde somit sowohl bei den gesunden Probanden als auch den Patienten mit PK das Gehirn bei Frauen älter geschätzt als bei Männern.

4.3 Relevanz der Hirnregionen für die Vorhersage des Gehirnalters

4.3.1 Assoziation zwischen vorhergesagtem Gehirnalter und chronologischem Alter

Bei der Untersuchung der Assoziation zwischen dem vorhergesagten Gehirnalter und dem chronologischen Alter konnte eine positive Übereinstimmung sowohl bei der HC- als auch der PK-Kohorte nachgewiesen werden (Abbildung 13). Für die gesunden Probanden entsprach dies einer hohen Kongruenz dieser beiden Werte ($R^2 = 0,70$; $p < 0,001$), während in der Patientenkohorte eine größere Divergenz bestand ($R^2 = 0,32$; $p = 0,12$).

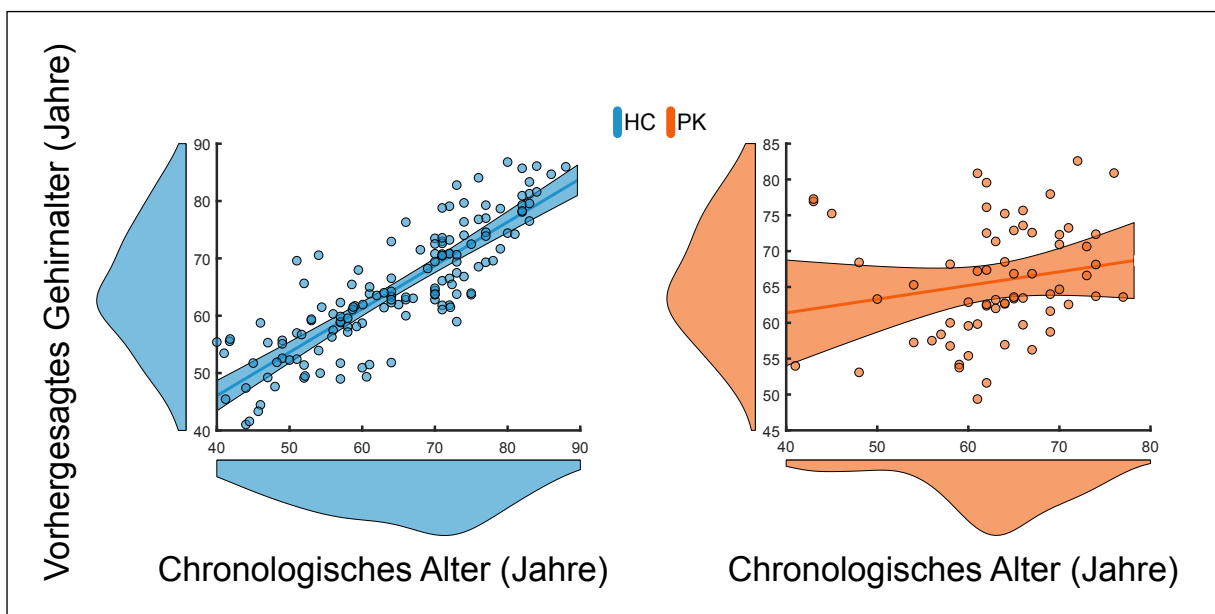


Abbildung 13: Korrelation zwischen vorhergesagtem Gehirnalter und chronologischem Alter beider Kohorten

4.3.2 Interpretation des Modells

Durch Einsatz der SHAP-Methode konnten sowohl bei der HC- als auch der PK-Kohorte die Hirnregionen mit dem größten Beitrag zur Vorhersage des Gehirnalters ermittelt werden (Abbildung 14). Insbesondere die Volumina des Thalamus sowie des Plexus choroideus konnten anhand von hohen durchschnittlichen SHAP-Werten als relevante Strukturen detektiert werden.

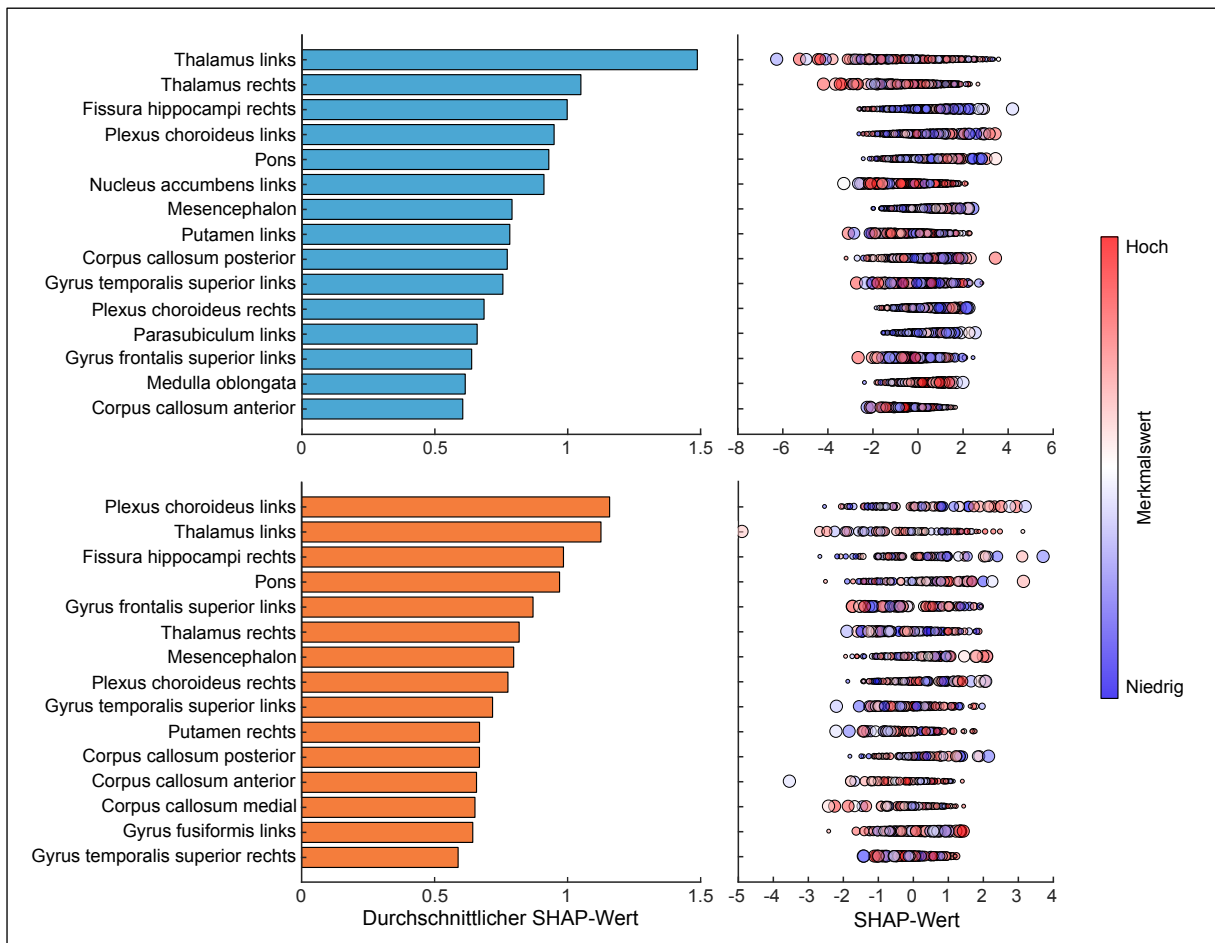


Abbildung 14: Zusammenfassende Darstellung der SHAP-Attributionsmethode

Abbildung 14 zeigt anhand der Balkendiagramme auf der linken Seite die durchschnittlichen SHAP-Werte, die die Höhe der Beiträge der entsprechenden Regionen im Rahmen der Vorhersage des Gehirnalters angeben.

Auf der rechten Seite werden die SHAP-Werte einzelner Probanden jeweils als Punkte dargestellt. Dabei veranschaulicht die Farbe eines Punktes den Wert des jeweiligen Merkmals bei dieser probandenspezifischen Vorhersage. Eine rote Färbung beschreibt dabei einen hohen Wert der jeweiligen Region, eine blaue Färbung einen niedrigen Wert. An der Position des Punktes in Relation zur 0 lässt sich erkennen, in welcher Form die Hirnregion den

Vorhersagewert beeinflusst. Dabei führt ein positiver SHAP-Wert zu einer Erhöhung der Wahrscheinlichkeit eines positiven Gehirnalter-Deltas, während ein negativer SHAP-Wert das Vorliegen eines negativen Gehirnalter-Deltas begünstigt.

In der nachfolgenden Abbildung werden die insgesamt 11 Hirnregionen, die sowohl in der HC-Kohorte als auch in der PK-Kohorte zu den 15 relevantesten Hirnregionen zählen, farbig dargestellt (Abbildung 15).

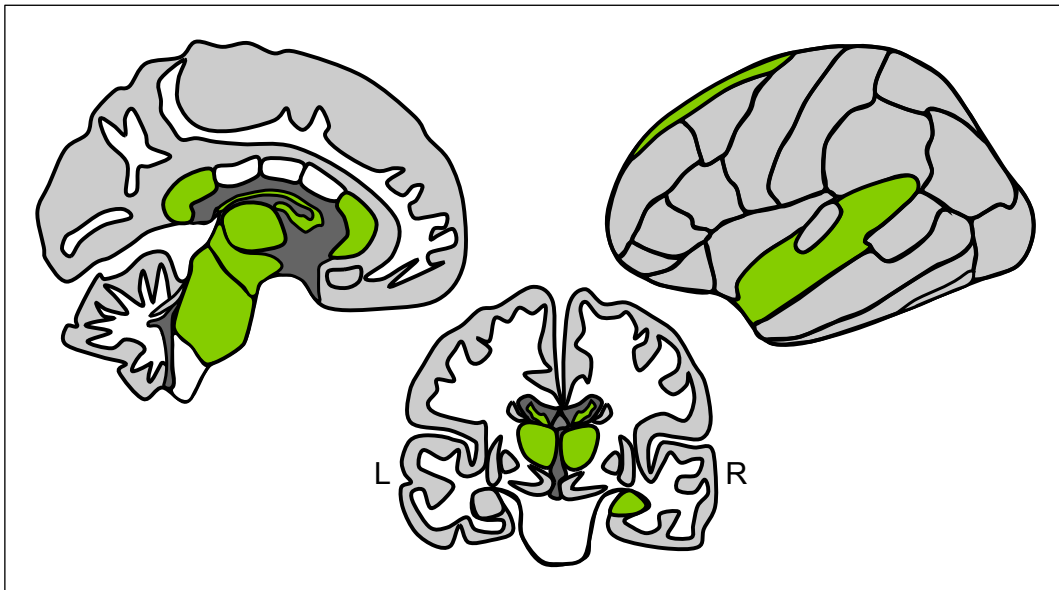


Abbildung 15: Graphische Darstellung relevanter Hirnregionen

4.3.3 Beeinflussung des Gehirnalter-Deltas durch relevante Hirnregionen

Anhand der c-ICE-Diagramme wurde die Änderung des vom Modell vorhergesagten Gehirnalters in Abhängigkeit der Volumina des Thalamus und des Plexus choroideus dargestellt (Abbildung 16). Es konnte gezeigt werden, dass höhere Volumina des Thalamus mit einem geringeren Gehirnalter-Delta und somit jünger erscheinenden Gehirnen einhergehen, während höhere Volumina des Plexus choroideus mit einem größeren Gehirnalter-Delta und somit älter erscheinenden Gehirnen verbunden sind.

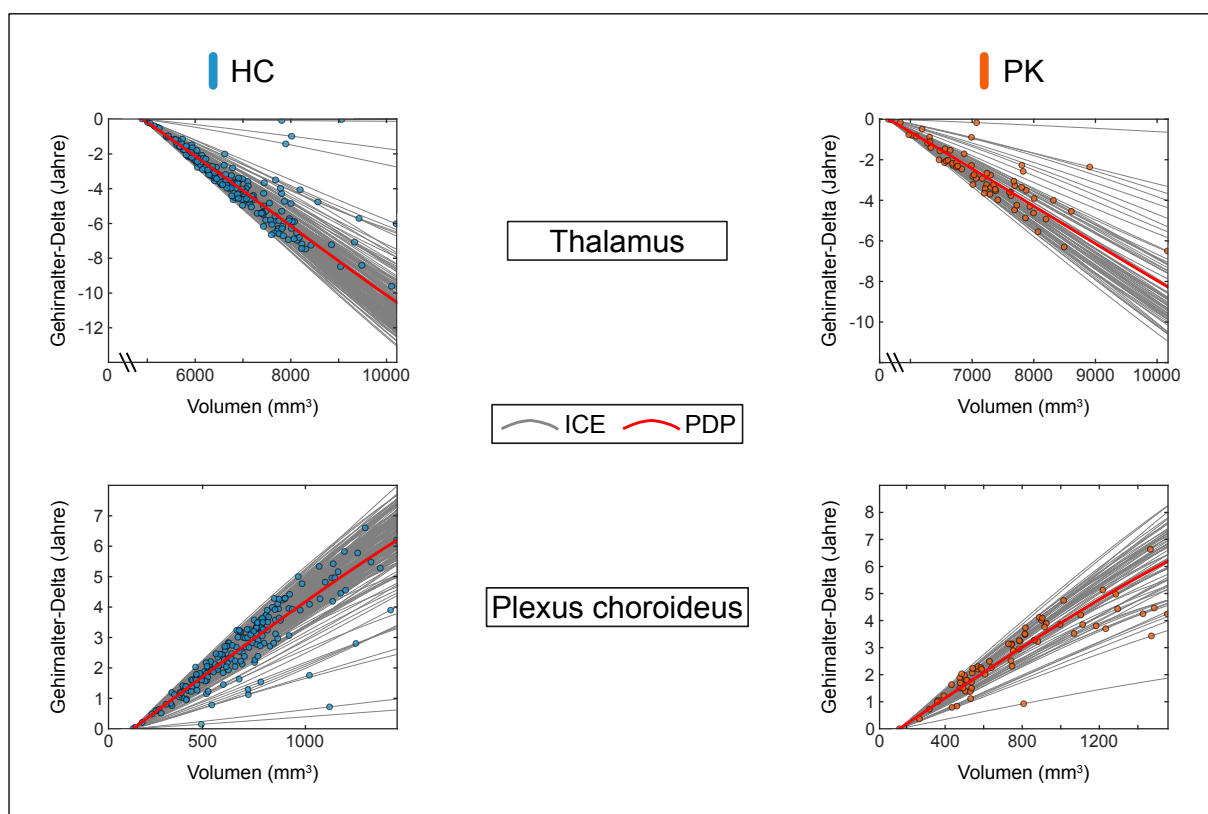


Abbildung 16: c-ICE-Diagramme von Thalamus und Plexus choroideus

Die grauen Linien zeigen dabei die Zusammenhänge für jeden einzelnen Probanden, während die roten Linien als PDP den Durchschnitt in der jeweiligen Kohorte abbilden. Die Position des farbigen Punktes auf der entsprechenden grauen Linie markiert das beobachtete Gehirnalter-Delta bei diesem spezifischen Probanden.

4.4 Assoziation zwischen Gehirnalter-Delta und klinischem Status

Unter Einsatz der nicht-parametrischen Spearman-Korrelation wurde geprüft, ob das errechnete Gehirnalter-Delta eine Assoziation zum klinischen Status der Patienten aufweist. Dabei konnten signifikante Korrelationen zwischen dem Gehirnalter-Delta und den jeweiligen Testleistungen festgestellt werden (Tabelle 6). Während hinsichtlich des MDS-UPDRS III-Scores eine positive Korrelation ($\rho = 0,15$; $p = 0,03$) gezeigt werden konnte, wurden negative Korrelationen bezüglich des MMSE-Scores ($\rho = - 0,38$; $p = 0,026$) sowie des MoCA-Scores ($\rho = - 0,23$; $p = 0,05$) nachgewiesen.

Testverfahren	Korrelationskoeffizient ρ	p-Wert
MDS-UPDRS III	+ 0,15	0,03
MMSE	- 0,38	0,026
MoCA	- 0,23	0,05

Tabelle 6: Korrelation zwischen Gehirnalter-Delta und klinischen Testergebnissen

Die geschlechtsspezifische Auswertung ergab eine stärkere Assoziation zwischen Gehirnalter-Delta und klinischem Ergebnis der MMSE sowie des MoCA innerhalb der weiblichen Kohorte, während die Korrelation zwischen Gehirnalter-Delta und dem Score der MDS-UPDRS III innerhalb der männlichen Kohorte stärker ausgeprägt war.

5 Diskussion

5.1 Diskussion methodischer Aspekte

5.1.1 Diskussion der Stichprobe

Insgesamt wurden 905 Teilnehmer in unsere Studie aufgenommen, wobei die Daten der 839 gesunden Personen zur Entwicklung eines Modells zur Vorhersage des Gehirnalters verwendet wurden. Die im Rahmen unserer Studie erreichten, besten Modellleistungen ($R^2 = 0,70$ (SVR); $R^2 = 0,71$ (Prism)) belegen, dass anhand der eingesetzten Daten von 839 gesunden Personen eine präzise Vorhersage des Gehirnalters möglich ist. Die in der Literatur zur Modellentwicklung eingesetzten Stichprobengrößen weisen eine große Varianz auf und erstrecken sich über einen Bereich von 20 bis ca. 50.000 Probanden (Wang and Pham, 2011, Holm et al., 2023). Grundsätzlich verbessert das Training anhand großer Kohorten bzw. großer Datenmengen die Vorhersagegenauigkeit, jedoch setzen solche Modelle häufig Deep-Learning-Algorithmen als spezielle Methoden des maschinellen Lernens ein (Jonsson et al., 2019) und es ergeben sich diverse Nachteile. Zum einen erfordern große Datenmengen eine erhöhte Rechenleistung, wodurch die Praktikabilität in einem klinischen Umfeld eingeschränkt wird, zum anderen macht der Einsatz von Deep-Learning-Algorithmen eine Interpretation des Modells unmöglich, sodass sich keinerlei Informationen über die Relevanz einzelner Hirnregionen gewinnen lassen (Soumya Kumari and Sundarajan, 2024). Die Ergebnisse unserer Studie legen die Schlussfolgerung nahe, dass eine hohe Vorhersageleistung auch mit geringeren Datenmengen erreicht werden kann und somit eine ressourcenschonende Modellentwicklung realisierbar ist.

Im Kontext der PK wurden bisher nur wenige Studien zum Thema Vorhersage des Gehirnalters durchgeführt (Baecker et al., 2021b, Beheshti et al., 2024), sodass positiv hervorzuheben ist, dass unsere Arbeit eine in der Literatur bis dato unterrepräsentierte Thematik erforscht.

Mit dem Ziel, eine potenzielle Verzerrung durch unterschiedliche zugrundeliegende biologische Prozesse bei neurologischen Erkrankungen in Abhängigkeit des Erstmanifestationsalters zu verhindern (Gonzalez-Escamilla et al., 2018), wurden in unsere Studie nur Teilnehmer in einem Alter zwischen 40 und 95 Jahren aufgenommen, während andere Modelle zur Vorhersage des Gehirnalters auch an jüngeren Probanden entwickelt wurden (Soumya Kumari and Sundarajan, 2024). Einerseits birgt unsere Studie damit das Risiko einer verminderten Repräsentativität und damit einer eingeschränkten Generalisierbarkeit hinsichtlich der Grundgesamtheit, jedoch resultiert daraus andererseits eine bessere Vergleichbarkeit zwischen der HC- und der PK-Kohorte, da die PK vornehmlich Patienten in einem höheren Lebensalter betrifft (Pringsheim et al., 2014). Das Höchstalter innerhalb der PK-Kohorte im Rahmen unserer Studie lag bei 77 Jahren, wodurch eine verminderte Berücksichtigung älterer Patienten zu kritisieren ist, jedoch konnten so bezüglich

des Altersdurchschnitts signifikante Unterschiede zwischen der HC- und der PK-Kohorte ($64,3 \pm 11,3$ Jahre (HC) vs. $62,8 \pm 8,0$ Jahre (PK)) vermieden werden ($t = 1,35$; $p = 0,18$), was als Vorteil dieser Arbeit interpretiert werden kann.

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilungen im Rahmen der Studie lässt sich hervorheben, dass die PK-Kohorte einen signifikant höheren Anteil männlicher Probanden (62 % Männer vs. 38 % Frauen) im Vergleich zur HC-Kohorte (47 % Männer vs. 53 % Frauen) aufweist ($\chi^2 = 5,63$; $p < 0,01$), wodurch annähernd die reale geschlechtsabhängige Prävalenz der PK abgebildet wird. Demnach erkranken pro Frau etwa 1,18 - 1,4 Männer an der PK (Collaborators, 2018, Zirra et al., 2023), was einem Verhältnis von ca. 42 % - 46 % Frauen zu 54 % - 58 % Männern entspricht.

5.1.2 Diskussion der Modellentwicklung

Zur Modellentwicklung nutzten wir T1-gewichtete, sagittale cMRT-Aufnahmen. Während die strukturelle MRT-Bildgebung als vielversprechende und verbreitetste Methode gilt (Baecker et al., 2021b), beschreiben aktuelle Studien die Möglichkeit verbesserter Modelleleistungen bei Kombination dieser Technik mit weiteren Modalitäten wie z.B. der funktionellen oder der diffusionsgewichteten MRT (Cole, 2020). Die Kombination mehrerer Modalitäten würde jedoch einen beträchtlichen Mehraufwand bedeuten und die Durchführbarkeit in der klinischen Routine erschweren.

Zur Etablierung der Vorhersage des Gehirnalters als Biomarker in der klinischen Praxis bedarf es darüber hinaus des Nachweises, dass präzise Vorhersagen anhand von MRT-Daten, die unter verschiedenen Aufnahmebedingungen gewonnen wurden, möglich sind. In unserer Arbeit konnten unter Einsatz verschiedener MRT-Geräte, die mit einer definierten magnetischen Flussdichte von 3 Tesla arbeiten, hohe Modelleleistungen erreicht werden. Weitere Studien deuten darauf hin, dass eine zuverlässige Vorhersage des Gehirnalters bei Nutzung verschiedener Scanner möglich ist (Franke et al., 2010, Cole et al., 2017), jedoch bleibt eine zu klärende Frage, inwiefern die Aufnahmebedingungen in einem klinischen Umfeld, die häufig mit einer geringeren Auflösung und einer höheren Schichtdicke einhergehen, die Genauigkeit der Modelle beeinflussen werden (Baecker et al., 2021b).

Die auf Hirnregionen basierende SVR gilt bei der in dieser Studie vorliegenden Probandenzahl und Rechenleistung als eine sinnvolle Methode des maschinellen Lernens (Baecker et al., 2021a). Die von uns erzielten Modelleleistungen entsprechen dem aktuellen Stand der Technik (Franke et al., 2010, Luders et al., 2016, Schnack et al., 2016) und konnten zudem mit Prism reproduziert werden, was die These stützt, dass die eingesetzten Daten bei der Modellgenauigkeit von größerer Bedeutung als die verwendeten Algorithmen sind (Baecker et al., 2021a).

Während das gewählte Querschnittsdesign, wie bei der Mehrzahl der Studien zu diesem Thema, zwar grundsätzlich einen Nachteil darstellt, lassen sich anhand der von uns erstellten c-ICE-Diagramme jedoch relevante Vorhersagen hinsichtlich dynamischer Veränderungen im Rahmen der Hirnalterung tätigen. Um diese Ergebnisse zukünftig bestätigen zu können, bedarf es noch weiterer Untersuchungen, v.a. in Form von Längsschnittstudien (Mwangi et al., 2013, Baecker et al., 2021b).

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Etablierung der Vorhersage des Gehirnalters bei der Parkinson-Krankheit

Ziel der Studie war es, ein Modell zu entwickeln, das unter Verwendung morphometrischer Maße eine möglichst präzise Vorhersage des Gehirnalters bei gesunden Personen ermöglicht, was sich anhand des Bestimmtheitsmaßes R^2 quantifizieren lässt.

Die beste Modelleistung wurde dabei durch die Kombination der morphometrischen Variablen CT & nCV erreicht ($R^2 = 0,70$ (SVR) bzw. $R^2 = 0,71$ (Prism)). Auch in anderen Studien konnte die Kombination der CT mit morphometrischen Maßen, die insbesondere nicht-kortikale Regionen berücksichtigen, als Modellansatz mit der höchsten Präzision identifiziert werden (Liem et al., 2017, Rokicki et al., 2021). Mehrere Studien beschreiben eine Abnahme der CT sowie des nCV im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses (Westlye et al., 2010, Fjell et al., 2015, Potvin et al., 2016), was einen möglichen Erklärungsansatz hierzu liefert.

Die bei der PK-Kohorte erreichte Modelleistung war wie erwartet geringer ($R^2 = 0,32$ (SVR) bzw. $R^2 = 0,26$ (Prism)) und es konnte ein erhöhter MW des Gehirnalter-Deltas im Vergleich zu dem der HC-Kohorte ($2,95 \pm 10,13$ Jahre (PK) vs. $0,08 \pm 6,21$ Jahre (HC)) abgeleitet werden. Diese Beobachtungen stimmen weitgehend mit den Ergebnissen bisheriger Studien zu dieser Thematik überein, bei denen die MW der berechneten Differenzen zwischen chronologischem Alter und vorhergesagtem Gehirnalter bei Patienten mit PK etwa in einem Bereich von + 2 bis + 3 Jahren liegen. Während Beheshti et al. im Jahr 2020 je nach Modell eine Erhöhung von 1,50 bzw. 2,47 Jahren berichteten, konnten durch Eickhoff et al. 2021 sowie Beheshti et al. 2024 um 2,90 bzw. 2,92 Jahre erhöhte Differenzen detektiert werden (Beheshti et al., 2020, Eickhoff et al., 2021, Beheshti et al., 2024). Es verfestigt sich das Bild, dass die PK mit einer beschleunigten Hirnalterung einhergeht, jedoch scheint diese im Vergleich zu anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen moderat zu sein. So werden im Kontext der Alzheimer-Krankheit beispielsweise Differenzen in Höhe von näherungsweise + 10 Jahren beschrieben (Franke et al., 2010, Varikuti et al., 2018, Mohajer et al., 2020). Eine mögliche Erklärung besteht darin, dass die PK grundsätzlich mit geringen himnmorphologischen Veränderungen einhergeht (Heim et al., 2017) und dass selbst bei

fortgeschrittener PK etwa ein Drittel der Patienten keine signifikante kortikale Atrophie aufweist (Uribe et al., 2016).

Da das Geschlecht in diesem Zusammenhang als potenzieller Einflussfaktor diskutiert wird (Franke et al., 2014, Bittner et al., 2021), wurden die Analysen in dieser Arbeit nicht nur für die beiden Gesamtkohorten, sondern jeweils auch für Frauen und Männer getrennt durchgeführt. Wie auch im Rahmen der Auswertung der gesamten HC-Kohorte wurden sowohl bei der weiblichen als auch der männlichen Teilkohorte die besten Modelleleistungen durch die Kombination der morphometrischen Maße CT und nCV erzielt ($R^2 = 0,68$ (SVR, weiblich) bzw. $R^2 = 0,74$ (SVR, männlich)).

Einen zentralen Aspekt bei der geschlechtsspezifischen Analyse stellt die je nach Geschlecht unterschiedliche Gehirnmorphologie dar. In unserer Arbeit wurden bei männlichen Probanden sowohl innerhalb der HC- als auch der PK-Kohorte höhere Werte bezüglich des CV, der CSA und des nCV im Vergleich zu weiblichen Teilnehmern nachgewiesen. Diese Befunde werden durch mehrere Studien gestützt, die vergleichbare Beobachtungen anstellten (Sowell et al., 2007, Fjell et al., 2009, McKay et al., 2014, Potvin et al., 2017, Wang et al., 2019, Tremblay et al., 2020). Im Gegensatz dazu konnten wir hinsichtlich der CT keine geschlechtsabhängigen Unterschiede detektieren, was ebenfalls bereits in der Literatur beschrieben wurde (Sowell et al., 2007, Fjell et al., 2009, McKay et al., 2014, Potvin et al., 2017, Tremblay et al., 2020). Bezüglich der PK berichten manche Studien sogar von einer verminderten CT männlicher Patienten gegenüber weiblichen Personen mit PK (Yadav et al., 2016, Li et al., 2023, Oltra et al., 2024).

Hinsichtlich des Alterungsprozesses des Gehirns beschreiben die meisten Studien keine signifikanten geschlechtsabhängigen Unterschiede (Sowell et al., 2007, Fjell et al., 2009, Pfefferbaum et al., 2013, Li et al., 2023). Im Rahmen unserer Arbeit ergaben die geschlechtsgetrennten Analysen sowohl bei der HC- wie auch der PK-Kohorte ein höheres mittleres Gehirnalter-Delta bei Frauen im Vergleich zu Männern (weiblich = $0,57 \pm 6,67$ vs. männlich = $0,50 \pm 6,93$ (HC); weiblich = $2,82 \pm 6,24$ vs. männlich = $0,65 \pm 6,84$ (PK)). Während der Unterschied bei der HC-Kohorte nur marginal ist, ist die Differenz zwischen den beiden MW der PK-Kohorte größer. Die einzige Studie, die bisher geschlechtsspezifische Unterschiede bei der PK im Kontext der Vorhersage des Gehirnalters untersucht hat, erbrachte jedoch Ergebnisse, die im Widerspruch dazu stehen. Hier betragen die MW der Differenzen zwischen chronologischem Alter und vorhergesagtem Gehirnalter bei weiblichen + 1,78 Jahre und bei männlichen Patienten + 3,53 bzw. + 3,85 Jahre (Beheshti et al., 2024). Diesbezüglich ist jedoch anzumerken, dass die im Rahmen unserer Studie nach Geschlechtstrennung resultierenden Stichproben jeweils nur eine geringe Teilnehmerzahl aufwiesen ($n = 25$ (PK, weiblich); $n = 41$ (PK, männlich)) und insbesondere bei der männlichen Teilkohorte eine

niedrige Modelleistung erzielt wurde ($R^2 = 0,20$ (SVR)), sodass die beiden Gehirnalter-Delta-Werte nur eingeschränkt miteinander verglichen werden können.

Grundsätzlich bedarf es weiterer Studien, um ein fundierteres Wissen zu dieser Thematik aufbauen zu können.

5.2.2 Identifizierung relevanter Hirnregionen für die Vorhersage des Gehirnalters

Unter Verwendung der SHAP-Attributionsmethode konnten wir die Hirnregionen mit der größten Relevanz für unser Modell zur Vorhersage des Gehirnalters identifizieren.

Insbesondere wurden der bilaterale Thalamus sowie der bilaterale Plexus choroideus als Hirnareale mit einem hohen Beitrag ermittelt, während darüber hinaus die rechte Fissura hippocampi, der Pons, das Mesencephalon, der linke Gyrus temporalis superior, der linke Gyrus frontalis superior, das Putamen sowie der anteriore und posteriore Anteil des Corpus callosum als weitere zentrale Strukturen detektiert werden konnten.

Unsere Ergebnisse werden durch Studien gestützt, die ebenfalls Thalamus und Plexus choroideus als entscheidende Hirnareale im Kontext der Vorhersage des Gehirnalters beschreiben (Xifra-Porxas et al., 2021, Rokicki et al., 2021).

Darüber hinaus wurden in den bisher durchgeführten Untersuchungen zur Vorhersage des Gehirnalters im Rahmen der PK ebenfalls Hirnregionen als relevant identifiziert, die mit den von uns ermittelten Bereichen teilweise übereinstimmen. So wurden u.a. Gyrus frontalis superior, Mesencephalon und Putamen (Beheshti et al., 2024) als auch Thalamus und Basalganglien (Eickhoff et al., 2021) als wesentliche Strukturen beschrieben, jedoch wurden auch Regionen als bedeutend bewertet, die in unserem Modell eine untergeordnete Rolle spielten.

Einige dieser Hirnstrukturen werden in der Literatur auch im Kontext der Pathophysiologie der PK als relevant beschrieben.

Einerseits werden dabei Thalamus und Plexus choroideus thematisiert. Während im Thalamus neurodegenerative sowie neuroinflammatorische Prozesse angeführt werden, die insbesondere mit einer beeinträchtigten Kognition der Patienten einhergehen (Foo et al., 2017, Yacoubian et al., 2023), ist ein erhöhtes Volumen des Plexus choroideus mit Einschränkungen der motorischen sowie kognitiven Funktion assoziiert (Fleischer et al., 2021, Jeong et al., 2023b, Jeong et al., 2023a).

Andererseits werden ebenfalls eine Atrophie der Basalganglien einschließlich des Putamens beschrieben, sowie eine kortikale Atrophie, die sich insbesondere im Bereich des Gyrus frontalis superior sowie des Gyrus temporalis superior manifestiert (Mak et al., 2015, Li et al., 2022).

Im Rahmen der Interpretation dieser Ergebnisse ist jedoch wichtig zu bedenken, dass eine Hirnregion, die hinsichtlich der Vorhersage des Gehirnalters als relevant bewertet wird, nicht gleichbedeutend eine wesentliche Struktur im Rahmen der Pathophysiologie einer Erkrankung darstellen muss (Eickhoff et al., 2021). Es ist denkbar, dass sich hirnmorphologische Veränderungen im Kontext der PK manifestieren, die in dieser Form nicht Teil des physiologischen Alterungsprozesses sind. Ein Modell zur Vorhersage des Gehirnalters, das anhand der MRT-Daten gesunder Personen entwickelt wurde, wird vornehmlich physiologische Altersveränderungen als zentral einordnen und davon abweichende pathologische Vorgänge weniger berücksichtigen. Insbesondere im Zusammenhang mit der PK ist dieser Umstand zu beachten, da das durchschnittliche Gehirnalter-Delta nur etwa + 2 bis + 3 Jahre beträgt und so die Möglichkeit besteht, dass krankheitsspezifische Entwicklungen von normalen Alterungsprozessen abweichen.

Die Identifizierung relevanter Hirnregionen im Rahmen der Vorhersage des Gehirnalters kann somit wertvolle Einblicke in die Pathophysiologie der PK liefern, jedoch ist dieser Aspekt bei der Einordnung der Ergebnisse zu berücksichtigen und es ist weitere Forschung erforderlich, um valide Aussagen hierzu tätigen zu können.

5.2.3 Vorhersage des Gehirnalters als potenzieller Verlaufsmarker

In einem weiteren Schritt haben wir geprüft, inwiefern eine Assoziation zwischen dem errechneten Gehirnalter-Delta und dem klinischen Status der Patienten besteht. Dabei verwendeten wir etablierte Messinstrumente, um sowohl motorische als auch nicht-motorische Beeinträchtigungen der Patienten zu erfassen. Da die klinischen Scores nur bei den an der UM in Mainz rekrutierten Patienten erhoben wurden, resultierte eine geringe Stichprobengröße ($n = 46$), was als ein potenzieller Nachteil dieser Arbeit ausgelegt werden kann.

Die Quantifizierung der motorischen Funktion erfolgte unter Einsatz der MDS-UPDRS III, wobei eine signifikante Korrelation zwischen einem höheren Testergebnis und einem erhöhten Gehirnalter-Delta nachgewiesen werden konnte ($\rho = 0,15$; $p = 0,03$). Dieses Ergebnis deckt sich weitgehend mit den Beobachtungen vorheriger Studien. Während Beheshti et al. im Jahr 2020 keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen fanden (Beheshti et al., 2020), wurde in den nachfolgenden Jahren durch Eickhoff et al. sowie Beheshti et al. eine signifikante Korrelation beschrieben (Eickhoff et al., 2021, Beheshti et al., 2024).

Die Analyse hinsichtlich der kognitiven Fertigkeiten erbrachte eine signifikante Assoziation zwischen einem höheren Gehirnalter-Delta und einem niedrigeren Testergebnis sowohl bezüglich der MMSE ($\rho = -0,38$; $p = 0,026$) als auch des MoCA ($\rho = -0,23$; $p = 0,05$), was zeigt, dass ein höheres Gehirnalter-Delta mit einer stärkeren Beeinträchtigung der Kognition einhergeht. Während unsere, den MoCA-Score betreffenden Ergebnisse durch zwei der drei

bisherigen Arbeiten zu diesem Thema gestützt werden, die ebenfalls einen signifikanten negativen Zusammenhang beschreiben konnten (Beheshti et al., 2020, Eickhoff et al., 2021), wurde die MMSE in den vorausgehenden Studien noch nicht als Testverfahren eingesetzt.

Ergänzend zur Analyse der gesamten PK-Kohorte wurden die Assoziationen auch für Männer und Frauen getrennt geprüft. Dabei war die Korrelation bezüglich der motorischen Symptomatik innerhalb der männlichen Teilkohorte stärker nachweisbar, während die Korrelation hinsichtlich der kognitiven Defizite innerhalb der weiblichen Teilkohorte deutlicher ausgeprägt war. Vergleichbare Untersuchungen wurden bisher in lediglich einer anderen Studie vorgenommen, deren Resultate sich nur teilweise mit unseren Beobachtungen decken (Beheshti et al., 2024). Dabei ist jedoch zu beachten, dass die beiden Studien hinsichtlich der Gehirnalder-Deltas bei den geschlechtsgetrennten Analysen entgegengesetzte Ergebnisse erzielten, sodass ein Vergleich in diesem Kontext nur eingeschränkt möglich ist.

Im Allgemeinen verfestigt sich das Bild, dass eine Korrelation zwischen einem höheren Gehirnalder-Delta und einer stärkeren Beeinträchtigung auf den Gebieten der Motorik und Kognition im Rahmen der PK zu bestehen scheint. Das eröffnet die Möglichkeit einer zukünftigen Nutzung der Vorhersage des Gehirnalders als Verlaufsmarker zur Bewertung des Krankheitsprogresses der PK, jedoch bedarf es dazu noch weiterer Untersuchungen.

5.3 Perspektive

Bei der Suche nach Biomarkern des Alterns stellt die Vorhersage des Gehirnalders einen modernen und vielversprechenden Ansatz dar, um Aussagen über das individuelle Gehirnalder und damit das biologische Alter einer Person zu treffen. In Anbetracht der technologischen Fortschritte und Entwicklungen sowohl auf dem Gebiet der neuronalen Bildgebung als auch der Datenauswertung durch maschinelles Lernen lässt sich prognostizieren, dass die Genauigkeit der hierbei eingesetzten Modelle zukünftig weiter ansteigen wird.

Im Allgemeinen ist jedoch zu bedenken, dass die individuelle Hirnintegrität einer Beeinflussung durch verschiedene Faktoren unterliegt (Eickhoff et al., 2021). Während Nikotinabusus sowie ein gesteigerter Alkoholkonsum mutmaßlich mit einer beschleunigten Hirnalderung einhergehen (Smith et al., 2019, Ning et al., 2020), scheinen ein höheres Maß an Bildung und körperlicher Aktivität (Steffener et al., 2016) sowie regelmäßiges Musizieren (Rogenmoser et al., 2018) und Meditieren (Luders et al., 2016) die Hirnalderung günstig zu beeinflussen. Bei jeder individuellen Vorhersage des Gehirnalders fließen diese und wahrscheinlich weitere, unbekannte Faktoren mit ein und müssen auch hinsichtlich der Abgrenzung zu pathologischen Veränderungen im Rahmen von Erkrankungen wie der PK berücksichtigt werden. Es scheint

somit erforderlich, diese Einflussgrößen zu ermitteln und zu bewerten, um rein krankheitsspezifische Prozesse durch beispielsweise die PK quantifizieren zu können.

Durch eine Etablierung der Vorhersage des Gehirnalters als Biomarker in der klinischen Praxis würden sich insbesondere für Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie der PK, aber teilweise auch für gesunde Personen potenziell Vorteile ergeben (Baecker et al., 2021b).

Das Wissen um das individuelle Gehirnalter würde für gesunde Personen einen interessanten Aspekt zur Einschätzung der eigenen Gesundheit bedeuten, jedoch wären die sich unmittelbar ergebenden Konsequenzen begrenzt. Zum jetzigen Zeitpunkt werden im Zusammenhang mit einer günstigen Beeinflussung der Hirnalterung insbesondere Lebensstilfaktoren diskutiert, deren positive gesundheitliche Auswirkungen bereits bekannt sind (Steffener et al., 2016, Smith et al., 2019, Ning et al., 2020), sodass keine neuen Empfehlungen daraus resultieren würden.

Für Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie der PK würden sich umfangreichere Möglichkeiten eröffnen.

Die Vorhersage des Gehirnalters könnte als Biomarker der PK eine Diagnosestellung in einem präklinischen Stadium der Erkrankung, noch vor dem Auftreten erster Symptome erlauben (Berg et al., 2014). Perspektivisch wäre denkbar, dass bei zusätzlicher Entwicklung verlaufsmodifizierender Therapieoptionen die Manifestation der PK verzögert oder sogar gänzlich verhindert werden könnte.

Ein weiterer positiver Aspekt könnte in der Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit bestehen. Die Diagnosestellung der PK erfolgt zurzeit vornehmlich unter Berücksichtigung klinischer Merkmale und ist dabei mit einer gewissen Unsicherheit behaftet (Postuma et al., 2015). Eine Quantifizierung krankheitsspezifischer hirmorphologischer Veränderungen der PK anhand der Vorhersage des Gehirnalters könnte eine Option zur objektiven Beurteilung der Patienten bedeuten und so die Abgrenzbarkeit gegenüber möglichen Differentialdiagnosen verbessern und Fehldiagnosen vermeiden.

Darüber hinaus wäre eine auf die individuelle Manifestationsform bzw. den individuellen Krankheitsverlauf abgestimmte personalisierte Therapie denkbar. Dabei könnte die Vorhersage des Gehirnalters, auch unter Beachtung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede, eine Quantifizierung des Krankheitsprogresses ermöglichen und so einen objektiven Aspekt bei Therapieentscheidungen darstellen.

6 Zusammenfassung

Die Parkinson-Krankheit (PK) ist nach der Alzheimer-Krankheit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und betrifft insbesondere Personen in einem höheren Lebensalter. Das Geschlecht gilt als ein wesentlicher Einflussfaktor, wobei Männer ein höheres Risiko aufweisen, von der PK betroffen zu sein. Da im Rahmen der Diagnostik vornehmlich klinische Beeinträchtigungen der Patienten berücksichtigt werden, erfolgt die Diagnosestellung in der Regel erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Ein aktuelles Forschungsziel besteht in der Etablierung zuverlässiger Biomarker, anhand derer eine Diagnosestellung bereits in einem präklinischen Stadium der Erkrankung ermöglicht werden kann.

Die Vorhersage des Gehirnalters gilt hierbei als ein vielversprechender Ansatz, der unter Verwendung spezifischer Modelle das biologische Gehirnalter einer Person schätzt und so eine Möglichkeit zur Quantifizierung hirmorphologischer Veränderungen beschreibt.

Im Rahmen dieser Arbeit entwickelten wir ein Modell, das anhand morphometrischer Maße T1-gewichteter Magnetresonanztomographie-Aufnahmen eine präzise Vorhersage des Gehirnalters erlaubt. Dabei wurde die höchste Leistung ($R^2 = 0,70$) durch das Modell auf Grundlage der Kombination aus kortikaler Dicke (CT) und nicht-kortikalem Volumen (nCV) erreicht. Diese beiden Variablen wurden bereits in anderen Studien zur Vorhersage des Gehirnalters als relevant bewertet und gelten darüber hinaus als wichtige Parameter zur Erfassung des physiologischen Alterungsprozesses.

In einem nächsten Schritt konnten wir demonstrieren, dass die resultierende Differenz zwischen chronologischem Alter und vorhergesagtem Gehirnalter, das Gehirnalter-Delta, einen höheren Mittelwert (MW) bei Patienten mit PK im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (HC) aufweist ($2,95 \pm 10,13$ Jahre (PK) vs. $0,08 \pm 6,21$ Jahre (HC)), was mit den Beobachtungen der drei bisherigen Studien zu dieser Thematik übereinstimmt.

Zur Bewertung des Geschlechts als potenzieller Einflussfaktor führten wir die Analysen nicht nur für die beiden Gesamtkohorten, sondern auch jeweils nach Geschlechtern getrennt durch. Dabei wurde die beste Modelleistung sowohl in der weiblichen als auch in der männlichen Kohorte ebenfalls durch die Kombination aus CT & nCV erreicht ($R^2 = 0,68$ (HC, weiblich); $R^2 = 0,74$ (HC, männlich)). Die Bestimmung des Gehirnalter-Deltas erbrachte höhere MW bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Patienten mit PK ($2,82 \pm 6,24$ (weiblich) vs. $0,65 \pm 6,84$ (männlich)), was im Widerspruch zu den Ergebnissen der bisher einzigen, zu dieser Thematik durchgeführten Studie steht, sodass diesbezüglich weitere Untersuchungen erforderlich sind.

Darüber hinaus konnten wir in unserem Modell insbesondere Thalamus und Plexus choroideus als relevante Hirnregionen zur Vorhersage des Gehirnalters identifizieren. Beide Areale wurden bereits als zentrale Strukturen im Kontext der Vorhersage des Gehirnalters

vorbeschrieben und werden zudem auch bezüglich der Pathophysiologie der PK als wesentliche Hirnbereiche diskutiert. Es gilt zukünftig zu evaluieren, inwiefern einer Hirnregion, die hinsichtlich der Vorhersage des Gehirnalters als relevant bewertet wird, auch eine pathophysiologische Bedeutung im Rahmen einer Erkrankung zuzuschreiben ist.

Weiterhin konnten wir eine Korrelation zwischen einem höheren Gehirnalter-Delta und einer stärkeren klinischen Beeinträchtigung von Motorik und Kognition nachweisen. Diese Ergebnisse stimmen weitgehend mit den Beobachtungen der drei bisherigen Studien zu dieser Thematik überein. Perspektivisch sollte die Vorhersage des Gehirnalters hinsichtlich einer potenziellen Funktion als Verlaufsmarker zur Bewertung des Krankheitsprogresses der PK geprüft werden.

Grundsätzlich kann sich die Vorhersage des Gehirnalters zukünftig zu einem Biomarker der PK entwickeln. Es sind jedoch noch weitere Untersuchungen notwendig, um die Relevanz des individuellen Gehirnalters bezüglich der PK, insbesondere unter Berücksichtigung weiterer Faktoren, die die Hirnintegrität beeinflussen, beurteilen zu können. Langfristig könnte dadurch die Versorgung von Patienten mit PK verbessert werden, indem nicht nur eine individuellere Therapie, sondern auch eine frühere und zuverlässigere Diagnosestellung ermöglicht würde.

7 Literaturverzeichnis

- AARSLAND, D., ANDERSEN, K., LARSEN, J. P., LOLK, A. & KRAGH-SORENSEN, P. 2003. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*, 60, 387-92.
- AARSLAND, D., BATZU, L., HALLIDAY, G. M., GEURTSSEN, G. J., BALLARD, C., RAY CHAUDHURI, K. & WEINTRAUB, D. 2021. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*, 7, 47.
- AARSLAND, D., BRONNICK, K., WILLIAMS-GRAY, C., WEINTRAUB, D., MARDER, K., KULISEVSKY, J., BURN, D., BARONE, P., PAGONABARRAGA, J., ALLCOCK, L., SANTANGELO, G., FOLTYNIE, T., JANVIN, C., LARSEN, J. P., BARKER, R. A. & EMRE, M. 2010. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75, 1062-9.
- ABBOTT, A. 2011. Dementia: a problem for our age. *Nature*, 475, S2-4.
- ARMSTRONG, M. J. & OKUN, M. S. 2020. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*, 323, 548-560.
- BABA, Y., PUTZKE, J. D., WHALEY, N. R., WSZOLEK, Z. K. & UITTI, R. J. 2005. Gender and the Parkinson's disease phenotype. *J Neurol*, 252, 1201-5.
- BAECKER, L., DAFFLON, J., DA COSTA, P. F., GARCIA-DIAS, R., VIEIRA, S., SCARPAZZA, C., CALHOUN, V. D., SATO, J. R., MECHELLI, A. & PINAYA, W. H. L. 2021a. Brain age prediction: A comparison between machine learning models using region- and voxel-based morphometric data. *Hum Brain Mapp*, 42, 2332-2346.
- BAECKER, L., GARCIA-DIAS, R., VIEIRA, S., SCARPAZZA, C. & MECHELLI, A. 2021b. Machine learning for brain age prediction: Introduction to methods and clinical applications. *EBioMedicine*, 72, 103600.
- BALDERESCHI, M., DI CARLO, A., ROCCA, W. A., VANNI, P., MAGGI, S., PERISSINOTTO, E., GRIGOLETTO, F., AMADUCCI, L. & INZITARI, D. 2000. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology*, 55, 1358-63.
- BARONE, P. 2010. Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *Eur J Neurol*, 17, 364-76.
- BEGA, D., LUO, S., FERNANDEZ, H., CHOU, K., AMINOFF, M., PARASHOS, S., WALKER, H., RUSSELL, D. S., CHRISTINE, C. W., DHALL, R., SINGER, C., BODIS-WOLLNER, I., HAMILL, R., TRUONG, D., MARI, Z., GLAZMANN, S., HUANG, M., HOUSTON, E. & SIMUNI, T. 2015. Impact of Depression on Progression of Impairment and Disability in Early Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*, 2, 371-378.
- BEHESHTI, I., BOOTH, S. & KO, J. H. 2024. Differences in brain aging between sexes in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*, 10, 35.
- BEHESHTI, I., MISHRA, S., SONE, D., KHANNA, P. & MATSUDA, H. 2020. T1-weighted MRI-driven Brain Age Estimation in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Aging Dis*, 11, 618-628.
- BELLOU, V., BELBASIS, L., TZOULAKI, I., EVANGELOU, E. & IOANNIDIS, J. P. 2016. Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses. *Parkinsonism Relat Disord*, 23, 1-9.
- BERG, D., POSTUMA, R. B., ADLER, C. H., BLOEM, B. R., CHAN, P., DUBOIS, B., GASSER, T., GOETZ, C. G., HALLIDAY, G., JOSEPH, L., LANG, A. E., LIEPELT-SCARFONE, I., LITVAN, I., MAREK, K., OBESO, J., OERTEL, W., OLANOW, C. W., POEWE, W., STERN, M. & DEUSCHL, G. 2015. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30, 1600-11.
- BERG, D., POSTUMA, R. B., BLOEM, B., CHAN, P., DUBOIS, B., GASSER, T., GOETZ, C. G., HALLIDAY, G. M., HARDY, J., LANG, A. E., LITVAN, I., MAREK, K., OBESO, J., OERTEL, W., OLANOW, C. W., POEWE, W., STERN, M. & DEUSCHL, G. 2014. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 29, 454-62.

- BITTNER, N., JOCKWITZ, C., FRANKE, K., GASER, C., MOEBUS, S., BAYEN, U. J., AMUNTS, K. & CASPERS, S. 2021. When your brain looks older than expected: combined lifestyle risk and BrainAGE. *Brain Struct Funct*, 226, 621-645.
- BLOEM, B. R., OKUN, M. S. & KLEIN, C. 2021. Parkinson's disease. *Lancet*, 397, 2284-2303.
- BOLLU, P. C. & SAHOTA, P. 2017. Sleep and Parkinson Disease. *Mo Med*, 114, 381-386.
- BRAAK, H., DEL TREDICI, K., RUB, U., DE VOS, R. A., JANSEN STEUR, E. N. & BRAAK, E. 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24, 197-211.
- BRAAK, H., GHEBREMEDHIN, E., RUB, U., BRATZKE, H. & DEL TREDICI, K. 2004. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*, 318, 121-34.
- BRONNER, G., ROYTER, V., KORCZYN, A. D. & GILADI, N. 2004. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *J Sex Marital Ther*, 30, 95-105.
- BURKE, R. E., DAUER, W. T. & VONSATTEL, J. P. 2008. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 64, 485-91.
- BURKLE, A., MORENO-VILLANUEVA, M., BERNHARD, J., BLASCO, M., ZONDAG, G., HOEIJMAKERS, J. H., TOUSSAINT, O., GRUBECK-LOEBENSTEIN, B., MOCCHEGIANI, E., COLLINO, S., GONOS, E. S., SIKORA, E., GRADINARU, D., DOLLE, M., SALMON, M., KRISTENSEN, P., GRIFFITHS, H. R., LIBERT, C., GRUNE, T., BREUSING, N., SIMM, A., FRANCESCHI, C., CAPRI, M., TALBOT, D., CAIAFA, P., FRIGUET, B., SLAGBOOM, P. E., HERVONEN, A., HURME, M. & ASPINALL, R. 2015. MARK-AGE biomarkers of ageing. *Mech Ageing Dev*, 151, 2-12.
- CERRI, S., MUS, L. & BLANDINI, F. 2019. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J Parkinsons Dis*, 9, 501-515.
- CHAUDHURI, K. R., HEALY, D. G., SCHAPIRA, A. H. & NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL, E. 2006. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 5, 235-45.
- COLE, J. H. 2020. Multimodality neuroimaging brain-age in UK biobank: relationship to biomedical, lifestyle, and cognitive factors. *Neurobiol Aging*, 92, 34-42.
- COLE, J. H. & FRANKE, K. 2017. Predicting Age Using Neuroimaging: Innovative Brain Ageing Biomarkers. *Trends Neurosci*, 40, 681-690.
- COLE, J. H., MARIONI, R. E., HARRIS, S. E. & DEARY, I. J. 2019. Brain age and other bodily 'ages': implications for neuropsychiatry. *Mol Psychiatry*, 24, 266-281.
- COLE, J. H., POUDEL, R. P. K., TSAGKRASOULIS, D., CAAN, M. W. A., STEVES, C., SPECTOR, T. D. & MONTANA, G. 2017. Predicting brain age with deep learning from raw imaging data results in a reliable and heritable biomarker. *Neuroimage*, 163, 115-124.
- COLLABORATORS, G. B. D. P. S. D. 2018. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 17, 939-953.
- DEL TREDICI, K. & BRAAK, H. 2016. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of alpha-synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 42, 33-50.
- DESIKAN, R. S., SEGONNE, F., FISCHL, B., QUINN, B. T., DICKERSON, B. C., BLACKER, D., BUCKNER, R. L., DALE, A. M., MAGUIRE, R. P., HYMAN, B. T., ALBERT, M. S. & KILLIANY, R. J. 2006. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31, 968-80.
- DODET, P., HOUOT, M., LEU-SEMENESCU, S., CORVOL, J. C., LEHERICY, S., MANGONE, G., VIDAILHET, M., ROZE, E. & ARNULF, I. 2024. Sleep disorders in Parkinson's disease, an early and multiple problem. *NPJ Parkinsons Dis*, 10, 46.
- DORSEY, E. R., SHERER, T., OKUN, M. S. & BLOEM, B. R. 2018. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis*, 8, S3-S8.
- DOTY, R. L. 2012. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, 8, 329-39.
- EICKHOFF, C. R., HOFFSTAEDTER, F., CASPERS, J., REETZ, K., MATHYS, C., DOGAN, I., AMUNTS, K., SCHNITZLER, A. & EICKHOFF, S. B. 2021. Advanced brain ageing

- in Parkinson's disease is related to disease duration and individual impairment. *Brain Commun*, 3, fcab191.
- FANCIULLI, A., GOBEL, G., NDAYISABA, J. P., GRANATA, R., DUERR, S., STRANO, S., COLOSIMO, C., POEWE, W., PONTIERI, F. E. & WENNING, G. K. 2016. Supine hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Clin Auton Res*, 26, 97-105.
- FAVA, M. 2003. The role of the serotonergic and noradrenergic neurotransmitter systems in the treatment of psychological and physical symptoms of depression. *J Clin Psychiatry*, 64 Suppl 13, 26-9.
- FEARNLEY, J. M. & LEES, A. J. 1991. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 114 (Pt 5), 2283-301.
- FISCHL, B., LIU, A. & DALE, A. M. 2001. Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Trans Med Imaging*, 20, 70-80.
- FISCHL, B., SALAT, D. H., BUSA, E., ALBERT, M., DIETERICH, M., HASELGROVE, C., VAN DER KOUWE, A., KILLIANY, R., KENNEDY, D., KLAVENESS, S., MONTILLO, A., MAKRIS, N., ROSEN, B. & DALE, A. M. 2002. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33, 341-55.
- FJELL, A. M., GRYDELAND, H., KROGSRUD, S. K., AMLIEN, I., ROHANI, D. A., FERSCHMANN, L., STORSVE, A. B., TAMNES, C. K., SALA-LLONCH, R., DUE-TONNESSEN, P., BJORNERUD, A., SOLSNES, A. E., HABERG, A. K., SKRANES, J., BARTSCH, H., CHEN, C. H., THOMPSON, W. K., PANIZZON, M. S., KREMEN, W. S., DALE, A. M. & WALHOVD, K. B. 2015. Development and aging of cortical thickness correspond to genetic organization patterns. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112, 15462-7.
- FJELL, A. M. & WALHOVD, K. B. 2010. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci*, 21, 187-221.
- FJELL, A. M., WESTLYE, L. T., AMLIEN, I., ESPESETH, T., REINVANG, I., RAZ, N., AGARTZ, I., SALAT, D. H., GREVE, D. N., FISCHL, B., DALE, A. M. & WALHOVD, K. B. 2009. Minute effects of sex on the aging brain: a multisample magnetic resonance imaging study of healthy aging and Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 29, 8774-83.
- FJELL, A. M., WESTLYE, L. T., GRYDELAND, H., AMLIEN, I., ESPESETH, T., REINVANG, I., RAZ, N., HOLLAND, D., DALE, A. M., WALHOVD, K. B. & ALZHEIMER DISEASE NEUROIMAGING, I. 2013. Critical ages in the life course of the adult brain: nonlinear subcortical aging. *Neurobiol Aging*, 34, 2239-47.
- FLEISCHER, V., GONZALEZ-ESCAMILLA, G., CIOLAC, D., ALBRECHT, P., KURY, P., GRUCHOT, J., DIETRICH, M., HECKER, C., MUNTEFERING, T., BOCK, S., OSHAGHI, M., RADETZ, A., CERINA, M., KRAMER, J., WACHSMUTH, L., FABER, C., LASSMANN, H., RUCK, T., MEUTH, S. G., MUTHURAMAN, M. & GROPPA, S. 2021. Translational value of choroid plexus imaging for tracking neuroinflammation in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 118.
- 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. *J Psychiatr Res*, 12, 189-98.
- FOLTYNIE, T., BRAYNE, C. E., ROBBINS, T. W. & BARKER, R. A. 2004. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, 127, 550-60.
- FOO, H., MAK, E., YONG, T. T., WEN, M. C., CHANDER, R. J., AU, W. L., SITO, Y. Y., TAN, L. C. & KANDIAH, N. 2017. Progression of subcortical atrophy in mild Parkinson's disease and its impact on cognition. *Eur J Neurol*, 24, 341-348.
- FRANKE, K. & GASER, C. 2019. Ten Years of BrainAGE as a Neuroimaging Biomarker of Brain Aging: What Insights Have We Gained? *Front Neurol*, 10, 789.
- FRANKE, K., RISTOW, M., GASER, C. & ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING, I. 2014. Gender-specific impact of personal health parameters on individual brain aging in cognitively unimpaired elderly subjects. *Front Aging Neurosci*, 6, 94.
- FRANKE, K., ZIEGLER, G., KLOPPEL, S., GASER, C. & ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING, I. 2010. Estimating the age of healthy subjects from T1-weighted

- MRI scans using kernel methods: exploring the influence of various parameters. *Neuroimage*, 50, 883-92.
- FRAZIER, J. A., CHIU, S., BREEZE, J. L., MAKRIS, N., LANGE, N., KENNEDY, D. N., HERBERT, M. R., BENT, E. K., KONERU, V. K., DIETERICH, M. E., HODGE, S. M., RAUCH, S. L., GRANT, P. E., COHEN, B. M., SEIDMAN, L. J., CAVINESS, V. S. & BIEDERMAN, J. 2005. Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 162, 1256-65.
- GALVIN, J. E., POLLACK, J. & MORRIS, J. C. 2006. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology*, 67, 1605-11.
- GILBERT, S. F. & SINGER, S. R. 2000. *Developmental biology*, Sunderland, Mass., Sinauer Associates.
- GOETZ, C. G., TILLEY, B. C., SHAFTMAN, S. R., STEBBINS, G. T., FAHN, S., MARTINEZ-MARTIN, P., POEWE, W., SAMPAIO, C., STERN, M. B., DODEL, R., DUBOIS, B., HOLLOWAY, R., JANKOVIC, J., KULISEVSKY, J., LANG, A. E., LEES, A., LEURGANS, S., LEWITT, P. A., NYENHUIS, D., OLANOW, C. W., RASCOL, O., SCHRAG, A., TERESI, J. A., VAN HILTEN, J. J., LAPELLE, N. & MOVEMENT DISORDER SOCIETY, U. R. T. F. 2008. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, 23, 2129-70.
- GOLDSTEIN, J. M., SEIDMAN, L. J., MAKRIS, N., AHERN, T., O'BRIEN, L. M., CAVINESS, V. S., JR., KENNEDY, D. N., FARAONE, S. V. & TSUANG, M. T. 2007. Hypothalamic abnormalities in schizophrenia: sex effects and genetic vulnerability. *Biol Psychiatry*, 61, 935-45.
- GONZALEZ-ESCAMILLA, G., MUTHURAMAN, M., CHIRUMAMILLA, V. C., VOGT, J. & GROPPA, S. 2018. Brain Networks Reorganization During Maturation and Healthy Aging-Emphases for Resilience. *Front Psychiatry*, 9, 601.
- GORELL, J. M., PETERSON, E. L., RYBICKI, B. A. & JOHNSON, C. C. 2004. Multiple risk factors for Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 217, 169-74.
- GU, D., ANDREEV, K. & DUPRE, M. E. 2021. Major Trends in Population Growth Around the World. *China CDC Wkly*, 3, 604-613.
- GUSTAFSSON, H., NORDSTROM, A. & NORDSTROM, P. 2015. Depression and subsequent risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. *Neurology*, 84, 2422-9.
- HA, A. D., BROWN, C. H., YORK, M. K. & JANKOVIC, J. 2011. The prevalence of symptomatic orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*, 17, 625-8.
- HALLIDAY, G., HELY, M., REID, W. & MORRIS, J. 2008. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 115, 409-15.
- HARIZ, M. & BLOMSTEDT, P. 2022. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Intern Med*, 292, 764-778.
- HEIM, B., KRISMER, F., DE MARZI, R. & SEPPI, K. 2017. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 124, 915-964.
- HEINZEL, S., BERG, D., GASSER, T., CHEN, H., YAO, C., POSTUMA, R. B. & DISEASE, M. D. S. T. F. O. T. D. O. P. S. 2019. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*, 34, 1464-1470.
- HERNAN, M. A., TAKKOUCHE, B., CAAMANO-ISORNA, F. & GESTAL-OTERO, J. J. 2002. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 52, 276-84.
- HILKER, R., THOMAS, A. V., KLEIN, J. C., WEISENBACH, S., KALBE, E., BURGHANUS, L., JACOBS, A. H., HERHOLZ, K. & HEISS, W. D. 2005. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology*, 65, 1716-22.
- HOLM, M. C., LEONARDESEN, E. H., BECK, D., DAHL, A., KJELKENES, R., DE LANGE, A. G. & WESTLYE, L. T. 2023. Linking brain maturation and puberty during early adolescence using longitudinal brain age prediction in the ABCD cohort. *Dev Cogn Neurosci*, 60, 101220.

- HUGHES, A. J., DANIEL, S. E., KILFORD, L. & LEES, A. J. 1992. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55, 181-4.
- IGLESIAS, J. E., AUGUSTINACK, J. C., NGUYEN, K., PLAYER, C. M., PLAYER, A., WRIGHT, M., ROY, N., FROSCHE, M. P., MCKEE, A. C., WALD, L. L., FISCHL, B., VAN LEEMPUT, K. & ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING, I. 2015a. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *Neuroimage*, 115, 117-37.
- IGLESIAS, J. E., VAN LEEMPUT, K., BHATT, P., CASILLAS, C., DUTT, S., SCHUFF, N., TRURAN-SACREY, D., BOXER, A., FISCHL, B. & ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING, I. 2015b. Bayesian segmentation of brainstem structures in MRI. *Neuroimage*, 113, 184-95.
- JEONG, S. H., JEONG, H. J., SUNWOO, M. K., AHN, S. S., LEE, S. K., LEE, P. H., KIM, Y. J., SOHN, Y. H., PARK, C. J. & CHUNG, S. J. 2023a. Association between choroid plexus volume and cognition in Parkinson disease. *Eur J Neurol*, 30, 3114-3123.
- JEONG, S. H., PARK, C. J., JEONG, H. J., SUNWOO, M. K., AHN, S. S., LEE, S. K., LEE, P. H., KIM, Y. J., SOHN, Y. H. & CHUNG, S. J. 2023b. Association of choroid plexus volume with motor symptoms and dopaminergic degeneration in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 94, 1047-1055.
- JONSSON, B. A., BJORNSDOTTIR, G., THORGEIRSSON, T. E., ELLINGSEN, L. M., WALTERS, G. B., GUDBJARTSSON, D. F., STEFANSSON, H., STEFANSSON, K. & ULFARSSON, M. O. 2019. Brain age prediction using deep learning uncovers associated sequence variants. *Nat Commun*, 10, 5409.
- KHOO, T. K., YARNALL, A. J., DUNCAN, G. W., COLEMAN, S., O'BRIEN, J. T., BROOKS, D. J., BARKER, R. A. & BURN, D. J. 2013. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*, 80, 276-81.
- KIM, S., KWON, S. H., KAM, T. I., PANICKER, N., KARUPPAGOUNDER, S. S., LEE, S., LEE, J. H., KIM, W. R., KOOK, M., FOSS, C. A., SHEN, C., LEE, H., KULKARNI, S., PASRICHA, P. J., LEE, G., POMPER, M. G., DAWSON, V. L., DAWSON, T. M. & KO, H. S. 2019. Transneuronal Propagation of Pathologic alpha-Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron*, 103, 627-641 e7.
- KOLASSA, J. E. & SEIFU, Y. 2013. Nonparametric multivariate inference on shift parameters. *Acad Radiol*, 20, 883-8.
- LARSSON, V., TORISSON, G. & LONDOS, E. 2018. Relative survival in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *PLoS One*, 13, e0202044.
- LI, H., JIA, X., CHEN, M., JIA, X. & YANG, Q. 2023. Sex Differences in Brain Structure in de novo Parkinson's Disease: A Cross-Sectional and Longitudinal Neuroimaging Study. *J Parkinsons Dis*, 13, 785-795.
- LI, R., ZOU, T., WANG, X., WANG, H., HU, X., XIE, F., MENG, L. & CHEN, H. 2022. Basal ganglia atrophy-associated causal structural network degeneration in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*, 43, 1145-1156.
- LIEM, F., VAROQUAUX, G., KYNAST, J., BEYER, F., KHARABIAN MASOULEH, S., HUNTENBURG, J. M., LAMPE, L., RAHIM, M., ABRAHAM, A., CRADDOCK, R. C., RIEDEL-HELLER, S., LUCK, T., LOEFFLER, M., SCHROETER, M. L., WITTE, A. V., VILLRINGER, A. & MARGULIES, D. S. 2017. Predicting brain-age from multimodal imaging data captures cognitive impairment. *Neuroimage*, 148, 179-188.
- LILL, C. M., ROEHR, J. T., MCQUEEN, M. B., KAVVOURA, F. K., BAGADE, S., SCHJEIDE, B. M., SCHJEIDE, L. M., MEISSNER, E., ZAUFT, U., ALLEN, N. C., LIU, T., SCHILLING, M., ANDERSON, K. J., BEECHAM, G., BERG, D., BIERNACKA, J. M., BRICE, A., DESTEFANO, A. L., DO, C. B., ERIKSSON, N., FACTOR, S. A., FARRER, M. J., FOROUD, T., GASSER, T., HAMZA, T., HARDY, J. A., HEUTINK, P., HILL-BURNS, E. M., KLEIN, C., LATOURELLE, J. C., MARAGANORE, D. M., MARTIN, E. R., MARTINEZ, M., MYERS, R. H., NALLS, M. A., PANKRATZ, N., PAYAMI, H., SATAKE, W., SCOTT, W. K., SHARMA, M., SINGLETON, A. B., STEFANSSON, K., TODA, T., TUNG, J. Y., VANCE, J., WOOD, N. W., ZABETIAN, C. P., ANDME

- GENETIC EPIDEMIOLOGY OF PARKINSON'S DISEASE, C., INTERNATIONAL PARKINSON'S DISEASE GENOMICS, C., PARKINSON'S DISEASE, G. C., WELLCOME TRUST CASE CONTROL, C., YOUNG, P., TANZI, R. E., KHOURY, M. J., ZIPP, F., LEHRACH, H., IOANNIDIS, J. P. & BERTRAM, L. 2012. Comprehensive research synopsis and systematic meta-analyses in Parkinson's disease genetics: The PDGene database. *PLoS Genet*, 8, e1002548.
- LOPEZ-OTIN, C., BLASCO, M. A., PARTRIDGE, L., SERRANO, M. & KROEMER, G. 2023. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*, 186, 243-278.
- LUDERS, E., CHERBUIN, N. & GASER, C. 2016. Estimating brain age using high-resolution pattern recognition: Younger brains in long-term meditation practitioners. *Neuroimage*, 134, 508-513.
- LUDWIG, F. C. & SMOKE, M. E. 1980. The measurement of biological age. *Exp Aging Res*, 6, 497-522.
- LUNDBERG, S. M. & LEE, S. 2017. A Unified Approach to Interpreting Model Predictions. *Advances in Neural Information Processing Systems 30*. Curran Associates, Inc., 4768-4777.
- MADAN, C. R. 2016. Prism: Multiple spline regression with regularization, dimensionality reduction, and feature selection. *The Journal of Open Source Software*, 1.
- MAK, E., SU, L., WILLIAMS, G. B., FIRBANK, M. J., LAWSON, R. A., YARNALL, A. J., DUNCAN, G. W., OWEN, A. M., KHOO, T. K., BROOKS, D. J., ROWE, J. B., BARKER, R. A., BURN, D. J. & O'BRIEN, J. T. 2015. Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *Brain*, 138, 2974-86.
- MAKRIS, N., GOLDSTEIN, J. M., KENNEDY, D., HODGE, S. M., CAVINESS, V. S., FARAONE, S. V., TSUANG, M. T. & SEIDMAN, L. J. 2006. Decreased volume of left and total anterior insular lobule in schizophrenia. *Schizophr Res*, 83, 155-71.
- MARRAS, C., LANG, A., VAN DE WARRENBURG, B. P., SUE, C. M., TABRIZI, S. J., BERTRAM, L., MERCIMEK-MAHMUTOGLU, S., EBRAHIMI-FAKHARI, D., WARNER, T. T., DURR, A., ASSMANN, B., LOHMANN, K., KOSTIC, V. & KLEIN, C. 2016. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord*, 31, 436-57.
- MCDONALD, C., WINGE, K. & BURN, D. J. 2017. Lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease: Prevalence, aetiology and management. *Parkinsonism Relat Disord*, 35, 8-16.
- MCKAY, D. R., KNOWLES, E. E., WINKLER, A. A., SPROOTEN, E., KOCHUNOV, P., OLVERA, R. L., CURRAN, J. E., KENT, J. W., JR., CARLESS, M. A., GORING, H. H., DYER, T. D., DUGGIRALA, R., ALMASY, L., FOX, P. T., BLANGERO, J. & GLAHN, D. C. 2014. Influence of age, sex and genetic factors on the human brain. *Brain Imaging Behav*, 8, 143-52.
- MICIELI, G., TOSI, P., MARCHESELLI, S. & CAVALLINI, A. 2003. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci*, 24 Suppl 1, S32-4.
- MOHAJER, B., ABBASI, N., MOHAMMADI, E., KHAZAIE, H., OSORIO, R. S., ROSENZWEIG, I., EICKHOFF, C. R., ZAREI, M., TAHMASIAN, M., EICKHOFF, S. B. & ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING, I. 2020. Gray matter volume and estimated brain age gap are not linked with sleep-disordered breathing. *Hum Brain Mapp*, 41, 3034-3044.
- MUSLIMOVIC, D., POST, B., SPEELMAN, J. D. & SCHMAND, B. 2005. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65, 1239-45.
- MWANGI, B., HASAN, K. M. & SOARES, J. C. 2013. Prediction of individual subject's age across the human lifespan using diffusion tensor imaging: a machine learning approach. *Neuroimage*, 75, 58-67.
- NALLS, M. A., PANKRATZ, N., LILL, C. M., DO, C. B., HERNANDEZ, D. G., SAAD, M., DESTEFANO, A. L., KARA, E., BRAS, J., SHARMA, M., SCHULTE, C., KELLER, M. F., AREPALLI, S., LETSON, C., EDSALL, C., STEFANSSON, H., LIU, X., PLINER, H., LEE, J. H., CHENG, R., INTERNATIONAL PARKINSON'S DISEASE GENOMICS, C., PARKINSON'S STUDY GROUP PARKINSON'S RESEARCH: THE ORGANIZED, G. I., ANDME, GENEPD, NEUROGENETICS RESEARCH, C., HUSSMAN INSTITUTE

- OF HUMAN, G., ASHKENAZI JEWISH DATASET, I., COHORTS FOR, H., AGING RESEARCH IN GENETIC, E., NORTH AMERICAN BRAIN EXPRESSION, C., UNITED KINGDOM BRAIN EXPRESSION, C., GREEK PARKINSON'S DISEASE, C., ALZHEIMER GENETIC ANALYSIS, G., IKRAM, M. A., IOANNIDIS, J. P., HADJIGEORGIOU, G. M., BIS, J. C., MARTINEZ, M., PERLMUTTER, J. S., GOATE, A., MARDER, K., FISKE, B., SUTHERLAND, M., XIROMERISIOU, G., MYERS, R. H., CLARK, L. N., STEFANSSON, K., HARDY, J. A., HEUTINK, P., CHEN, H., WOOD, N. W., HOULDEN, H., PAYAMI, H., BRICE, A., SCOTT, W. K., GASSER, T., BERTRAM, L., ERIKSSON, N., FOROUD, T. & SINGLETON, A. B. 2014. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet*, 46, 989-93.
- NASREDDINE, Z. S., PHILLIPS, N. A., BEDIRIAN, V., CHARBONNEAU, S., WHITEHEAD, V., COLLIN, I., CUMMINGS, J. L. & CHERTKOW, H. 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53, 695-9.
- NEGRE-PAGES, L., REGRAGUI, W., BOUHASSIRA, D., GRANDJEAN, H., RASCOL, O. & DOPAMI, P. S. G. 2008. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord*, 23, 1361-9.
- NING, K., ZHAO, L., MATLOFF, W., SUN, F. & TOGA, A. W. 2020. Association of relative brain age with tobacco smoking, alcohol consumption, and genetic variants. *Sci Rep*, 10, 10.
- OLTRA, J., SEGURA, B., STRAFELLA, A. P., VAN EIMEREN, T., IBARRETXE-BILBAO, N., DIEZ-CIRARDA, M., EGGERS, C., LUCAS-JIMENEZ, O., MONTE-RUBIO, G. C., OJEDA, N., PENA, J., RUPPERT, M. C., SALA-LLOCH, R., THEIS, H., URIBE, C. & JUNQUE, C. 2024. A multi-site study on sex differences in cortical thickness in non-demented Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*, 10, 69.
- PARKINSON-KRANKHEIT S2k-Leitlinie, 2023. *Höglinger G., Trenkwalder C. et al.*, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 10.07.2024).
- PEARCE, R. K., HAWKES, C. H. & DANIEL, S. E. 1995. The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 10, 283-7.
- PEDERSEN, K. F., LARSEN, J. P., TYSNES, O. B. & ALVES, G. 2013. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol*, 70, 580-6.
- PERLMUTTER, J. S. 2009. Assessment of Parkinson disease manifestations. *Curr Protoc Neurosci*, Chapter 10, Unit10 1.
- PFEFFERBAUM, A., ROHLFING, T., ROSENBLOOM, M. J., CHU, W., COLRAIN, I. M. & SULLIVAN, E. V. 2013. Variation in longitudinal trajectories of regional brain volumes of healthy men and women (ages 10 to 85 years) measured with atlas-based parcellation of MRI. *Neuroimage*, 65, 176-93.
- PINTO, T. C. C., MACHADO, L., BULGACOV, T. M., RODRIGUES-JUNIOR, A. L., COSTA, M. L. G., XIMENES, R. C. C. & SOUGEY, E. B. 2019. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? *Int Psychogeriatr*, 31, 491-504.
- POSTUMA, R. B., AARSLAND, D., BARONE, P., BURN, D. J., HAWKES, C. H., OERTEL, W. & ZIEMSEN, T. 2012. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27, 617-26.
- POSTUMA, R. B., BERG, D., STERN, M., POEWE, W., OLANOW, C. W., OERTEL, W., OBESO, J., MAREK, K., LITVAN, I., LANG, A. E., HALLIDAY, G., GOETZ, C. G., GASSER, T., DUBOIS, B., CHAN, P., BLOEM, B. R., ADLER, C. H. & DEUSCHL, G. 2015. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30, 1591-601.
- POTVIN, O., DIEUMEGARDE, L., DUCHESNE, S. & ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING, I. 2017. Normative morphometric data for cerebral cortical areas over the lifetime of the adult human brain. *Neuroimage*, 156, 315-339.

- POTVIN, O., MOUIHA, A., DIEUMEGARDE, L., DUCHESNE, S. & ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING, I. 2016. Normative data for subcortical regional volumes over the lifetime of the adult human brain. *Neuroimage*, 137, 9-20.
- PRINGSHEIM, T., JETTE, N., FROLKIS, A. & STEEVES, T. D. 2014. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 29, 1583-90.
- RAMIG, L., HALPERN, A., SPIELMAN, J., FOX, C. & FREEMAN, K. 2018. Speech treatment in Parkinson's disease: Randomized controlled trial (RCT). *Mov Disord*, 33, 1777-1791.
- RAZ, N., LINDENBERGER, U., RODRIGUE, K. M., KENNEDY, K. M., HEAD, D., WILLIAMSON, A., DAHLE, C., GERSTORF, D. & ACKER, J. D. 2005. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex*, 15, 1676-89.
- REEVE, A., SIMCOX, E. & TURNBULL, D. 2014. Ageing and Parkinson's disease: why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing Res Rev*, 14, 19-30.
- REIJNDERS, J. S., EHRT, U., WEBER, W. E., AARSLAND, D. & LEENTJENS, A. F. 2008. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23, 183-9; quiz 313.
- RICHARD, I. H., MCDERMOTT, M. P., KURLAN, R., LYNESS, J. M., COMO, P. G., PEARSON, N., FACTOR, S. A., JUNCOS, J., SERRANO RAMOS, C., BRODSKY, M., MANNING, C., MARSH, L., SHULMAN, L., FERNANDEZ, H. H., BLACK, K. J., PANISSET, M., CHRISTINE, C. W., JIANG, W., SINGER, C., HORN, S., PFEIFFER, R., ROTTENBERG, D., SLEVIN, J., ELMER, L., PRESS, D., HYSON, H. C., MCDONALD, W. & GROUP, S.-P. S. 2012. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology*, 78, 1229-36.
- RIEDEL, O., BITTERS, D., AMANN, U., GARBE, E. & LANGNER, I. 2016. Estimating the prevalence of Parkinson's disease (PD) and proportions of patients with associated dementia and depression among the older adults based on secondary claims data. *Int J Geriatr Psychiatry*, 31, 938-43.
- RIETDIJK, C. D., PEREZ-PARDO, P., GARSSSEN, J., VAN WEZEL, R. J. & KRANEVELD, A. D. 2017. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease. *Front Neurol*, 8, 37.
- RODRIGUEZ-BLAZQUEZ, C., SCHRAG, A., RIZOS, A., CHAUDHURI, K. R., MARTINEZ-MARTIN, P. & WEINTRAUB, D. 2021. Prevalence of Non-Motor Symptoms and Non-Motor Fluctuations in Parkinson's Disease Using the MDS-NMS. *Mov Disord Clin Pract*, 8, 231-239.
- ROGENMOSER, L., KERNBACH, J., SCHLAUG, G. & GASER, C. 2018. Keeping brains young with making music. *Brain Struct Funct*, 223, 297-305.
- ROKICKI, J., WOLFERS, T., NORDHOY, W., TESLI, N., QUINTANA, D. S., ALNAES, D., RICHARD, G., DE LANGE, A. G., LUND, M. J., NORBOM, L., AGARTZ, I., MELLE, I., NAERLAND, T., SELBAEK, G., PERSSON, K., NORDVIK, J. E., SCHWARZ, E., ANDREASSEN, O. A., KAUFMANN, T. & WESTLYE, L. T. 2021. Multimodal imaging improves brain age prediction and reveals distinct abnormalities in patients with psychiatric and neurological disorders. *Hum Brain Mapp*, 42, 1714-1726.
- SCHNACK, H. G., VAN HAREN, N. E., NIEUWENHUIS, M., HULSHOFF POL, H. E., CAHN, W. & KAHN, R. S. 2016. Accelerated Brain Aging in Schizophrenia: A Longitudinal Pattern Recognition Study. *Am J Psychiatry*, 173, 607-16.
- SEGONNE, F., DALE, A. M., BUSA, E., GLESSNER, M., SALAT, D., HAHN, H. K. & FISCHL, B. 2004. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*, 22, 1060-75.
- SHRIKUMAR, A., GREENSIDE, P. & KUNDAJE, A. 2017. Learning Important Features Through Propagating Activation Differences. *Proceedings of the 34th International Conference on Machine Learning, PMLR 70:3145-3153*.
- SMITH, S. M., VIDAURRE, D., ALFARO-ALMAGRO, F., NICHOLS, T. E. & MILLER, K. L. 2019. Estimation of brain age delta from brain imaging. *Neuroimage*, 200, 528-539.
- SOUMYA KUMARI, L. K. & SUNDARRAJAN, R. 2024. A review on brain age prediction models. *Brain Res*, 1823, 148668.
- SOWELL, E. R., PETERSON, B. S., KAN, E., WOODS, R. P., YOSHII, J., BANSAL, R., XU, D., ZHU, H., THOMPSON, P. M. & TOGA, A. W. 2007. Sex differences in cortical

- thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cereb Cortex*, 17, 1550-60.
- STEFFENER, J., HABECK, C., O'SHEA, D., RAZLIGHI, Q., BHERER, L. & STERN, Y. 2016. Differences between chronological and brain age are related to education and self-reported physical activity. *Neurobiol Aging*, 40, 138-144.
- STORSVE, A. B., FJELL, A. M., TAMNES, C. K., WESTLYE, L. T., OVERBYE, K., AASLAND, H. W. & WALHOVD, K. B. 2014. Differential longitudinal changes in cortical thickness, surface area and volume across the adult life span: regions of accelerating and decelerating change. *J Neurosci*, 34, 8488-98.
- TIPPING, M. E. & FAUL, A. C. 2003. Fast Marginal Likelihood Maximisation for Sparse Bayesian Models. *Proceedings of the Ninth International Workshop on Artificial Intelligence and Statistics, PMLR R4:276-283*.
- TOLOSA, E., WENNING, G. & POEWE, W. 2006. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 5, 75-86.
- TOMLINSON, C. L., PATEL, S., MEEK, C., HERD, C. P., CLARKE, C. E., STOWE, R., SHAH, L., SACKLEY, C. M., DEANE, K. H., WHEATLEY, K. & IVES, N. 2013. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, CD002817.
- TREMBLAY, C., ABBASI, N., ZEIGHAMI, Y., YAU, Y., DADAR, M., RAHAYEL, S. & DAGHER, A. 2020. Sex effects on brain structure in de novo Parkinson's disease: a multimodal neuroimaging study. *Brain*, 143, 3052-3066.
- URIBE, C., SEGURA, B., BAGGIO, H. C., ABOS, A., GARCIA-DIAZ, A. I., CAMPABADAL, A., MARTI, M. J., VALLDEORIOLA, F., COMPTA, Y., TOLOSA, E. & JUNQUE, C. 2018. Cortical atrophy patterns in early Parkinson's disease patients using hierarchical cluster analysis. *Parkinsonism Relat Disord*, 50, 3-9.
- URIBE, C., SEGURA, B., BAGGIO, H. C., ABOS, A., MARTI, M. J., VALLDEORIOLA, F., COMPTA, Y., BARGALLO, N. & JUNQUE, C. 2016. Patterns of cortical thinning in nondemented Parkinson's disease patients. *Mov Disord*, 31, 699-708.
- VARIKUTI, D. P., GENON, S., SOTIRAS, A., SCHWENDER, H., HOFFSTAEDTER, F., PATIL, K. R., JOCKWITZ, C., CASPERS, S., MOEBUS, S., AMUNTS, K., DAVATZIKOS, C. & EICKHOFF, S. B. 2018. Evaluation of non-negative matrix factorization of grey matter in age prediction. *Neuroimage*, 173, 394-410.
- VIEIRA, S., PINAYA, W. H. & MECHELLI, A. 2017. Using deep learning to investigate the neuroimaging correlates of psychiatric and neurological disorders: Methods and applications. *Neurosci Biobehav Rev*, 74, 58-75.
- VOS, T., FLAXMAN, A. D., NAGHAVI, M., LOZANO, R., MICHAUD, C., EZZATI, M., SHIBUYA, K., SALOMON, J. A., ABDALLA, S., ABOYANS, V., ABRAHAM, J., ACKERMAN, I., AGGARWAL, R., AHN, S. Y., ALI, M. K., ALVARADO, M., ANDERSON, H. R., ANDERSON, L. M., ANDREWS, K. G., ATKINSON, C., BADDOUR, L. M., BAHALIM, A. N., BARKER-COLLO, S., BARRERO, L. H., BARTELS, D. H., BASANEZ, M. G., BAXTER, A., BELL, M. L., BENJAMIN, E. J., BENNETT, D., BERNABE, E., BHALLA, K., BHANDARI, B., BIKBOV, B., BIN ABDULHAK, A., BIRBECK, G., BLACK, J. A., BLENCOWE, H., BLORE, J. D., BLYTH, F., BOLLIGER, I., BONAVENTURE, A., BOUFOUS, S., BOURNE, R., BOUSSINESQ, M., BRAITHWAITE, T., BRAYNE, C., BRIDGETT, L., BROOKER, S., BROOKS, P., BRUGHA, T. S., BRYAN-HANCOCK, C., BUCELLO, C., BUCHBINDER, R., BUCKLE, G., BUDKE, C. M., BURCH, M., BURNEY, P., BURSTEIN, R., CALABRIA, B., CAMPBELL, B., CANTER, C. E., CARABIN, H., CARAPETIS, J., CARMONA, L., CELLA, C., CHARLSON, F., CHEN, H., CHENG, A. T., CHOU, D., CHUGH, S. S., COFFENG, L. E., COLAN, S. D., COLQUHOUN, S., COLSON, K. E., CONDON, J., CONNOR, M. D., COOPER, L. T., CORRIERE, M., CORTINOVIS, M., DE VACCARO, K. C., COUSER, W., COWIE, B. C., CRIQUI, M. H., CROSS, M., DABHADKAR, K. C., DAHIYA, M., DAHODWALA, N., DAMSERE-DERRY, J., DANAEI, G., DAVIS, A., DE LEO, D., DEGENHARDT, L., DELLAVALLE, R., DELOSSANTOS, A., DENENBERG, J., DERRETT, S., DES JARLAIS, D. C., DHARMARATNE, S. D., DHERANI, M., et al. 2012. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries

- 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380, 2163-96.
- WAKABAYASHI, K., TANJI, K., MORI, F. & TAKAHASHI, H. 2007. The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathology*, 27, 494-506.
- WANG, B. & PHAM, T. D. 2011. MRI-based age prediction using hidden Markov models. *J Neurosci Methods*, 199, 140-5.
- WANG, Y., XU, Q., LUO, J., HU, M. & ZUO, C. 2019. Effects of Age and Sex on Subcortical Volumes. *Front Aging Neurosci*, 11, 259.
- WATTENBACH, C., ELLRICHMANN, G., FEINKOHL, I., VOSS, S. & BRINKS, R. 2024. Incidence of Parkinson's disease in Germany based on prevalence data from 70 million patients of the statutory health insurance. *BMC Neurol*, 24, 221.
- WERNER, C. J., HEYNY-VON HAUSSEN, R., MALL, G. & WOLF, S. 2008. Proteome analysis of human substantia nigra in Parkinson's disease. *Proteome Sci*, 6, 8.
- WESTLYE, L. T., WALHOVD, K. B., DALE, A. M., BJORNERUD, A., DUE-TONNESSEN, P., ENGVIG, A., GRYDELAND, H., TAMNES, C. K., OSTBY, Y. & FJELL, A. M. 2010. Life-span changes of the human brain white matter: diffusion tensor imaging (DTI) and volumetry. *Cereb Cortex*, 20, 2055-68.
- XIFRA-PORXAS, A., GHOSH, A., MITSIS, G. D. & BOUDRIAS, M. H. 2021. Estimating brain age from structural MRI and MEG data: Insights from dimensionality reduction techniques. *Neuroimage*, 231, 117822.
- YACOUBIAN, T. A., FANG, Y. D., GERSTENECKER, A., AMARA, A., STOVER, N., RUFFRAGE, L., COLLETTE, C., KENNEDY, R., ZHANG, Y., HONG, H., QIN, H., MCCONATHY, J., BENVENISTE, E. N. & STANDAERT, D. G. 2023. Brain and Systemic Inflammation in De Novo Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 38, 743-754.
- YADAV, S. K., KATHIRESAN, N., MOHAN, S., VASILEIOU, G., SINGH, A., KAURA, D., MELHEM, E. R., GUPTA, R. K., WANG, E., MARINCOLA, F. M., BORTHAKUR, A. & HARIS, M. 2016. Gender-based analysis of cortical thickness and structural connectivity in Parkinson's disease. *J Neurol*, 263, 2308-2318.
- YU, M., HAZELTON, W. D., LUEBECK, G. E. & GRADY, W. M. 2020. Epigenetic Aging: More Than Just a Clock When It Comes to Cancer. *Cancer Res*, 80, 367-374.
- ZHANG, Y., ZHAO, J. H., HUANG, D. Y., CHEN, W., YUAN, C. X., JIN, L. R., WANG, Y. H., JIN, L. J., LU, L., WANG, X. P., DE WANG, C., ZHAO, X. H., ZHANG, X., LI, W. T. & LIU, Z. G. 2020. Multiple comorbid sleep disorders adversely affect quality of life in Parkinson's disease patients. *NPJ Parkinsons Dis*, 6, 25.
- ZIRRA, A., RAO, S. C., BESTWICK, J., RAJALINGAM, R., MARRAS, C., BLAUWENDRAAT, C., MATA, I. F. & NOYCE, A. J. 2023. Gender Differences in the Prevalence of Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*, 10, 86-93.

8 Anhang

8.1 Anmerkung zur Geschlechtsneutralität

In der vorliegenden Arbeit wird zur besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum für geschlechtergemischte Gruppen eingesetzt. Weibliche und andere Geschlechteridentitäten werden ausdrücklich mit angesprochen, sollte eine Differenzierung nicht ohnehin durch den Kontext ersichtlich werden.

8.2 Ergänzende Daten

Datenquelle	Repetitionszeit (ms)	Inversionszeit (ms)	Echozeit (ms)	Flipwinkel (°)	Schichtdicke (mm)	Voxelgröße (mm ³)	Matrixgröße (Pixel)
IXI	9800	-	4,6	8	1,2	0,94 × 0,94 × 1,2	240 × 240
NKI-RS	1900	900	2,52	9	1	1 × 1 × 1	256 × 256
PDD-TW	1100	-	3,39	90	-	1 × 1 × 1	-
ADNI	2300 - 3000	400 - 900	2,9 - 3,5	9 - 11	1,2	1 × 1 × 1,2	240 - 256 × 256
PPMI	2300 - 11000	900	2 - 6	9	1 - 1,5	1 × 1 × 1,2	240 × 256
FTLDNI	2300	900	3	9	1	1 × 1 × 1	240 × 256
UM Mainz	1900	900	2,52	9	1	1 × 1 × 1	256 × 256

Tabelle 7: MRT-Aufnahmeparameter

9 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Sergiu Groppa für die Möglichkeit bedanken, meine Doktorarbeit in seiner Arbeitsgruppe zu diesem interessanten Thema absolvieren zu können. Von ganzem Herzen möchte ich mich bei Dir für Deine sehr freundliche und hilfsbereite Art und die zu jeder Zeit enge Betreuung, auch über die Grenzen der Doktorarbeit hinaus, bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. Gabriel González Escamilla, der mich in allen Schritten der Doktorarbeit geduldig begleitet und unterstützt hat. Du hattest immer ein offenes Ohr für mich und hast mir stets mit großem Engagement und unermüdlichem Einsatz zur Seite gestanden. Dafür möchte ich mich ganz herzlich bei Dir bedanken.

Darüber hinaus gilt mein Dank dem gesamten Team der Neurologie in Mainz, das mich vom ersten Tag an sehr gut aufgenommen und integriert hat, sodass ich mich sofort sehr wohlfühlt habe und jederzeit mit viel Freude bei der Arbeit war.

Zuletzt gebührt ein besonderer Dank meiner Freundin, meiner Familie sowie meinen Freunden, die mich zu jeder Zeit unterstützen und immer für mich da sind.

10 Tabellarischer Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN

Name Alexander Löw
Geburtsdatum 01.12.1998
Geburtsort 66606 St. Wendel

UNIVERSITÄRE AUSBILDUNG

10/2017 - 05/2024 Studium der Humanmedizin - **Johannes Gutenberg-Universität Mainz**

- Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (08/2019; Note: 1,5)
- Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (04/2023; Note: 2,0)
- Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (05/2024; Note: 1,0)

STIPENDIEN

10/2022 - 09/2023 Deutschlandstipendium
09/2021 - 02/2022 Erasmusstipendium - **Medizinische Universität Graz**

SCHULISCHE AUSBILDUNG

08/2009 - 06/2017 **Hochwald-Gymnasium, Wadern**

- Abitur, Note: 1,0

KLINISCHE UND WISSENSCHAFTLICHE ERFAHRUNG

seit 03/2025 **Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS)**
Assistenzarzt

08/2024 - 09/2024 **Hautklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz**
Praktikum

01/2024 - 04/2024 **Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Trier, Deutschland**
PJ Tertial Innere Medizin

09/2023 - 12/2023 **Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität zu Köln**
PJ Tertial Neurologie

05/2023 - 09/2023 **Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz**
(05/2023 - 07/2023)
Kilimanjaro Christian Medical Centre, Moshi, Tansania
(07/2023 - 09/2023)
PJ Tertial Chirurgie

08/2022 - 09/2022 **Augenklinik Sulzbach, Knappschaftsklinikum Saar**
Famulatur

02/2021 - 03/2021 **Praxis für Allgemeinmedizin Thomas Rehlinger, Wadern**
Famulatur

08/2020 - 09/2020 **Abteilung für Innere Medizin der Marienhausklinik St. Josef, Losheim**
Famulatur

02/2020 - 03/2020	Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz Famulatur
10/2019 - 01/2021	Universitätsmedizin Mainz Anstellung als wissenschaftliche Hilfskraft für Blutentnahmen
04/2019 - 07/2019	Institut für Mikroskopische Anatomie und Neurobiologie (IMAN) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz Anstellung als wissenschaftliche Hilfskraft für Histologie