

Aus der Klinik für Neurologie

(Direktorin: Prof. Dr. Daniela Berg)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Einfluss von Hyperintensitäten der Weißen Substanz auf Kognition und
Motorik älterer Gesunder mit Prodromalmarkern für das Idiopathische
Parkinsonsyndrom**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Elena Marie Schanz

aus Valdivia, Chile

Kiel 2021

1. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Walter Maetzler, Klinik für Neurologie

2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Jan Raethjen, Prof. Dr. Jan Raethjen und Prof. Dr. Gunnar Wasner

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.2022

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 18.11.2021

gez.: Prof. Dr. Franziska Theilig

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Hyperintensitäten der Weißen Substanz (<i>White Matter Lesions, WML</i>)	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie	2
1.1.3 Pathophysiologischer Hintergrund	2
1.1.4 Assoziation zwischen WML und Veränderung in Kognition und Motorik	4
1.2 Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS)	5
1.2.1 Definition und Epidemiologie des IPS	5
1.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie des IPS	6
1.2.3 Klinische Symptome und Progression des IPS nach Diagnosestellung	6
1.3 Assoziation zwischen WML und klinischer Ausprägung und Progression des IPS nach Diagnosestellung	9
1.3.1 Kognition	9
1.3.2 Motorik	10
1.4 Prodromale Phase des IPS	11
1.4.1 MDS-Forschungskriterien für die prodromale Parkinsonerkrankung	12
1.4.2 Veränderung der Kognition beim prodromalen IPS	15
1.4.3 Veränderung der Motorik beim prodromalen IPS	17
1.5 Fragestellung	19
2 Methoden	21
2.1 TREND-Studie	21
2.1.1 MDS-Forschungskriterien für die prodromale Parkinsonerkrankung im Rahmen der TREND-Studie	23
2.2 Kognitive Parameter	24
2.2.1 Trail Making Test (TMT)	24
2.2.2 Mini Mental State Test (MMST)	25
2.2.3 CERAD plus-Test	26
2.3 Motorische Parameter	27

2.3.1	Movement Disorder Society-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Teil III (MDS-UPDRS III)	27
2.3.2	Timed Up and Go Test (TUG)	28
2.3.3	Gehgeschwindigkeit	28
2.4	Prozess der MRT-Befundauswertung	29
2.5	Visuelle Beurteilungsskalen	30
2.5.1	Fazekas-Skala	30
2.5.1	Scheltens-Skala	32
2.6	Statistische Analyse	35
3	Ergebnisse	36
3.1	Demographische, klinische und radiologische Parameter der gesamten untersuchten Kohorte und der PP-Gruppen im Vergleich	36
3.2	Longitudinale Analyse – <i>GEE-Model</i>	41
3.2.1	Haupteffekte	41
3.2.2	Interaktionseffekte	42
3.2.2.1	Fazekas-Skala	42
3.2.2.2	Periventrikuläre Scheltens-Skala	47
3.2.2.3	Scheltens-Skala der Tiefen Weißen Substanz	55
3.2.2.4	Scheltens-Skala für Basalganglien	61
3.2.2.5	Infratentorielle Scheltens-Skala	66
4	Diskussion	67
4.1	Limitationen	74
5	Zusammenfassung	77
5.1	Fazit und Ausblick	79
6	Praktisches wissenschaftliches Arbeiten der Doktorandin in Kiel	81
7	Literaturverzeichnis	83

Abkürzungsverzeichnis

ARWMC	Age-related White Matter Changes, altersassoziierte Veränderungen der Weißen Substanz
bzw.	beziehungsweise
CERAD	Consortium to Establish a Registry on Alzheimer's Disease
ComOn	COgnitive and Motor interactions in Older population
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
d.h.	das heißt
DT	Dual Task
FAB	Frontal Assessment Battery
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GEE-Model	Generalized Estimating Equation-Modell
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
ISCED	Internationale Standardklassifikation im Bildungswesen
LADIS	Leukoaraiosis and Disability Studie
LR	Likelihood Ratio
MDS	International Parkinson and Movement Disorder Society
MMST	Mini Mental State Test
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MPS	Mild Parkinsonian Signs
cMRT	kranielle Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PP+	höheres prodromales Parkinsonrisiko
PP-	geringeres prodromales Parkinsonrisiko
PRIPS	Prospective validation of risk markers for Parkinson's disease

RBD	Rapid Eye Movement Behaviour Disorder
RPS	Rotterdam Progression Scale
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SPPB	Short Physical Performance Battery
ST	Single Task
TMT A	Trail Making Test Teil A
TMT B	Trail Making Test Teil B
TMT B-A	Trail Making Test Teil B minus Teil A
TUG	Timed Up and Go Test
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration
u.a.	unter anderem
UPDRS	Unified Parkinson´s disease rating scale
WML	White Matter Lesions
WML+	WML vorhanden
WML -	WML nicht vorhanden
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Hyperintensitäten der Weißen Substanz (White Matter Lesions, WML)

1.1.1 Definition

Bei Hyperintensitäten der Weißen Substanz (*White Matter Lesions*, WML bzw. auch *White Matter Hyperintensities* oder auch Leukoaraiosis genannt), erstmals von Hatchinski 1987 beschrieben, handelt es sich um zerebrale Veränderungen, die anhand ihres von normalem Hirngewebe abweichendem Wasserstoffsignals mit Magnetresonanztomographie (MRT) abgebildet werden können (Hachinski et al., 1987). Während sie in T1-gewichteten Aufnahmen ohne ausgeprägte Hypointensität sind, stellen sie sich als einzelne oder konfluierende hyperintense Flecken sowohl im Groß- als auch Kleinhirn von T2-gewichteten- und *Fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR)-cMRT-Aufnahmen dar und sind hier am besten sicht- und beurteilbar. Neben den bisher genannten Hirnregionen, können sich die Läsionen auch in der Weißen Substanz der Basalganglien und des Thalamus befinden. In ihrer milden Form erscheinen WML häufig als „Kappen“ am Vorder- und/oder Hinterhorn und als kleine Banden entlang der Seitenventrikel (periventrikuläre WML) oder als punktuelle Herde in der subkortikalen Weißen Substanz, auch Tiefe Weiße Substanz genannt (Prins und Scheltens, 2015).

Bei der Beurteilung der Qualität und des Schweregrades der WML in der MRT kommen sowohl visuelle als auch semi-automatische bis vollautomatische Methoden und Skalen zum Einsatz (Prins und Scheltens, 2015). Diese lassen sich in zwei große Kategorien, in die quantitative, volumetrische Messung auf der einen und die visuelle, qualitativ-semiquantitative Messung auf der anderen Seite, einteilen. Obwohl volumetrische Methoden objektiver sind (Prins et al., 2004), haben visuelle Beurteilungsmethoden den Vorteil, dass sie durch einen erfahrenen Untersucher schnell und verlässlich eingesetzt werden können. Weiterhin kann die visuelle Beurteilung durch weniger teure und anspruchsvolle Gerätschaften durchgeführt werden (Prins und Scheltens, 2015).

1.1.2 Epidemiologie

Prävalenz und Inzidenz von WML variieren sehr stark in den bisher durchgeführten Studien aufgrund von unterschiedlichen Bildgebungsverfahren, Bewertungsskalen und untersuchten Kohorten (Prins und Scheltens, 2015).

Laut Prins und Scheltens (2015) bewegt sich die Prävalenz von WML in zufälligen Stichproben der älteren Allgemeinbevölkerung zwischen 39% (*Helsinki Ageing Study*, 55 bis 85-Jährige, Probanden mit neurologischer oder psychiatrischer Erkrankung oder abnormaler neurologischer Untersuchung nicht eingeschlossen) und 96% (*Cardiovascular Health Study*, *Rotterdam Scan Study*, nur Probanden über 60 Jahre eingeschlossen).

In der Rotterdam Scan Studie, die 60 bis 90-jährige Probanden untersucht hat, wiesen nur 5% der Teilnehmer *keine* WML auf. Während die Altersgruppe der 60 bis 70-Jährigen in 87% der Fällen subkortikale und in 68% der Fälle periventrikuläre WML aufwiesen und die Prävalenz dieser jährlich um 0,2% stieg, fand man bei den 80 bis 90-Jährigen sogar 100% subkortikale und 95% periventrikuläre WML mit einer jährlichen Wachstumsrate von 0,4% (Leeuw et al., 2001).

Eine weitere große Studie, die *Leukoaraiosis and Disability* (LADIS)-Studie, beschäftigte sich mit dem Ziel, die individuelle Rolle der WML bei der Entwicklung von Einschränkungen 65 bis 84-Jähriger zu erforschen (Prins und Scheltens, 2015). Bei 73,6% der 394 Studienteilnehmer wurde ein Fortschreiten der WML-Belastung festgestellt. 57,3% mit punktuellen WML, 89,4% mit frühen konfluierenden und 83,9% mit konfluierenden WML zum Startzeitpunkt zeigten eine WML-Zunahme nach 3 Jahren. Dabei beeinflusste der *Baseline*-WML-Grad die Ausprägung der weiteren WML-Progression. Eine Veränderung von ≥ 4 Punkten in der *Rotterdam Progression Scale* (RPS) zeigte sich bei 6,7% mit punktuellen WML, 26,0% mit frühen konfluierenden WML und 31,2% der Probanden mit konfluierenden WML (Schmidt et al., 2012).

1.1.3 Pathophysiologischer Hintergrund

Die pathophysiologischen Hintergründe zur Entstehung der WML sind sehr heterogen und in vielerlei Hinsicht noch nicht ausreichend geklärt (Della-Morte et al., 2018). Als weitgehend anerkannte Ursache für WML und vorherrschende Hinweise in der Literatur wird eine Veränderung des perivaskulären zerebralen Gewebes als morphologisches Substrat der

WML angenommen. Eine verschlechterte Blutversorgung bedingt durch veränderte Gefäßwände oder ein mechanischer Schaden des umliegenden Gewebes durch vermehrte Druckstöße pulsierender Arteriolen, oder die Kombination aus beidem, könnte diese Veränderung auslösen. Auch ein perivaskuläres Ödem durch intermittierende Unterbrechung der Blut-Hirn-Schranke könnte, vor allem für perivenöse Signalabnormalitäten maßgebend sein (Fazekas et al., 1998). Der in diesem Zusammenhang relevante Begriff der „zerebralen Mikroangiopathie“ beinhaltet alle pathologischen Prozesse, welche die kleinen Gefäße, also sowohl kleine Arterien und Arteriolen als auch Kapillaren und Venen, schädigen. Ursachen für Mikroangiopathie können arteriosklerotischer, immunologischer, amyloid-angiopathischer, inflammatorischer oder anderer Natur sein. Dabei ist die arteriosklerotische Ätiologie die häufigste und ist charakterisiert als Verlust von glatter Muskulatur der Tunica media mit Einengung und Verdickung der Gefäßwände durch fibro-hyalines Material (Pantoni, 2010). Eine chronische Ischämie durch zerebrale Mikroangiopathie, die als Folge eine Demyelinisierung und Verlust von Axonen mit sich bringt, wird als zentrale Ursache für das Entstehen der WML verantwortlich gemacht (Prins und Scheltens, 2015).

Im menschlichen Gehirn befinden sich sowohl in der periventriculären, als auch in der Tiefen Weißen Hirnsubstanz sogenannte „Wasserscheiden“, welche die Grenze zwischen den Versorgungsgebieten der Terminaläste verschiedener Gefäße darstellen und als besonders anfällig gegenüber Schäden durch Hypoperfusion gelten (Lin et al., 2017). Unter experimentellen Bedingungen wurde besonders häufig ein durch diese Hypoperfusion bedingter endothelialer Zellschaden in der Weißen Substanz festgestellt. Darüber hinaus lassen sich aber auch eine reduzierte Expression endothelialer Marker und das Ausströmen von Plasmaproteinen in die Arteriolenwände und in die Weiße Substanz finden. Weitere histopathologische Merkmale im Zusammenhang mit WML beinhalten dilatierte perivaskuläre Virchow-Robin-Räume, der Verlust von Oligodendrozyten und eine daraus resultierende Demyelinisierung, axonale Schäden und Bildung von Vakuolen in der Weißen Substanz (Forsberg et al., 2018).

Haupttrisikofaktoren für WML sind steigendes Alter, arterielle Hypertension und kardiovaskuläre Erkrankungen, welche insgesamt Prävalenz und Schweregrad der

Hyperintensitäten erhöhen. Hinweise von Familien- und Zwillingsstudien ergaben außerdem, dass genetische Faktoren zur Pathogenese der WML beitragen (Prins und Scheltens, 2015). Obgleich als klinisch silente Hirnschädigung anerkannt, kann durch das Vorkommen von WML das Risiko für Schlaganfälle und vaskuläre Mortalität erhöht sein (Forsberg et al., 2018). Außerdem können WML mit kognitiver Verschlechterung, Morbus Alzheimer, genereller Hirnatrophie und Gangstörungen assoziiert sein (Hainsworth et al., 2017; Dettner und Markus, 2009). Auch bei Multipler Sklerose, Leukodystrophien, mitochondrialen Enzephalopathien und gewissen Infektionen werden zerebrale WML häufiger gefunden (Prins und Scheltens, 2015).

1.1.4 Assoziation zwischen WML und Veränderungen in Kognition und Motorik

In zahlreichen Studien zeigte sich bereits eine Assoziation zwischen dem vermehrten Auftreten bzw. der größeren Ausprägung von WML und kognitiven Beeinträchtigungen, Gang- und Gleichgewichtsstörungen, Inkontinenz und Depression in der älteren Bevölkerung. Außerdem zeigte sich, dass Personen mit vorhandenen WML selbst bei Abwesenheit von sichtbaren neurologischen Defiziten häufiger stürzen (Abraham et al., 2015; Leeuw et al., 2001; Prins und Scheltens, 2015; Pantoni et al., 2015).

Mit besonderem Fokus auf die klinischen Bereiche Kognition und Motorik ergibt sich folgende Ausgangssituation: WML können kognitive Verschlechterung verursachen und mit Einschränkungen in Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und exekutiven Dysfunktionen einhergehen (Prins und Scheltens, 2015).

In diesem Zusammenhang untersuchte die Rotterdam Scan Studie altersbezogene Hirnpathologien bei einer großen Kohorte an über 55-Jährigen. Eine Progression von vor allem periventrikulär gelegenen WML mit Rückgang von Kognition und Verarbeitungsgeschwindigkeit konnte bestätigt werden. Probanden mit periventrikulärer WML-Progression schnitten im *Mini Mental State Test* (MMST) insgesamt schlechter ab (Van Dijk et al., 2008).

WML sind darüber hinaus bei Älteren mit Gang- und Gleichgewichtsstörungen assoziiert (Abraham et al., 2015), wie sich beispielsweise im Rahmen der LADIS-Studie zeigte. In der untersuchten Kohorte von 639 Probanden zwischen 65 und 84 Jahren mit altersbezogenen WML stellte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen WML-Belastung und

Verschlechterung der Balance im Einbeinstand, Verringerung der Gehgeschwindigkeit sowie Punktzahl in der *Short Physical Performance Battery* (SPPB) dar. Hierbei handelt es sich um ein objektives Messinstrument zur Evaluation von motorischer Funktion der unteren Extremität bei Älteren (Baezner et al., 2008). Eine relevante Assoziation zwischen WML gesunder Älterer und Beeinträchtigung in der Gehgeschwindigkeit wurde darüber hinaus auch in zahlreichen anderen Studien bestätigt (De Laat et al., 2010; Annweiler und Montero-Odasso, 2012; Murray et al., 2010). Laut Shen et al. (2016) und Smith et al. (2015) zeigte sich ein relevanter Zusammenhang zwischen Veränderungen der Weißen Substanz bei Älteren und dem *Timed Up and Go* Test (TUG), bei dem eine höhere Anzahl an WML mit einer längeren Zeit bis zur Komplettierung des Tests assoziiert war.

Zusammenfassend konnte also gezeigt werden, dass WML alltags- und lebensqualitätsrelevante Aspekte wie Kognition und Motorik von älteren Personen signifikant beeinflussen und gerade bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen Auswirkung auf Symptomatik und Krankheitsprogression haben (Filley und Fields, 2016).

1.2 Idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS)

1.2.1 Definition und Epidemiologie des IPS

Das Idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) ist eine neurodegenerative Erkrankung. Aus dem frühen Verlust an Dopamin resultiert eine Bewegungsstörung mit den Kardinalsymptomen Rigor, Tremor und Bradykinese. Zusätzlich sind häufig auch nicht-motorische Symptome vorhanden (Kalia und Lang, 2015).

Die Prävalenz der zweithäufigsten neurodegenerativen Erkrankung nach dem Morbus Alzheimer, steigt im Alter an und betrifft etwa 1,7 % der über 65-Jährigen. Das mittlere Erkrankungsalter des IPS liegt durchschnittlich um das 50. bis 60. Lebensjahr (Baezner et al., 2008). In westlichen Populationen sind Männer häufiger als Frauen betroffen (Faktor ca. 1.5) (Gustavsson et al., 2011). Nach Berechnungen von Heinzl et al. (2018) betrug die standardisierte Prävalenz im Jahr 2015 in Deutschland 511.4/100.000 Personen und die standardisierte Inzidenz 84.1/100.000 Personen. Nach Schätzungen für Gesamteuropa liegt die Prävalenz bei etwa 1.250.000 IPS-Patienten (Gustavsson et al., 2011). Laut Hou et al. (2018) wird sich mit global steigendem Alter der Anteil an IPS-Erkrankten bis 2030 mehr als verdoppeln.

1.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie des IPS

Obwohl die genaue Ätiologie des IPS weitestgehend ungeklärt ist, wird nach heutigem Konsens ein multifaktorielles Geschehen mit metabolischen, immunologischen, inflammatorischen und genetischen Einflüssen angenommen. Auch die genaue Beteiligung des Risikofaktors „Alter“ in der Entstehung der Erkrankung ist noch unbekannt. Die aktuelle Forschung beschäftigt sich vor allem mit der Rolle von Umweltfaktoren, die zur Krankheitsentwicklung beitragen können. Zudem werden genetische Determinanten für das IPS beforscht, wobei bisher 28 Gene und diverse Einzelnukleotid-Polymorphismen mit der Erkrankung relativ stark bis stark in Verbindung gebracht wurden (Martin et al., 2001; Khan et al., 2018; Schapira und Jenner, 2011).

Im Zentrum der Pathophysiologie des IPS steht der Verlust bzw. die Degeneration von dopaminergen Neuronen in der Pars compacta der Substantia nigra im Mesencephalon, welche auf das Striatum projizieren und zumindest für einen relevanten Teil der motorischen Symptomatik beim IPS verantwortlich gemacht werden. Darüber hinaus besteht häufig auch ein Mangel an Noradrenalin und Serotonin im Raphekern, Acetylcholin im Nucleus basalis Meynert und Gamma-Aminobuttersäure (kurz: GABA). Dabei handelt es sich um Neurotransmitter von welchen angenommen wird, dass sie die nicht-motorischen Symptome beim IPS beeinflussen. Während der Acetylcholinmangel mit kognitiven Einschränkungen assoziiert ist, soll der Serotoninmangel mit der Entwicklung depressiver Symptome einhergehen (Lotankar et al., 2017; Obeso et al., 2017).

Als weitere Erklärung für das Auftreten von Symptomen gilt die Entstehung von neuronalen Einschlusskörpern, sogenannten Lewy-Körperchen, die für das IPS und die Lewy-Körper-Demenz charakteristisch sind. Sie bestehen vorwiegend aus dem fehlgefalteten Protein Alpha-Synuclein, das die neuronale Funktion einschränken soll. Insgesamt ist die Entstehung und Auswirkung der IPS-typischen Pathologie noch wenig verstanden (Merchant et al., 2018).

1.2.3 Klinische Symptome und Progression des IPS nach Diagnosestellung

Wie bereits erwähnt, beruht die klinische Diagnose des IPS auf dem Auftreten von Bradykinese (dies muss zwingend vorhanden sein) und mindestens einem weiteren Kardinalsymptom: Rigor und/oder Tremor.

Die Verlangsamung der Bewegungsgeschwindigkeit und Reduktion der Amplitude im Rahmen von repetitiven Bewegungen, die Bradykinese, ist das zentrale Kardinalsymptom des IPS. Sie zeichnet sich durch eine erschwerte und verzögerte Initiierung von Willkürbewegungen und eine Verlangsamung paralleler motorischer Tätigkeiten oder Durchführung rascher sequentieller Bewegungen aus (DGN S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom - Kurzversion 2016, S.8).

Bisherige Erkenntnisse legen nahe, dass die Bradykinese im Laufe der Erkrankung weiter fortschreitet (Maetzler et al., 2009). Laut Lee et al. (1994) steigt die jährliche Rate des maximalen Bradykinese-Scores, gemessen anhand der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) (Goetz et al., 2008), um 3,5% im ersten Jahr nach Krankheitsausbruch und um 1,5% im zehnten Jahr. Dies legt eine schnellere Progression in früheren Krankheitsstadien nahe. Einschränkend muss gesagt werden, dass derartige Skalen nicht intervallskaliert sind und diese Vergleiche daher mit Vorsicht interpretiert werden sollten.

Zudem kann sich ein kleinschrittiges Gangbild, eine Hypophonie und eine Hypomimie bei Progression der Erkrankung entwickeln (DGN-Leitlinie Parkinson 2016). Insgesamt gibt es nur wenige Erkenntnisse über die Progression von Gang- und Gleichgewicht im Laufe des IPS. In einer longitudinalen Studie, welche die Progression von Basalganglien-assoziierten Parkinsonsymptomen abbildet, verschlechterten sich Gang- und Gleichgewichtsscores um maximal 3,1% (Louis et al., 1999). Hausdorff et al. (2003) bestätigten zudem, dass bei IPS-Patienten die Gangvariabilität während des normalen Gehens mit Krankheitsdauer und -schwere assoziiert ist.

Als motorisches Messinstrument zur Evaluation mehrerer beim IPS typischerweise beeinträchtigten Aspekte der Bewegungskontrolle, wie dem Übergang vom Stehen zum Sitzen, der Ganginitiierung, Gehen und Drehen sowie der Bewegungsgeschwindigkeit, hat sich der TUG-Test bewährt (Thompson und Medley, 1998; Adame et al., 2012; Bruse et al., 2005; Salarian et al., 2010). Dieser eignet sich auch, um zwischen frühen und mittleren Krankheitsstadien zu diskriminieren und jene IPS-Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Sturzrisiko haben (Bloem et al., 2016; Nocera et al., 2013) – ein Ereignis, das bei IPS-Patienten im Vergleich zur altersentsprechenden Normalbevölkerung häufiger vorkommt (Hiorth et al., 2014). Gangveränderungen bei gleichzeitiger Durchführung zweier Aufgaben (d.h. simultane Durchführung von motorischen und kognitiven Aufgaben), der sogenannten

Dual Task (DT)-Fähigkeit, präsentieren sich bei IPS-Patienten als deutlich ausgeprägter im Vergleich zu Kontrollen und beinhalten Störungen wie abnehmende Gehgeschwindigkeit, Schrittlänge, bilaterale Gangkoordination und Schwungdauer sowie zunehmende Schrittdauer, Trittfrequenz und Schrittlänge (Belghali et al., 2017).

Als weiteres Kardinalsymptom gilt der Tremor, welcher sich beim IPS typischerweise als Ruhetremor mit Aktivierbarkeit durch geistige Beschäftigung oder Emotion auszeichnet. Eine allgemeine Tonuserhöhung, der Rigor, und die posturale Instabilität, welche mit Verlust der posturalen Reflexe einhergeht, sind ebenfalls motorische Symptome (DGN-Leitlinie Parkinson 2016, S.9).

Auch neuropsychologische und behaviorale Symptome sind häufig schon bei Diagnosestellung des IPS vorhanden und eng mit der Motorik verwoben. Die häufigsten Symptome sind Depression, Halluzinationen, Apathie, kognitive Einschränkungen bis hin zur Demenz. Um eine Parkinsondemenz zu diagnostizieren müssen in mindestens zwei der folgenden Domänen alltagsrelevante Defizite vorliegen: Aufmerksamkeit, Exekutivfunktion, visuell-räumliche Funktion und Gedächtnis.

Über die Progression von kognitiven Einschränkungen im Laufe des IPS gibt es zahlreiche Studien. In einer Studie mit 149 IPS-Patienten erhöhte sich die Häufigkeit von Demenz von 16 % bei Baseline auf 26 % nach 3 Jahren und auf 28 % nach 5 Jahren (Reid et al., 1996). Insgesamt entwickelt die Mehrzahl der IPS-Patienten eine Demenz im Laufe von 10 Jahren nach Diagnosestellung.

Risikofaktoren für eine schnellere kognitive Beeinträchtigung bei IPS-Patienten sind schwerer Parkinsonismus, der sich vor allem durch Bradykinese und Rigor auszeichnet, höheres Alter, das Auftreten von visuellen Halluzinationen und verminderte A β 42 (Amyloid Beta 42 Peptid)-Konzentrationen im Liquor (Mueller et al., 2018).

Insgesamt verläuft die kognitive Verschlechterung bei IPS-Patienten nicht nur schneller als bei Kontrollen, sondern kann sich auch schon in frühen Krankheitsstadien darstellen (Maetzler et al., 2009; Lerche et al., 2018).

Wie hier gezeigt, unterliegt das IPS großen interindividuellen Schwankungen hinsichtlich klinischer Ausprägung, und vor allem Progression der Erkrankung. Die Faktoren, die diese Unterschiede in klinischer Ausprägung und Progression erklären, sind noch nicht gut

verstanden. Es ist naheliegend, dass WML einen Einfluss auf diese Progression haben könnte.

1.3 Assoziation zwischen WML und klinischer Ausprägung und Progression des IPS nach Diagnosestellung

1.3.1 Kognition

Es gibt zahlreiche Hinweise, dass kognitive Funktionen, wie Wahrnehmung, Aufmerksamkeit und Gedächtnis, bei IPS-Patienten mit WML assoziiert sind.

Ten Harmsen et al. (2018) fanden heraus, dass eine Assoziation zwischen WML und kognitiver Verschlechterung nach subjektivem Probandenempfinden besteht. Zudem hing die Anzahl an WML in der Fazekas-Skala mit höheren (schlechteren) Werten in der *Frontal Assessment Battery* (FAB) (Terada et al., 2017), einem neuropsychologischen Test zur Erkennung von exekutiven Dysfunktionen, zusammen (ten Harmsen et al., 2018). Dies wurde auch von Lee et al. (2010) in dem Sinne bestätigt, dass laut ihrer Studie mehr kognitive Dysfunktion in den neuropsychologischen Tests MMST, *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) und FAB bei IPS-Patienten mit einer höheren WML-Belastung in der Scheltens-Skala einhergingen. Sartor et al. (2017) explorierten in diesem Zusammenhang, dass junge Probanden mit und ohne IPS bei Aufgaben mit geringer kognitiver Komplexität, alte Probanden ohne IPS bei mittlerer Komplexität und Alte mit IPS bei hochkomplexen Aufgaben signifikante Korrelationen zwischen WML und Exekutivfunktionen vorwiesen.

Laut Sunwoo et al. (2014) liegt zudem eine Assoziation zwischen WML und der Progression von leichter kognitiver Beeinträchtigung im IPS zu einer IPS-Demenz vor, sodass das Vorliegen von WML als unabhängiger prädiktiver Faktor für die Entstehung einer Demenz beim IPS angenommen werden kann.

Auf der anderen Seite gibt es Studien, die den Zusammenhang von WML und IPS im Bereich Kognition nicht unterstützen. So wurde laut ten Harmsen et al. (2018) keine Assoziation zwischen tiefen WML und MMST-Werten gefunden. Auch laut González-Redondo et al. (2012) beeinflussen WML insgesamt den kognitiven Status von IPS-Patienten nicht, da keine Unterschiede von WML-Ausprägung in der Scheltens-Skala von kognitiv normalen, leicht kognitiv eingeschränkten und dementen IPS-Patienten bestätigt werden konnten.

In den meisten Studien zeigt sich jedoch sehr wohl eine signifikante Assoziation zwischen WML und IPS, welche sich in Verschlechterung verschiedener Bereiche von Kognition manifestiert und die Bedeutung der Betrachtung dieses Aspektes im Zusammenhang mit dem IPS rechtfertigt (Bohnen und Albin, 2011).

1.3.2 Motorik

Gleichermaßen scheint laut zahlreichen Studien eine Assoziation zwischen WML und der Entwicklung einer Gangstörung beim IPS zu bestehen (ten Harmsen et al., 2018).

Sohn und Kim (1998) fanden heraus, dass der Gang/das Gangbild mit Hilfe des UPDRS betrachtet, bei IPS-Patienten mit vorhandenen WML in der Fazekas-Skala signifikant schlechter als bei nicht vorhandenen WML ist. Piccini et al. (1995) kamen zu der Erkenntnis, dass IPS-Patienten mit periventrikulären WML eine schnellere Krankheitsprogression durchliefen. Dies zeigte sich durch höhere Werte im UPDRS und einem höheren Hoehn und Yahr-Stadium, eine weitere Skala zur Erfassung der (vor allem motorischen) Krankheitsschwere beim IPS.

Eine positive Korrelation bestand bei IPS-Patienten auch zwischen WML und Anzahl der Schritte sowie zwischen WML und der Dauer bis zur Komplettierung der vorgegebenen Gehstrecke (Acharya et al., 2006). Sartor et al. (2017) führten zur weiteren Erforschung dieses Aspekts im Jahr 2017 Ganganalysen mit Sensorsystemen bei jüngeren und älteren Probanden mit und ohne IPS durch. Bei jungen IPS-Patienten (50-69 Jahre) wurde dabei eine Korrelation zwischen dem Ergebnis in der Fazekas-Skala und der Geschwindigkeit beim einfachen Gehen gefunden. Diese unterschied sich signifikant von jungen Probanden ohne IPS. Bei Älteren (70-89 Jahre) mit IPS bestand eine Assoziation zwischen Anzahl der WML in der Fazekas-Skala und der Geschwindigkeit beim DT-Gehen und gleichzeitigem Subtrahieren. Jedoch existieren auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen WML und motorischen Defiziten beim IPS beschreiben. Herman et al. (2013) fanden heraus, dass die Scheltens-Skala keine negative Assoziation zwischen WML, Gang, Beweglichkeit und Balance bei einer tremordominanten IPS-Patientengruppe und einer posturale Instabilität und Gangschwierigkeiten-Gruppe vorwies. Außerdem bestand keine Korrelation zwischen WML und Sturzanzahl bei Probanden mit IPS.

Insgesamt überwiegt jedoch die Meinung, dass WML beim IPS mit einer Beeinträchtigung motorischer Funktionen einhergehen, welche sich durch Parameter wie dem UPDRS, der Gehgeschwindigkeit, der Schrittzahl und der Leistung unter DT-Bedingung detektieren lassen.

Aufbauend auf der offensichtlichen Interaktion von IPS-Progression in der klinischen Phase (also nach Diagnosestellung) mit dem Vorkommen von WML hat sich diese Arbeit zum Ziel gesetzt, die Interaktion von WML mit Markern für IPS in der (potentiell) *prodromalen* Phase (also vor Diagnosestellung) zu untersuchen, mit der Hypothese, dass WML die Progression von Prodromalmarkern für IPS beschleunigen können. Daher wird im Folgenden die Prodromalphase des IPS näher erläutert.

1.4 Prodromale Phase des IPS

Wie andere degenerative Erkrankungen startet das IPS nicht plötzlich, sondern beinhaltet frühe Krankheitsstadien, bei denen die klinische Diagnose der Erkrankung noch nicht gestellt werden kann.

Insgesamt lassen sich im Rahmen der „gesamten“ IPS-Erkrankung drei Phasen unterscheiden: eine präklinische Phase, in welcher der neurodegenerative Prozess bereits gestartet hat, jedoch noch keine Krankheitssymptome oder -zeichen sichtbar geworden sind, eine Prodromalphase (unten im Detail erklärt) und eine klinische (oder besser: klinisch evidente) Krankheitsphase, wo das IPS, basierend auf den klassischen motorischen Symptomen, diagnostiziert wird (Marsili et al., 2018). Klinische Symptome des IPS treten erst auf, wenn 70-80 % des Dopamins im Striatum erschöpft sind. Dies entspricht in etwa dem Zelltod von 30-50 % dopaminerger Neurone (Belghali et al., 2017).

Die Prodromalphase des IPS bezieht sich auf jenes Krankheitsstadium, wenn frühe neurodegenerative Symptome und Zeichen bereits vorhanden sind, eine klinische Diagnose nach DGN-Leitlinien jedoch noch nicht möglich ist. Die Dauer dieser Phase ist Bestandteil aktueller Forschung und wird zwischen mehreren Jahren (durchschnittlich 5 Jahre) bis sogar Jahrzehnten geschätzt (Postuma et al., 2012, b; Marek und Jennings, 2009). Hier können sowohl schwache motorische als auch nicht-motorische Symptome bereits vorhanden sein, wobei nicht-motorische Auffälligkeiten in vielen Fällen als erstes auftreten. Charakteristisch für diese Phase sind Merkmale wie Abnahme des Geruchempfindens, *Rapid Eye Movement*

Behaviour Disorder (RBD) und Depression, die stark mit einem erhöhten Risiko an einem klinisch evidenten IPS zu erkranken assoziiert sind und daher als „Prodromalmarker“ bezeichnet werden. Auch andere nicht-motorische Symptome wie Obstipation, orthostatische Hypotension und kognitive Einschränkungen können mit einem erhöhtem IPS-Risiko einhergehen (Gaenslen et al., 2014).

Der Begriff des „prodromalen IPS“ macht keine Aussage über die Reihenfolge, in der sich die motorischen und nicht-motorischen Symptome entwickeln. Weiterhin wird keine verlässliche Vorhersage über die individuelle Schnelligkeit der Entwicklung von prodromalen Stadien zur vollen klinischen Ausprägung des IPS gemacht (Berg et al., 2015).

1.4.1 MDS-Forschungskriterien für die prodromale Parkinsonerkrankung

Die Internationale *Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS) – Arbeitsgruppe zur prodromalen Parkinsonerkrankung hat im Jahr 2015 spezifische Forschungskriterien für die Prodromalphase des IPS entwickelt. Dabei handelt es sich um eine Kombination aus verschiedenen Markern, die sowohl schwache motorische Symptome (z.B. MDS-UPDRS-Score), nicht-motorische Symptome (z.B. Depression), als auch zusätzliche diagnostische Tests [z.B. abnormale dopaminerge Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT)] beinhalten (Marsili et al., 2018).

Mit altersspezifischen Krankheitsprävalenzen und der Annahme einer 10 Jahre langen Prodromalphase als Grundlage werden zusammen mit positiven und negativen *Likelihood Ratios* (LR) verschiedener Risiko- und Prodromalmarker die Posttest-Wahrscheinlichkeit für prodromalen Parkinson berechnet. Dies geschieht mit Hilfe des naiven Bayes-Klassifikators (Mahlknecht et al., 2018).

Da die MDS-Forschungskriterien in dieser Arbeit als Grundlage für den Vergleich zweier Gruppen in Hinblick auf das Abschneiden in Kognition und Motorik und in Abhängigkeit visueller WML-Bewertungsskalen gelten, wird deren Berechnung und Zusammensetzung hier noch detaillierter erläutert.

Laut Berg et al. (2015) beträgt die vorausgehende Erkrankungswahrscheinlichkeit, die als Grundlage für weitere Berechnungen verwendet wird, für 5-Jahresintervalle folgende:

0,4% für 50 bis 54-Jährige
0,75% für 55 bis 59-Jährige
1,25% für 60 bis 64-Jährige
2,0% für 65 bis 69-Jährige
2,5% für 70 bis 74-Jährige
3,5% für 75 bis 79-Jährige
4,0% für über 80-Jährige

Diese wird mit Hilfe von altersspezifischen Prävalenzen und Inzidenzen, dem kumulativen Lebenszeitrisko für IPS sowie ausgesuchten prospektiven Studien berechnet.

Im nächsten Schritt werden LR der einzelnen, auf Grundlage von Kohortenstudien oder Metaanalysen ausgesuchten, Risikofaktoren und Prodromalmarkern ermittelt. Zur Vereinfachung werden Risikofaktoren und Prodromalmarker in der Berechnung der prodromalen Parkinsonwahrscheinlichkeit kombiniert. Die Berechnung jeder LR basiert sowohl auf dem relativen Risiko sowie der Prävalenz des Risikofaktors bzw. Prodromalmarkers.

Eine Auflistung aller verwendeten Risiko- und Prodromalmarker findet sich im Folgenden:

- männliches Geschlecht
- regelmäßige berufliche Exposition mit Pestiziden
- berufliche Lösungsmittlexposition
- Kaffeekonsum (kein Kaffeekonsum ist ein Risikofaktor)
- Rauchen (aktuell, nie, früher; Nichtraucher ist ein Risikofaktor)
- Geschwister mit IPS und Krankheitsbeginn vor dem 50. Lebensjahr
 - oder anderer erstgradiger Verwandter mit IPS
 - oder bekannte Genmutation
- Substantia nigra (SN)-Hyperechogenität
- Polysomnographisch bestätigte RBD
 - oder positiver RBD-Screeningfragebogen mit > 80 % Spezifität
- deutlich abnormale dopaminerge Positronen-Emissions-Tomographie (PET)/SPECT

- möglicher unterschwelliger Parkinsonismus: UPDRS > 3 (Version von 1987) ohne Aktionstremor
 - oder MDS-UPDRS > 6 ohne Halte- und Aktionstremor
 - oder abnormale quantitative motorische Testung
- Hyposmie
- Obstipation
- ausgeprägte Tagessomnolenz
- symptomatische Hypotension
- schwere erektile Dysfunktion
- Harnblasenstörung
- Depression (\pm Angst)

Nachdem alle relevanten Informationen vorhanden sind, werden zum Schluss alle vorhandenen LR einzeln miteinander multipliziert, um die totale LR für prodromalen Parkinson eines individuellen Patienten zu berechnen. Schließlich wird der totale LR mit der vorausgehenden, grundlegenden Erkrankungswahrscheinlichkeit kombiniert, um die individuelle, finale Posttestwahrscheinlichkeit zu ermitteln.

Beispiel für die Berechnung des prodromalen Parkinsonrisikos:

Ein 73-jähriger Mann mit regelmäßigem Kaffeekonsum hat nie geraucht. Bei ihm wird eine idiopathische RBD und Hyposmie, jedoch keine Obstipation, Depression oder Angststörung diagnostiziert.

Erkrankungswahrscheinlichkeit für 70 bis 74-Jährige (siehe oben): 2,5%

Männliches Geschlecht mit 1,5-fach erhöhtem Risiko für IPS: LR 1,2

Regelmäßiger Kaffeekonsum: LR 0,88

Nichtraucher: LR 1,25

Idiopathische RBD: LR 130

Hyposmie: LR 4,0

Keine Obstipation: LR 0,8

Keine Depression/ Angststörung: LR 0,85

Multiplikation aller LRs:

$$1,2 \times 0,88 \times 1,25 \times 130 \times 4,0 \times 0,8 \times 0,85 = 466,752$$

Kombination mit Erkrankungswahrscheinlichkeit und Berechnung prodromales

Parkinsonrisiko (PP) in Prozent:

$$\% \text{ PP} = \frac{\text{Erkrankungswahrscheinlichkeit} \times \text{LR total}}{1 + (\text{Erkrankungswahrscheinlichkeit} \times \text{LR total})}$$

$$\% \text{ PP} = \frac{2,5 \% \times 466,752}{1 + (2,5 \% \times 466,752)} = 92,1 \%$$

Ein Wert von $\geq 80\%$ gilt als hohe Wahrscheinlichkeit, dass eine prodromale IPS-Phase vorliegt. In spezifischen Forschungsrahmen können laut MDS aber auch andere, geringere *Cut-off*-Werte verwendet werden (Berg et al., 2015).

1.4.2 Veränderungen der Kognition beim prodromalen IPS

Mit 80% bis 90 % betroffenen Patienten ist die kognitive Einschränkung eine der häufigsten nicht-motorischen Merkmale des IPS.

Jedoch ist im Vergleich zu anderen nicht-motorischen Symptomen bisher nur wenig bekannt über kognitive Defizite, die vor den motorischen Symptomen, also in der Prodromalphase des IPS, auftreten. Die Tatsache, dass zahlreiche neu diagnostizierte, noch nicht medikamentös behandelte IPS-Patienten kognitive Symptome präsentieren, macht das Auftreten von kognitiven Veränderungen in der prodromalen Parkinsonphase wahrscheinlich (Fengler et al., 2017).

Pausch et al. (2016) fanden in einer Studie mit 468 gesunden Individuen heraus, dass Probanden, die später an IPS erkrankten, signifikant schlechter in der neuropsychologischen Testung als gesunde Kontrollen abschnitten, Jahre bevor erste motorische Symptome zur klinischen Diagnose führten. Die Verschlechterung des globalen kognitiven Funktionsniveaus spiegelte sich in geringeren Werten in der neuropsychologischen Testbatterie „*Consortium to Establish a Registry on Alzheimer’s Disease*“ (CERAD) und in Untertests wie dem MMST wider. Durch jeden zusätzlich erreichten Punkt im MMST zeigte sich eine Risikoreduktion von 0,6 für die folgende Konversion zur vollen Ausprägung des IPS. Insgesamt war in dieser

Kohorte vor allem das Gedächtnis betroffen, während sich im Bereich der Exekutivfunktionen keine signifikante Assoziation ergab.

Weintraub et al. (2017) untersuchten 136 Probanden, welche den prodromalen Marker „Hyposmie“ vorwiesen, und kamen dabei zu dem Ergebnis, dass bei Vorliegen dieses Markers eine zunehmend verstärkte kognitive Verschlechterung, gemessen unter anderem mit Hilfe des *Trail Making Test* Teil A (TMT A), vor allem im Bereich Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit, vorlag (Chahine et al., 2016).

Auch die *Rotterdam Scan* Studie fand eine Assoziation zwischen kognitiver Verschlechterung und Risiko für Parkinsonismus (Bradykinese und zusätzlich variable Basalganglien-assoziierte Symptome und Zeichen) (Dickson et al., 2012). Kognitive Beeinträchtigungen in Bereichen wie verbale Sprachflüssigkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Lesegeschwindigkeit und Aufmerksamkeit zu Studienbeginn deuteten auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit an IPS zu erkranken hin (Naber et al., 2016).

Eine weitere Studie führte einen retrospektiven Vergleich mit Daten von später an IPS erkrankten Individuen und gesunden Kontrollen durch, um Prodromalmarker zu identifizieren und das zeitliche Auftreten dieser zu dokumentieren. Hier zeigte sich ein häufigeres Vorkommen von Gedächtnisproblemen bei später an IPS Erkrankten 2 Jahre, jedoch noch nicht 5 oder 10 Jahre vor Diagnose (Schrag et al., 2014).

Bougea et al. (2019) nutzten die zuvor im Detail beschriebenen MDS-Forschungskriterien, um in einer Kohorte von 1629 über 65-Jährigen prodromale Parkinsonwahrscheinlichkeiten zu bestimmen. Auch hier zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen höherer Wahrscheinlichkeit für prodromalen Parkinson und geringerer Leistung in allen untersuchten kognitiven Domänen – Gedächtnis, Sprache, Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit und visuell-räumliches Vermögen. Gemessen wurden diese u.a. mit Hilfe des MMST, sowie des TMT Teil A (TMT A) und B (TMT B).

In Hinblick auf die Erkenntnisse der beschriebenen Studien erscheint es plausibel, dass kognitive Veränderung mit Beeinträchtigung verschiedener Leistungsbereiche als ein potenzielles Zeichen für prodromales IPS angesehen werden kann bzw., dass Individuen mit einem erhöhten Risiko für prodromalen Parkinson vermehrt kognitive Defizite vorweisen.

1.4.3 Veränderungen der Motorik beim prodromalen IPS

Während zahlreiche nicht-motorische Symptome der prodromalen Parkinsonphase bereits weitestgehend exploriert wurden, wurden motorische Symptome der frühen Krankheitsphase bisher weniger umfassend untersucht. Da das IPS aktuell jedoch über bestimmte motorische Kardinalsymptome diagnostiziert wird (siehe 1.2.1), ist anzunehmen, dass subtile Veränderungen der Motorik auch schon vor Diagnosestellung auftreten. Jahre bevor das IPS klinisch diagnostiziert wird, können bereits Hinweise wie Verlangsamung der Feinmotorik, reduzierter Armschwung, verändertes Gangbild, Steifheit, Tremor und Bradykinese auffallen (Mahlknecht et al., 2015; Maetzler und Hausdorff, 2012). Dabei ist zu vermuten, dass der mäßige Dopaminverlust ausreichend ist, um schon subtile Zeichen, aber noch nicht die volle klinische Ausprägung des IPS hervorzurufen (De Lau et al., 2006).

Untersuchungen motorischer Funktionen bei Probanden mit RBD, einem anerkanntem Prodromalmarker für das IPS, ergaben abnormale Ergebnisse u.a. im UPDRS III und TUG-Test durchschnittlich 4,5 Jahre vor Diagnose des IPS. Vor allem Akinesie der Stimme und Hypomimie des Gesichts traten früh (9,8 Jahre vor Diagnosestellung) auf, gefolgt von Steifheit, Gangauffälligkeiten und Bradykinese der Extremitäten (Postuma et al., 2012, a). Auch Yoo et al. (2020) erhoben in einer großen longitudinalen Studie mit 1.196.614 Teilnehmern im Alter von 66 Jahren den TUG, einem Test zur Untersuchung eines vorgegebenen Bewegungsablaufs (genaue Beschreibung siehe 2.3.2). Dabei wurde das zukünftige Auftreten des IPS untersucht. Da Probanden mit einem abnormalen TUG-Testergebnis ein signifikant erhöhtes IPS-Risiko aufwiesen, schlugen Yoo et al. (2020) den TUG als möglichen Prodromalmarker für das IPS vor.

In Hinblick auf Gangveränderungen bestehen zahlreiche Hinweise, dass sich subtile Anomalien ebenfalls bereits in der prodromalen Krankheitsphase des IPS zeigen (Mirelman et al., 2016). Häufig lassen sich diese unter ungestörten Gehbedingungen (d.h. komfortable Gehgeschwindigkeit, keine zusätzlich durchzuführende motorische/kognitive Aufgabe) jedoch nicht detektieren. Dies könnte sich durch noch ausreichend vorhandene motorische Mechanismen zur Kompensation der langsam fortschreitenden Dopaminerschöpfung erklären lassen (Maetzler und Hausdorff, 2012). Gangveränderungen lassen sich jedoch unter herausfordernderen Gehbedingungen, wie einer Erhöhung der Gehgeschwindigkeit

oder dem gleichzeitigen Durchführen einer weiteren Aufgabe demaskieren (Lerche et al., 2014; Mirelman et al., 2011).

Mirelman et al. (2011) untersuchten eine Kohorte von 52 gesunden Trägern der LRRK2-G2019S-Mutation, einem wichtigen genetischen Risikofaktor für IPS. Dabei wurde der Gang mittels tragbarer Sensoren mit Akzelerometrie untersucht. Es stellte sich heraus, dass die Schritt-Zeit-Variabilität der Merkmalsträger unter DT-Bedingung signifikant schlechter war als die der Nicht-Merkmalsträger. Dieses Phänomen tritt typischerweise auch beim IPS unter komplexen motorischen Bedingungen auf. Beim schnellen Gehen wurden ähnliche Unterschiede gefunden. Interessanterweise unterschieden sich die Kohorten nicht beim normalen Gehen und auch die Schrittlänge blieb unter allen Gehbedingungen gleich.

Lerche et al. (2014) explorierten im Rahmen der TREND-Studie (siehe 2.1) 922 ältere Individuen mit Risikofaktoren und Prodromalmarkern für IPS und verglichen innerhalb dieser eine Kohorte mit leichten Parkinsonzeichen (*Mild Parkinsonian Signs* (MPS)), IPS-Patienten und Kontrollen. MPS sind assoziiert mit vaskulären Erkrankungen, leichter kognitiver Beeinträchtigung und Demenz. Die genaue Beziehung zum IPS ist jedoch noch unklar. In der Studie zeigte sich, dass MPS-Probanden bei normaler und schneller Gehgeschwindigkeit und dem möglichst schnellen Setzen von Kreuzen auf ein Blatt Papier schlechter abschnitten als Kontrollen. Auch bei mehreren gleichzeitig durchzuführenden Aufgaben, wie möglichst schnell Gehen und gleichzeitig von einer Zahl fortlaufend 7 subtrahieren, schnitten MPS-Probanden schlechter ab. Diese motorischen Auffälligkeiten glichen in vielen Bereichen denen der untersuchten IPS-Kohorte, sodass laut Lerche et al. (2014) naheliegt, dass bei MPS- und IPS-Individuen ein gemeinsamer dynamischer Prozess stattfindet, oder dass sie ähnliche konstitutionelle Faktoren teilen.

Del Din et al. (2019) führten bei 696 Individuen der TREND-Studie quantitative Ganganalysenmessungen mit tragbaren Sensoren durch und berechneten individuelle prodromale Parkinsonwahrscheinlichkeiten durch Anwendungen der MDS-Forschungskriterien. Probanden, bei welchen nach durchschnittlich 4,5 Jahren nach der ersten Visite IPS diagnostiziert wurde, zeigten unter normaler Gehgeschwindigkeit eine ausgeprägtere Gangvariabilität (Schritt- und Schwungdauer) und -asymmetrie (Schritt-, Schwung- und Standdauer; Schrittlänge). Beim schnellen Gehen und beim schnellen Gehen und gleichzeitig fortlaufend 7 Subtrahieren ließ sich durch eine höhere Schrittlängen-

Asymmetrie eine schnellere Konversion zum klinisch evidenten Stadium des IPS vorhersagen. Keine signifikante Assoziation ergab sich beim schnellen Gehen und gleichzeitigem „Kreuz setzen“.

Unter Berücksichtigung der Erkenntnisse aus den beschriebenen Studien scheinen subtile motorische Veränderungen, die sich in verschiedenen Bereichen von Gang, Gangbild, Gehgeschwindigkeit, Beweglichkeit und Balance manifestieren können, hinweisend für die prodromale IPS-Phase zu sein und könnten sich bei Personen mit erhöhtem Risiko für prodromalen Parkinson deutlicher und früher manifestieren.

1.5 Fragestellung

Wie bereits dargelegt gibt es schon zahlreiche, wenn auch kontrovers diskutierte Hinweise darauf, dass das Bestehen / die Ausprägung von WML die Progression von motorischen und kognitiven Dysfunktionen beim IPS in der klinischen Phase beeinflusst.

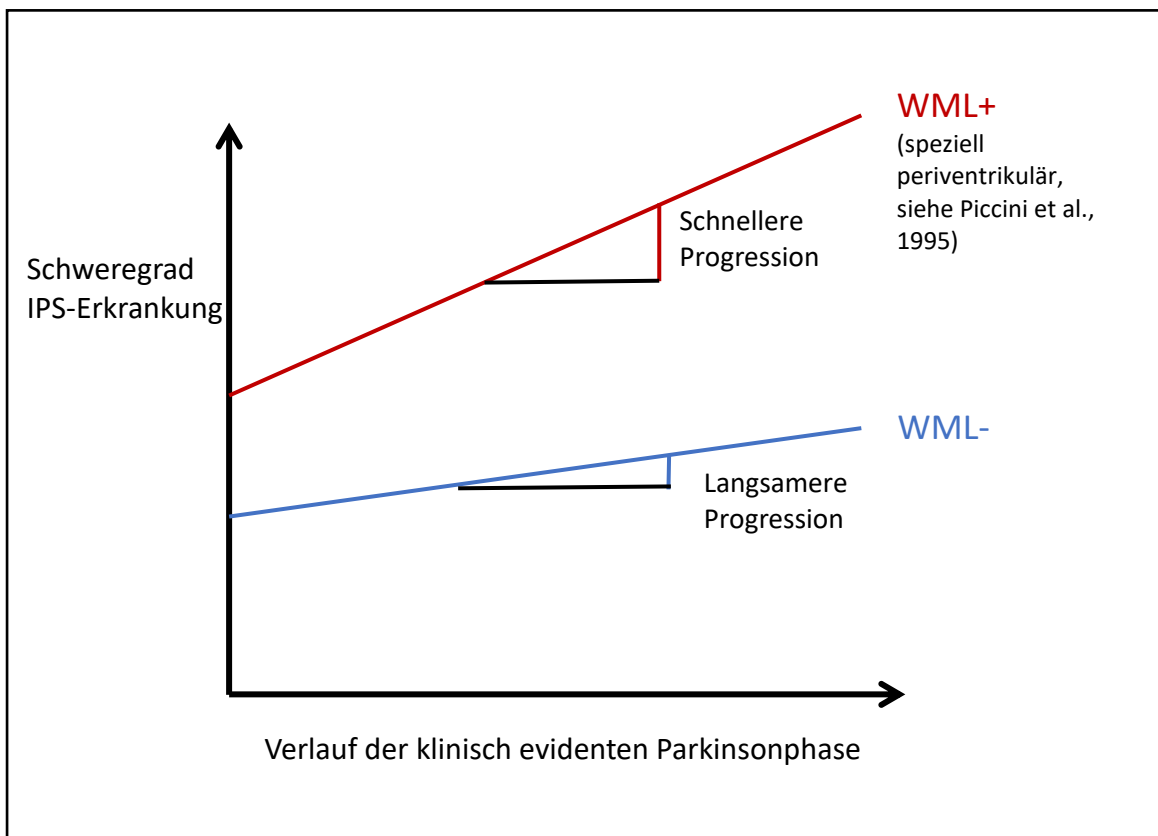


Abbildung 1. Modell für den Einfluss von WML auf den Verlauf des IPS auf Grundlage der bisherigen Erkenntnisse aus der Literatur. Es zeigt sich eine schnellere Progression des IPS bei Patienten mit vorhandenen WML im Vergleich zu jenen ohne WML.
WML+, WML vorhanden; WML-, WML nicht vorhanden.

Wie sich die genannte Befundkonstellation bei klinisch gesunden Probanden mit Prodromalmarkern für das IPS verhält, ist bis dato nach unserer Kenntnis nicht untersucht. Auf Grundlage der bisher durchgeführten Studien mit IPS-Patienten ist zu folgern, dass vorhandene WML (WML+) bei Probanden mit prodromalen Parkinsonzeichen (d.h. höheres prodromales Parkinsonrisiko (PP+)) im Vergleich zu PP+ ohne vorhandene WML (WML-) zu einer stärkeren Progression von motorischen und kognitiven Defiziten führt. Aufgrund der in unserem Kollektiv häufig aufgetretenen WML+ (insgesamt hatten von den *134 Probanden* mit MRTs *nur vier keine periventriculären WML*), haben wir die ursprüngliche Fragestellung umformulieren müssen. Der Fokus wurde nun auf die Probandengruppen mit *WML+* gelegt. Es wurde explorativ untersucht, inwieweit spezifische WML-Lokalisationen mit dem Auftreten einer beschleunigten Progression von motorischen und kognitiven Defiziten bei PP+ einherging.

Dazu wurden folgende Arbeitsziele festgelegt:

- Deskriptive Erfassung der demographischen und klinischen Parameter aller eingeschlossener Probanden
- Explorative Analyse von Assoziation zwischen WML+ ausgewertet nach den Fazekas-/Scheltens-Skalen und Alter, Geschlecht und Bildung, sowie kognitiver und motorischer Parameter bei PP+ im Vergleich zu PP-
- Explorative Analyse der Interaktion von global im Gehirn / in spezifischen Hirnregionen vorhandenen WML (WML+) in den Fazekas-/Scheltens-Skalen und Zeit bezogen auf kognitive und motorische Parameter bei PP+ im Vergleich zu PP-

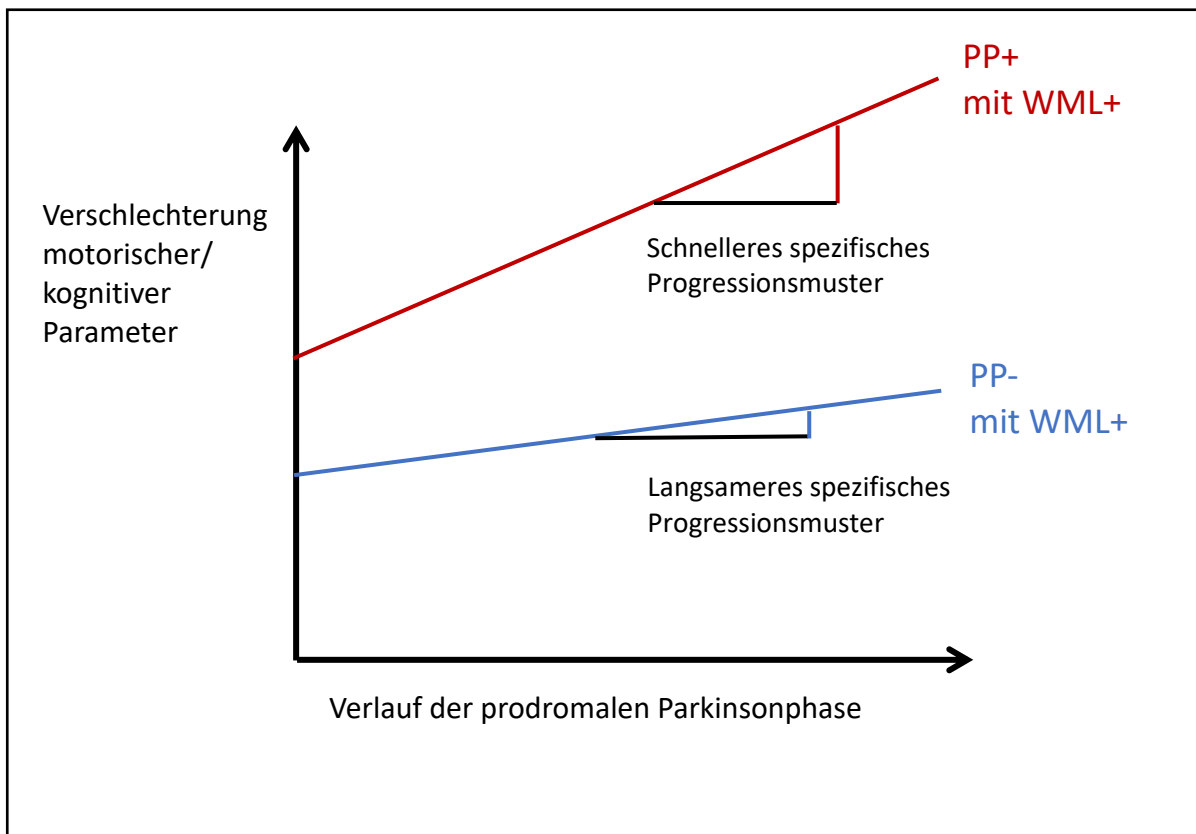


Abbildung 2. Modell für die erarbeitete Fragestellung: Interaktion von vorhandenen WML und Veränderung von motorischen und kognitiven Parametern über die Zeit, PP+ und PP- im Vergleich. Laut aufgestellter Hypothese findet bei Probanden mit vorhandenen WML (aufgeteilt nach deren Lokalisation im Gehirn), die ein höheres prodromales Parkinsonrisiko haben, eine schnellere Verschlechterung motorischer und kognitiver Parameter statt, als bei Probanden mit vorhandenen WML (wiederum aufgeteilt nach deren Lokalisation im Gehirn), die ein niedrigeres prodromales Parkinsonrisiko haben. PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko; PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko; WML+, WML vorhanden.

2 Methoden

2.1 TREND-Studie

Die Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration ist eine von der Universitätsklinik Tübingen initiierte und durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der selbigen Universitätsklinik genehmigte Studie (Nr. 90/2009BO2),

welche seit 2009 ca. 1200 gesunde 50- bis 80-jährige Probanden im Abstand von 2 Jahren fortlaufend untersucht. Neben der Universitätsklinik Tübingen für Neurologie, Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen sind das Hertie Institut für klinische Hirnforschung der Universität Tübingen, die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums und das Geriatrie Zentrum am Projekt beteiligt.

Ziel der Studie ist es Risikofaktoren für eine spätere Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und IPS zu betrachten, um neue Therapie- und Früherkennungsmöglichkeiten entwickeln zu können. Die TREND-Kohorte besteht aus initial mindestens 50 bis höchstens 80-jährigen Probanden, die einen oder mehrere solcher Risikofaktoren wie REM-Schlafstörung, Hyposmie und Depression (Berg, 2008) besitzen, bzw. durch fehlende Symptome der Kontrollgruppe zugeordnet werden.

Die Rekrutierung der TREND-Probanden erfolgte durch Informationsabende, -broschüren und Zeitungsanzeigen im Raum Tübingen und Stuttgart, sowie unter Mithilfe von niedergelassenen Hals-Nasen-Ohren-Ärzten und Neurologen.

Die erste Erhebung startete mit 715 Probanden zwischen 2009 und 2010, an die sich ein erstes Follow-Up (zweite Erhebungsrunde) im Frühjahr 2011 bis Frühjahr 2014 mit zusätzlichen Probanden aus der bevölkerungsbasierten PRIPS-Studie („*Prospective validation of risk markers for Parkinson's disease*“) und weiteren 57 nachrekrutierten Probanden schloss. Von diesen 1201 Probanden nahmen 1017 am zweiten Follow-Up (dritte Erhebungsrunde) bis April 2014, 957 am dritten Follow-Up (vierte Erhebungsrunde) von Februar 2015 bis November 2016 und 870 am vierten Follow-Up (fünfte Erhebungsrunde) von Januar 2017 bis Januar 2019 teil. Im März 2019 startete das fünfte Follow-Up (sechste Erhebungsrunde). Ein Großteil der Untersuchungen fand am Universitätsklinikum Tübingen statt. Für die Analyse *dieser* Arbeit wurden nur jene Probanden betrachtet, für die MRT-Aufnahmen zur Verfügung standen (siehe 2.5).

Die im Zuge der Studie alle zwei Jahre durchgeführten Untersuchungen lassen sich in fünf Untersuchungseinheiten unterteilen:

1. Standardisiertes Interview zur Erhebung möglicher potenzieller prodromaler Parkinsonzeichen, medizinische Vorgeschichte und neurologische Untersuchung (inklusive MDS-UPDRS III)
2. Transkranielle Sonographie, quantitative Erhebung der autonomen Funktion
3. Neuropsychologische Testung
4. Geruchssinn
5. Quantitative Gang- und Gleichgewichtsmessung (Gaenslen et al., 2014; Berg, 2012; Hobert et al., 2011)

Eine umfangreichere Studienvorstellung und Beschreibung der einzelnen Untersuchungen im Detail finden sich auf der Internetseite <https://www.trend-studie.de/>.

In diese Arbeit wurden folgende Untersuchungen einbezogen:

- CERAD plus
 - Mini Mental Status Test (MMST) (Folstein et al., 1975)
 - Trail Marking Test Teil A und B (Bowie und Harvey, 2006)
- MDS-UPDRS III (Goetz et al., 2008)
- Quantitative Gang- und Gleichgewichtsmessung:
 - Timed Up and Go Test (Podsiadlo und Richardson, 1991)
 - Gehgeschwindigkeit
- MDS-Forschungskriterien für die prodromale Parkinsonerkrankung (Berg et al., 2015)

2.1.1 MDS-Forschungskriterien für die prodromale Parkinsonerkrankung im Rahmen der TREND-Studie

Auf Grundlage der MDS-Forschungskriterien (siehe 1.4.1) wurde das prodromale Parkinsonrisiko für alle Probanden der untersuchten Kohorte jeweils zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung von Motorik und Kognition in der TREND-Studie berechnet. Bei der ersten Erhebung und bei jedem Follow-Up wurde die Prättestwahrscheinlichkeit hier basierend auf dem Alter (altersspezifische IPS-Prävalenz) und die Posttestwahrscheinlichkeit basierend auf folgenden Risikofaktoren und Prodromalmarkern berechnet:

- Männliches Geschlecht
 - Rauchen
 - Familie (Verwandter 1. Grades mit IPS)
 - Hyperechogenität der Substantia nigra (Transkranielle Sonographie)
 - RBD (RBD-Screening-Fragebogen)
 - Unterschwelliger Parkinsonismus (MDS-UPDRS III Gesamtpunktzahl >6; ausgenommen Halte- und Aktionstremor)
 - Hyposmie (Sniffin' Sticks – Geruchsidentifikation)
 - Depression (selbstberichtete medizinische Diagnose oder akute Depression [nach ICD-10-Kriterien])
 - Obstipation
 - symptomatische Hypotension
 - erektile Dysfunktion
 - Harnblasenstörung
- } (alle erhoben durch die
Multiple System Atrophy Rating Scale)

Von den hier untersuchten Probanden hatten später diagnostizierte IPS-Patienten signifikant höhere LR der Prodromal- und Risikofaktoren im Vergleich zu Probanden, bei denen kein IPS diagnostiziert wurde. Ein Wert von >80% wurde als wahrscheinlich und ein Wert >50% als mögliche prodromale Erkrankung festgelegt. Angewandt auf die TREND-Kohorte zeigten die MDS-Kriterien insgesamt eine sehr hohe Spezifität (>98%) bei einer niedrigen Sensitivität (≤30%) (Pilotto et al., 2017).

2.2 Kognitive Parameter

2.2.1 Trail Making Test (TMT)

Der Trail Making Test ist ein vielverwendetes Instrument, um neuropsychologische Beeinträchtigung zu detektieren und die kognitiven Bereiche Verarbeitungsgeschwindigkeit, Reihenfolgenbildung, mentale Flexibilität und visuell-motorische Fähigkeiten abzubilden. Die am häufigsten genutzte Version umfasst einen Teil A und B. Während der Proband in Teil A eine Serie von 25 Ziffern durch Verbinden mit einem Bleistift in numerische Ordnung bringen soll, beinhaltet Teil B eine Serie von 25 Ziffern und Buchstaben, die in numerische

und alphabetische Reihenfolge gebracht werden sollen. Dabei wird die Zeit gestoppt und als maximale Bearbeitungsdauer ein Wert von 300 Sekunden festgelegt. Wenn der Proband einen Fehler macht, wird durch den Untersucher auf diesen aufmerksam gemacht und die dadurch zusätzlich anfallende Zeit mitgerechnet.

Teil A des TMT erfasst die motorische und visuelle Geschwindigkeit, sowie die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit des Probanden. Teil B hingegen wird häufig auch als Test für höhergradige kognitive Fähigkeiten, wie mentale Flexibilität, angesehen (Bowie und Harvey, 2006). Indem man die benötigte Zeit für den TMT A von der des TMT B subtrahiert erhält man den neuen Parameter TMT B-A, der ebenfalls kognitive Flexibilität unabhängig vom manuellem Geschick der oberen Extremität, abbildet (Hobert et al., 2011; Vazzana et al., 2010).

Der TMT wurde als Parameter für Exekutivfunktionen mit in diese Arbeit einbezogen, da die von ihm erfassten kognitiven Bereiche bei IPS-Patienten mit WML defizitär sind und er sich darüber hinaus auch als Parameter bei Messungen von Exekutivfunktionen in der Phase des prodromalen IPS bewährt hat (S. Lee et al., 2010; Sartor et al., 2017; ten Harmsen et al., 2018; Chahine et al., 2016; Weintraub et al., 2017).

2.2.2 Mini Mental State Test (MMST)

Beim *Mini Mental State Test* handelt es sich um eine Untersuchung, welche aus elf verschiedenen Fragendomänen besteht, die sich vor allem auf die kognitiven Aspekte der Mentalfunktionen konzentrieren. Im ersten Teil wird Orientierung, Gedächtnis und Aufmerksamkeit mit einer Maximalpunktzahl von 21 abgefragt, während der zweite Teil die Fähigkeit Dinge zu benennen, gesprochene und geschriebene Aufforderungen zu befolgen, einen spontanen Satz zu schreiben und ein komplexes Vieleck abzuzeichnen testet. Die Maximalpunktzahl für den zweiten Teil beträgt 9, sodass man eine maximale Gesamtpunktzahl von 30 erhält (Folstein et al., 1975). Meist weisen geringere Werte als der häufig festgelegte *Cut-Off* von 24 auf zunehmende kognitive Beeinträchtigung hin, obwohl an anderen Stellen auch abweichende *Cut-Off*-Werte vorgeschlagen werden (Creavin et al., 2016).

Laut zahlreichen Studien besteht eine Korrelation zwischen schlechterem Abschneiden im MMST und WML bei IPS-Patienten (Beyer et al., 2006; S. Lee et al., 2010). Außerdem gibt es

Hinweise darauf, dass eine Zunahme von WML beim IPS mit kognitiver Beeinträchtigung bis hin zur Demenz assoziiert ist, was sich wiederum mit dem MMST detektieren lässt (Toledo et al., 2012). Der klinisch häufig genutzte Test zur Demenzdiagnostik und zur Beurteilung der grundlegenden kognitiven Funktion wird daher als Parameter in diese Arbeit mit einbezogen.

2.2.3 CERAD plus-Test

Die neuropsychologische Testbatterie „Consortium to Establish a Registry on Alzheimer’s Disease (CERAD)“ wird in der Demenzdiagnostik als Evaluationsinstrument genutzt (Sotaniemi et al., 2012) und erfasst Hirnleistungen jener Funktionsbereiche, die vor allem beim Morbus Alzheimer spezifische kognitive Defizite vorweisen. Die Aspekte Gedächtnis, Sprache, Praxie und Orientierung werden in acht verschiedenen Aufgaben abgehandelt (Aebi 2003). Die deutsche Version des Tests entstand an der *Memory Clinic* in Basel und wird seither im deutschsprachigen Raum regelhaft zu Demenzdiagnostik genutzt (Ehrensperger et al., 2010). Im Folgenden werden die Aufgaben des CERAD im Detail beschrieben:

- Verbale Flüssigkeit, Kategorie Tiere: innerhalb von einer Minute möglichst viele verschiedene Tiere aufzählen
- Modifizierter *Boston Naming Test*: 15 Objekte benennen, die in Form von Strichzeichnungen dargestellt sind
- MMST: siehe 2.2.2
- Wortliste Gedächtnis: 10 Wörter laut vorlesen und anschließend aus dem Gedächtnis frei abrufen
- Konstruktive Praxis: vier Figuren steigender Komplexität möglichst genau abzeichnen
- Wortliste abrufen: die 10 Wörter aus Aufgabe 4 frei erinnern
- Wiedererkennen: die 10 Wörter aus Aufgabe 4 von 10 Distraktoren unterscheiden
- Konstruktive Praxis abrufen: die vier Figuren aus Aufgabe 5 aus dem Gedächtnis erneut zeichnen

(Morris et al., 1986)

Die CERAD-Testbatterie wurde in der TREND-Studie um den in 2.2.1 bereits detailliert beschriebenen Trail Making Test (TMT) erweitert und trägt aus diesem Grund noch das zusätzliche „plus“ im Namen.

Die Anzahl und Ausdehnung von WML ist mit einer Beeinträchtigung der globalen Kognition beim IPS assoziiert und dabei ist unter anderem auch der Aspekt Gedächtnis betroffen. Beides spiegelt sich in der CERAD-Testbatterie, die auch das globale kognitive Funktionsniveau beim prodromalen IPS darstellt, wider und wurde aus diesem Grund ausgewählt (Pausch et al., 2016; Lee et al., 2010; ten Harmsen et al., 2018; Sartor et al., 2017).

2.3 Motorische Parameter

2.3.1 Movement Disorder Society-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Teil III (MDS-UPDRS III)

Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) wurde in den 1980er Jahren entwickelt und wurde zur breitest genutzten klinischen IPS-Skala. Die in 2003 von der *Movement Disorder Society (MDS)* überarbeitete Version des UPDRS (MDS-UPDRS) besteht aus folgenden vier Teilen: Teil I (Erfahrungen des täglichen Lebens - nicht-motorische Aspekte), Teil II (Erfahrungen des täglichen Lebens - motorische Aspekte), Teil III (motorische Untersuchung), Teil IV (motorische Komplikationen). Jede Frage bzw. Untersuchung der vier UPDRS-Teile basiert auf fünf klinisch etablierten Bewertungen: 0 = normal, 1 = angedeutet vorhanden, 2 = leicht ausgeprägt, 3 = mäßig ausgeprägt, 4 = schwer ausgeprägt.

Bei der motorische Untersuchung Teil III, die in der TREND-Studie ausschließlich durchgeführt wurde, wird Sprache, Gesichtsausdruck, Rigor, Fingertippen, Handbewegungen, Pro- und Supinationsbewegungen der Hände, Vorfußtippen, Beweglichkeit der Beine, Aufstehen vom Stuhl, Gehen/Gangbild, Blockade beim Gehen, Posturale Instabilität, Körperhaltung, Globale Spontanität der Bewegungen (Akinesie des Körpers), Haltetremor der Hände, Bewegungstremor der Hände, Amplitude des Ruhetremors und Konstanz des Ruhetremors jeweils einzeln mit Punktzahlen von 0 bis 4 bewertet (Goetz et al., 2008; Goetz et al., 2012; Siderowf et al., 2002; Aebi, 2003).

Der MDS-UPDRS III bildet als klinisch häufig genutzter Motorikparameter IPS-spezifische motorische Symptome ab und ist zudem signifikant mit WML beim IPS assoziiert (Piccini et al., 1995; S. Lee et al., 2010). Daher wurde der Parameter in die Fragestellung dieser Arbeit mit einbezogen.

2.3.2 Timed Up and Go Test (TUG)

Der *Timed Up and Go* Test wurde von Podsiadlo und Richardson (1991) als klinischer Test zur Beurteilung der grundlegenden Mobilität von geriatrischen und neurologischen Patienten und als Abwandlung vom 1986 erstmals erwähnten „*Get up and Go-Tests*“ eingeführt (Mathias et al., 1986).

Dafür wird folgender Bewegungsablauf absolviert und die dazu benötigte Zeit mit Hilfe einer Stoppuhr gemessen: auf Kommando von einem Stuhl aufstehen, zu einer 3 Meter entfernten Linie gehen, sich umdrehen, zurückkehren und sich wieder hinsetzen. Der Proband lehnt zu Beginn der Übung an der Stuhllehne, während die Füße im Schulter-breiten Abstand auf dem Boden stehen. Gestartet wird auf das Kommando „Los“ zunächst mit dem rechten Bein. Nach 3 Metern wird sich ebenfalls nach rechts gedreht. In einem zweiten Durchgang erfolgt der gleiche Ablauf dann jeweils mit dem linken Bein. Beendet wird der Test mit dem erneuten Hinsetzen und Anlehnen.

Da der TUG als möglicher Prodromalmarker für das IPS gilt und sich frühe motorische Defizite der prodromalen Parkinsonphase mit Hilfe dieses relativ leicht durchführbaren Bewegungsablaufs detektieren lassen, wurde er als weiterer Parameter für die Motorik einbezogen.

2.3.3 Gehgeschwindigkeit

Der für diese Arbeit ausgewählte Parameter für einfache Mobilität, die Gehgeschwindigkeit, wurde bereits in zahlreichen Studien erprobt (Sartor et al., 2017; Archarya et al., 2006; Baezner et al., 2008; De Laat et al., 2010; Lerche et al., 2014).

Für die Bewegungsanalysemessung im Rahmen der TREND-Studie wurden die Probanden mit einem tragbaren Sensor auf Höhe der Lendenwirbelsäule ausgestattet und jeder Bewegungsablauf im Anschluss optisch und quantitativ dargestellt. Zur Erfassung der Gehgeschwindigkeit wurde eine Strecke von 20 Metern möglichst schnell aber sicher absolviert. Gestartet wurde an einer markierten Linie abwechselnd mit dem rechten und linken Bein. Mit Hilfe einer Stoppuhr wurde die benötigte Zeit bis zum Erreichen der in 20 Meter entfernten Ziellinie gemessen. In einem zweiten Durchgang wurde die gleiche Übung in normalem Gehtempo durchgeführt.

Die Gehgeschwindigkeit ist ein wichtiges klinisches Instrument, um den funktionellen Status von älteren Individuen zu erheben und zu kontrollieren. Dabei sind Geschwindigkeiten zwischen 100 und 130 cm/s mit guter Gesundheit und Fitness assoziiert. Geschwindigkeiten zwischen 60 und 105 cm/s sind hinweisend für kognitive Verschlechterung in den nächsten 5-6 Jahren. Geschwindigkeiten unter 60 cm/s sollen mit einem größerem Sturzrisiko und erhöhter Morbidität und Mortalität einhergehen (Kirkwood et al., 2018). Außerdem ist eine reduzierte Gehgeschwindigkeit beim IPS mit einer erhöhten Anzahl an WML und einem erhöhten prodromalen Parkinsonrisiko assoziiert (Sartor et al., 2017; Lerche et al., 2014). Dadurch zeigte sich die Gehgeschwindigkeit im normalen und schnellen Tempo als Motorikparameter unter Single Task (ST)-Bedingung für diese Arbeit als geeignet. Für die Erhebung der Mobilität kombiniert mit komplexen Exekutiv-/Motorikfunktionen wurde im Rahmen der TREND-Studie eine weitere Testung der Gehgeschwindigkeit über 20 Meter durchgeführt, bei der gleichzeitig möglichst schnell von der Zahl 408 in 7er-Schritten (oder falls zu schwierig in 3er-Schritten) subtrahiert wurde. Letzteres wurde in einem weiteren Durchgang durch das möglichst schnelle Setzen von Kreuzen mit einem Stift auf ein vorgefertigtes Papier ersetzt.

Es bestehen Hinweise, dass das Gehen unter DT-Bedingung beim IPS mit einer größeren WML-Ausprägung und in der prodromalen IPS-Phase mit diversen Gangveränderungen assoziiert sein können (Sartor et al., 2017; Lerche et al. 2014; Mirelman et al., 2011). Daher wurden die erhobenen Parameter für komplexere Mobilität unter kognitiv-motor (Subtrahieren und Gehen) und motor-motor (Kreuze setzen und Gehen) DT-Bedingungen in die Arbeit einbezogen.

2.4 Prozess der MRT-Befundauswertung

Für die visuelle WML-Auswertung wurden, nach Kontaktaufnahme mit zuständigen Mitarbeitern der Universitätsklinik Tübingen, zunächst zahlreiche cMRT-Bilder in Form von CDs oder durch Zugang in das radiologische *Centricity*-System der Tübinger Universitätsklinik organisiert und angefordert. Die Bilder stammen von TREND-Teilnehmern, welche ab dem dritten Follow-Up (vierte Erhebungsrunde 2015/2016) nach cMRT-Aufnahmen der letzten 15 Jahre gefragt wurden (Die TREND-Studie selbst führt bis dato keine eigenen, standardisierten cMRTs durch). Nach Einholung von Schweigepflichtsentbindungen wurden die Datenträger

zum einen von den Probanden aktiv mit zur TREND-Untersuchung gebracht. Bilder von weiteren MRTs von TREND-Probanden wurden im Anschluss aus den jeweiligen radiologischen Praxen und Institutionen des Großraum Tübingens sowie aus der neuroradiologischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen angefordert bzw. Kopien von bereits vorhandenen CDs gemacht.

Es wurden insgesamt 147 MRT-Befunde gesichtet. Davon wurden 80 Befunde mit 1,5 Tesla-Geräten und 17 mit 3 Tesla-Geräten erhoben. Bei 50 Befunden lag keine Information bezüglich der Magnetfeldstärke vor. Bei 115 der Probanden wurden die Veränderungen der Weißen Substanz anhand von FLAIR-Aufnahmen und bei 32 Probanden anhand von T2-gewichteten Aufnahmen bewertet.

Von den 147 visuell ausgewerteten MRT-Befunden wurden schließlich nur jene eingeschlossen, deren erste Kognitions- und Motorikparameter maximal 6 Jahre vor oder 6 Jahre nach MRT-Aufnahme erhoben wurden. Darüber hinaus wurden nur TREND-Probanden mit einem maximalen Abstand von 12 Jahren zwischen MRT-Aufnahmezeitpunkt und zuletzt erhobenen Kognitions- und Motorikparameter in die Analyse einbezogen. Die gewählte Zeitspanne von höchstens 12 Jahren wurde ausgehend von einer jährlichen WML-Progressionsrate von 0,4% bei 80 bis 90-Jährigen (Leeuw et al., 2001) festgelegt. Für diesen Zeitraum ergibt sich somit eine Progressionsrate von maximal 4,5%, was von uns als akzeptabel für diese Fragestellung angesehen wurde.

2.5 Visuelle Beurteilungsskalen

Im Allgemeinen werden bei der Beurteilung durch visuelle Skalen Bildvergleiche und vorgeschriebene Beschreibungen verwendet, um die Ausprägung der WML auf Grundlage unterschiedlicher Bewertungssysteme mit Punktevergaben einzuordnen. In dieser Arbeit wurden zwei etablierte Skalen, die Fazekas- und die Scheltens-Skala, verwendet, die im Folgenden detailliert beschrieben werden.

2.5.1 Fazekas-Skala:

Um die verschiedenen hyperintensiven Signalabnormalitäten an den Ventrikeln und in der Tiefen Weißen Substanz zu beschreiben, wurde die visuelle Beurteilungsskala von Franz Fazekas entwickelt (Fazekas et al., 1987). Die Fazekas-Skala ist eine der am breitesten

genutzten und am besten validierten visuellen WML-Beurteilungsskalen (Zerna et al., 2018). Sie erlaubt eine globale Beurteilung der WML und ist in den meisten Fällen sogar trotz schlechter MRT-Bildqualität anwendbar. Fazekas et al. (1993) validierten ihre Skala zudem histopathologisch. In der Originalfassung werden periventrikuläre WML separat von WML der Tiefen Weißen Substanz bewertet und jeweils mit Punktzahlen von 0 bis 3 beschrieben (Fazekas et al., 1998). Periventrikuläre Hyperintensitäten werden folgendermaßen bewertet: 0 = keine WML, 1 = „Kappen“ oder bleistiftdünne Linien, 2 = leichter Schein und 3 = irreguläre periventrikuläre Hyperintensitäten, die bis in die Weiße Substanz hineinreichen. Separat dazu werden Hyperintensitäten der Tiefen Weißen Substanz mit 0 = keine WML, 1 = einzelne Läsionen, 2 = beginnend konfluierende Läsionen und 3 = große konfluierende Areale bewertet (Fazekas et al., 1987).

Häufig wird die Fazekas-Skala in modifizierter Form angewendet (Fazekas et al., 1998; Prins und Scheltens, 2015). Bei dieser werden periventrikulär und in der Tiefen Weißen Substanz gelegene WML gemeinsam bewertet. Die modifizierte Form kam auch bei dieser Arbeit zum Einsatz.

Tabelle 1: *Übersicht der Punktevergabe zur visuellen WML-Beurteilung nach modifizierter Fazekas-Skala*

Punktzahl	Definition
0	keine WML/kleine punktuelle Läsionen (maximal 3 Läsionen \leq 9 mm)
1	<p><u>fokale punktuelle Läsionen</u></p> <p>einzelne Läsionen \leq 9 mm</p> <p>gruppierte Läsionen \leq 20 mm</p>
2	<p><u>beginnend konfluierende Läsionen</u></p> <p>einzelne Läsionen 10 – 20 mm</p> <p>gruppierte Läsionen $>$ 20 mm</p>

3 konfluente Läsion
einzelne Läsionen oder konfluente Areale > 20 mm

Anmerkung. Übersetzung der modifizierten Fazekas-Skala nach Prins und Scheltens (Prins und Scheltens, 2015).

2.5.2 Scheltens-Skala

Die detailliertere, semiquantitative Scheltens-Skala besteht seit 1993 und bewertet periventrikuläre WML und Hyperintensitäten der Weißen Substanz separat, indem einzelne semiquantitative, regionale Punktzahlen anhand von Anzahl, Größe und anatomischer Verteilung der WML vergeben werden. Zudem sind Einzelbewertungen für Basalganglien und infratentorielle Läsionen vorhanden.

Periventrikuläre Hyperintensitäten werden hierbei als kontinuierliche, konfluierende Areale angrenzend an das Vorder- oder Hinterhorn der Seitenventrikel (= Kappen) und entlang der Seitenventrikel (= Banden) definiert und mit Punkten von 0 bis 2 bewertet. WML der Tiefen Weißen Substanz, der Basalganglien und infratentorielle WML werden hingegen mit Punkten von 0-6 bewertet. Als Besonderheit gilt noch, dass periventrikuläre Hyperintensitäten, die eine Größe von 10 mm überschreiten, per Definition als WML der Tiefen Weißen Substanz gezählt werden (Scheltens et al., 1993).

Eine detaillierte, tabellarische Beschreibung der Scheltens-Skala stellt sich wie folgt dar:

Tabelle 2: *Übersicht der Punktevergabe zur visuellen WML-Beurteilung nach Scheltens-Skala*

Lokalisation	Punktzahl	Definition
Periventrikulär (0-6 Punkte)		
Frontale Kappen (0-2)	0	Keine
Okzipitale Kappen (0-2)	1	Leichter Schein >1-5mm
Banden (0-2)	2	Große konfluierende Läsionen 5-10mm

Tiefe Weiße Substanz (0-24 Punkte)	
Frontal (0-6 Punkte)	
Parietal (0-6 Punkte)	
Okzipital (0-6 Punkte)	
Temporal (0-6 Punkte)	
Basalganglien (0-30 Punkte)	
Nucleus caudatus (0-6 Punkte)	0 keine Läsionen
Putamen (0-6 Punkte)	1 Größe <4mm; Anzahl ≤5
Globus pallidus (0-6 Punkte)	2 Größe <4mm; Anzahl >5
Thalamus (0-6 Punkte)	3 Größe 4-10mm; Anzahl ≤5
Capsula interna/externa (0-6 Punkte)	4 Größe 4-10mm; Anzahl >5
	5 Größe >10mm; Anzahl ≥1
	6 Konfluierte Läsionen
Infratentoriell (0-24 Punkte)	
Cerebellum (0-6 Punkte)	
Mesencephalon (0-6 Punkte)	
Pons (0-6 Punkte)	
Medulla (0-6 Punkte)	

Anmerkung. Übersetzung nach Prins und Scheltens (Prins und Scheltens, 2015).

Im Gegensatz zur Fazekas-Skala, die nur über die globale WML-Belastung informiert und eine schlechte bis mäßige Intra- und Interrater-Reliabilität besitzt, hat die Scheltens-Skala den Vorteil einen Volumenscore darzustellen, der Größe und Anzahl der WML mit einbezieht. Außerdem kann eine Analyse der Hyperintensitäten bezogen auf individuelle Hirnregionen stattfinden. Weiterhin können Aussagen über betroffene Basalganglien gemacht werden (Scheltens et al., 1998).

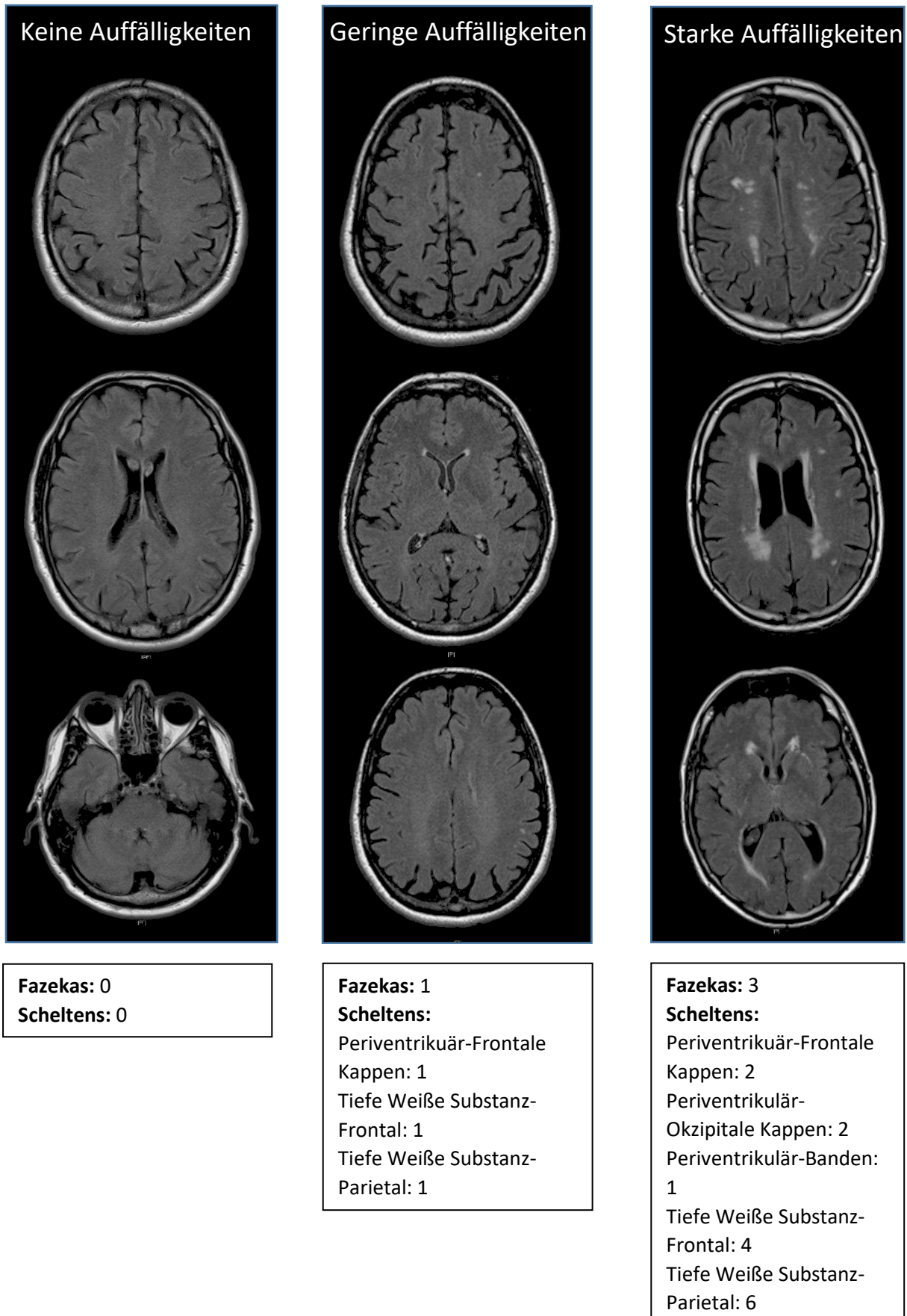


Abbildung 3. Bildbeispiele aus eigenen MRT-Auswertungen anhand der Fazekas- und Scheltens-Skalen.

2.6 Statistische Analyse

Die Datenauswertung wurde mit Hilfe des Statistikprogramms IBM® SPSS® Statistics Version 21 (<https://www.ibm.com/support/pages/downloading-ibm-spss-statistics-21>) und in Zusammenarbeit mit Johanna Geritz, Dr. rer. nat. Sebastian Heinzl und Anja Friedrich durchgeführt. Zunächst wurde eine explorative Datenanalyse zur Darstellung der demographischen und klinischen Parameter sowie des Fazekas- und der Scheltens-Subcores für die gesamte Stichprobe durchgeführt. Mit Hilfe eines „Median-Splits“ wurde der Datensatz um den Median dichotomisiert, d.h. in zwei gleich große Kohorten aufgeteilt. Dadurch entstanden um den Wert 0,855 die Kohorten mit höherem (PP+ > 0,855) und geringerem prodromalen Parkinsonrisiko (PP- < 0,855). Eine weitere Einteilung erfolgte außerdem für jede der fünf WML-Auswertungsskalen. Es wurde für jeden Skalengesamtwert eine binäre WML-Variable berechnet, welche anhand ihrer Ausprägung aussagt, ob WML durch die entsprechende Skala detektiert wurden oder nicht. Die Ausprägung „0“ entsprach dabei dem Nichtvorhandensein von WML (WML-Skalengesamtwert ist „null“). Dementsprechend wurden alle Fälle, in denen auf der jeweiligen WML-Skala ein Wert größer „null“ vorlag (d.h. WML detektiert wurden), mit „1“ als „WML vorhanden“ kodiert. Die Zusammenfassung der unterschiedlichen Ausprägungen von vorhandenen WML wurde aus methodischen Gründen vorgenommen, um möglichst vergleichbare Gruppengrößen zu gewährleisten. Nach Zuordnung zum prodromalen Parkinsonrisiko und den WML-Gruppen wurde eine erneute explorative Datenanalyse zum Vergleich der entstandenen Subkohorten durchgeführt.

Außerdem erfolgte die Überprüfung der Voraussetzungen für parametrische statistische Verfahren, indem mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnoff-Tests auf Normalverteilung der Variablen untersucht wurde. Aufgrund der Verletzung der Normalverteilungsvoraussetzungen wurde eine non-parametrische Alternative, der Mann-Whitney-U-Test, angewandt.

Zur Beantwortung der longitudinalen Fragestellung wurde für die motorischen und kognitiven Parameter (abhängige Variablen) jeweils ein *Generalized Estimating Equation – Modell (GEE-Modell)* berechnet. Dabei handelt es sich um ein statistisches Modell, welches als Erweiterung des generalisierten linearen Modells für korrelierte Daten aufgefasst werden kann (Liang und Zeger, 1986; Baltés-Götz, 2016; Owusu-Darko et al., 2014; Breitung et al.,

2010; Fong et al., 2010; Pan, 2001). Als erster primärer Faktor (unabhängige Variable) wurde pro Modell mit der binären WML-Variabel „WML vorhanden“ bzw. „WML nicht vorhanden“ für die jeweilige WML-Skala gerechnet. Als zweiter primärer Faktor wurde die Zeit (Jahre seit MRT) aufgenommen. Entsprechend der Fragestellung wurde drittens der Interaktionsterm „WML über die Zeit“ im Modell implementiert. Als Kovariaten wurden Alter, Geschlecht und Bildung berücksichtigt. Das Signifikanzniveau wurde auf einen α -Wert von .05 festgelegt und anschließend nach Bonferroni ($p^* < \frac{\alpha}{n}$) auf Fehler der ersten Art korrigiert. Bei den verwendeten neun Tests lag das korrigierte alpha-Niveau daher bei $p^* < .00556$. Entsprechend der Fragestellung wurde in der Beschreibung der Ergebnisse und deren Interpretation das Hauptaugenmerk auf die Interaktionseffekte zwischen dem Vorhandensein von WML über die Zeit gelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische, klinische und radiologische Parameter der gesamten untersuchten Kohorte und der PP-Gruppen im Vergleich

Im Folgenden findet sich eine tabellarische Auflistung (Tabelle 3) aller erhobenen demographischen [Alter, Geschlecht und Bildung nach Internationaler Standardklassifikation im Bildungswesen (ISCED 2011)] und klinischen Parameter zur Beschreibung der gesamten untersuchten Kohorte. PP+ und PP- unterschieden sich signifikant hinsichtlich der Geschlechterverteilung ($p=.001$), dem Alter ($p<.001$), den motorischen Symptomen im MDS-UPDRS III ($p=.001$), dem CERAD plus-Gesamtwert ($p=.009$) und im Ergebnis des TUG ($p=.002$). Bei PP+ war der Frauenanteil geringer und die Personen älter, die motorischen Symptome ausgeprägter und die Leistungen im CERAD plus und TUG niedriger als im Vergleich zu PP-.

Tabelle 3: *Demographische und klinische Parameter der gesamten Stichprobe und PP+/PP-*

Gruppe	Gesamt	PP+	PP-	p-Wert
N	134	67	67	
PP [%]				
Median	.855			
(Spannweite)	(.02-70.15)			

Alter [Jahre]				
Median	63	68	60	<.001
(Spannweite)	(48-84)	(54-82)	(48-84)	
N	134	67	67	
Geschlecht weiblich [%]				
	47	32.8	61.2	.001
N	63	22	41	
Bildung [0-6]				
Median	3.5	3.5	3.5	.84
(Spannweite)	(2-6)	(2-6)	(2-6)	
N	126	62	64	
MDS-UPDRS III V1				
Median	1	2	0	.001
(Spannweite)	(0-13)	(0-12)	(0-13)	
N	133	66	67	
TMT B-A V1				
Median	49.5	50.0	48.0	.39
(Spannweite)	(10-234)	(10-234)	(13-185)	
N	132	66	66	
MMST V1				
Median	29	29	29	.52
(Spannweite)	(25-30)	(25-30)	(25-30)	
N	134	67	67	
CERAD plus V1				
Median	85.5	84	86	.009
(Spannweite)	(56-100)	(56-98)	(63-100)	
N	134	67	67	
TUG [s] V1				
Median	9.68	10.25	9.25	.002
(Spannweite)	(5.75-14.25)	(6.65-14.25)	(5.75-13.95)	
N	130	65	65	

Gehgeschwindigkeit ST schnell

[m/s] V3

Median	1.61	1.64	1.61	.99
(Spannweite)	(.7-2.56)	(.7-2.56)	(1.17-2.38)	
N	125	63	62	

Gehgeschwindigkeit ST normal

[m/s] V3

Median	1.29	1.29	1.31	.69
(Spannweite)	(.85-1.65)	(.85-1.57)	(0.95-1.65)	
N	125	63	62	

Gehgeschwindigkeit DT motor-**motor** [m/s] V3

Median	1.39	1.38	1.41	.55
(Spannweite)	(.68-1.98)	(.68-1.98)	(.96-1.85)	
N	125	63	62	

Gehgeschwindigkeit DT**kognitiv-motor** [m/s] V3

Median	1.30	1.30	1.30	.70
(Spannweite)	(.62-1.85)	(.76-1.85)	(.62-1.74)	
N	125	63	62	

Anmerkung. Die Werte der klinischen Parameter stammen aus der ersten TREND-Visite (V1). Die Werte zur Gehgeschwindigkeit stammen aus der dritten TREND-Visite (V3), da der Parameter beim Großteil der Probanden erst ab dieser Visite erhoben wurde. Tests auf Verteilungsgleichheit für Geschlecht und Bildung mittels Chi²-Test, für die übrigen Parameter mittels Mann-Whitney-U-Test. Bildung, Bildung nach ISCED-Kriterien; CERAD plus V1, Consortium to Establish a Registry on Alzheimer's Disease plus-Test aus erster TREND-Visite; Gehgeschwindigkeit DT kognitiv-motor [m/s] V3, schnelle Gehgeschwindigkeit unter kognitiv-motor Dual Task-Bedingung in m/s aus dritter TREND-Visite; Gehgeschwindigkeit DT motor-motor [m/s] V3; schnelle Gehgeschwindigkeit unter motor-motor Dual Task-Bedingung in m/s aus dritter TREND-Visite; Gehgeschwindigkeit ST normal [m/s] V3, normale Gehgeschwindigkeit unter Single Task-Bedingung in m/s aus dritter TREND-Visite; Gehgeschwindigkeit ST schnell [m/s] V3, schnelle Gehgeschwindigkeit unter Single Task-Bedingung in m/s aus dritter TREND-Visite; Geschlecht weiblich [%], Anteil der weiblichen Probanden in Prozent; MDS-UPDRS III, Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 3; MMST, Mini Mental Status Test; N, Gesamtzahl Stichprobe; p-Wert, Signifikanzwert, **p**, Signifikanz bei ≤.05; PP+,

höheres prodromales Parkinsonrisiko; PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko; TMT B-A, Trail Making Test Teil B minus Teil A in Sekunden; TUG, Timed Up and Go Test 3 Meter in Sekunden.

Die Ergebnisse der durchgeführten visuellen WML-Auswertung anhand der Fazekas- und Scheltens-Skala der Gesamtkohorte und PP+ und PP- im Vergleich sind in Tabelle 4 detailliert dargestellt.

Tabelle 4: *Fazekas – und Scheltens-Scores der gesamten Stichprobe und von PP+/PP-*

Gruppe	Median (Spannweite)		
	Gesamt	PP+	PP-
N	134	67	67
Fazekas [0-3]	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)
Scheltens_periventrikulär [0-6]	3 (0-6)	4 (0-6)	3 (0-6)
Scheltens_Tiefe Weiße Substanz [0-24]	6 (0-22)	7 (0-22)	4 (0-20)
Scheltens_Basalganglien [0-30]	0 (0-8)	0 (0-8)	0 (0-6)
Scheltens_infratentoriell [0-24]	0 (0-6)	0 (0-6)	0 (0-4)

Anmerkung. Fazekas, WML nach Fazekas-Skala: 0 (keine WML/kleine punktuelle Läsion) bis 3 (konfluierende Läsion) mögliche Punkte (insgesamt 3 mögliche Punkte, siehe Tabelle 1); N, Gesamtzahl Stichprobe; PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko; PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko; Scheltens_Basalganglien, WML der Basalganglien nach Scheltens-Skala: einzelne Beurteilung von Nucleus caudatus/Putamen/Globus pallidus/Thalamus/Capsula interna und externa mit jeweils 0 (keine Läsion) bis 6 (konfluierende Läsion) möglichen Punkten (insgesamt 30 mögliche Punkte, siehe Tabelle 2); Scheltens_infratentoriell, infratentorielle WML nach Scheltens-Skala: einzelne Beurteilung von Cerebellum/Mesencephalon/Pons/Medulla mit jeweils 0 (keine Läsion) bis 6 (konfluierende Läsion) möglichen Punkten (insgesamt 24 mögliche Punkte, siehe Tabelle 2); Scheltens_periventrikulär, periventrikuläre WML nach Scheltens-Skala: einzelne Beurteilung von Frontalen Kappen/Okzipitalen Kappen/Banden mit jeweils 0 (keine) bis 2 (große konfluierende Läsion) möglichen Punkten (insgesamt 6 mögliche Punkte, siehe Tabelle 2); Scheltens_Tiefe Weiße Substanz, WML der Tiefen Weißen Substanz nach Scheltens-Skala: einzelne Beurteilung Frontal/Parietal/Okzipital/Temporal mit jeweils 0 (keine Läsion) bis 6 (konfluierende Läsion) möglichen Punkten (insgesamt 24 mögliche Punkte, siehe Tabelle 2).

Wie bereits beschrieben, wurden die Ergebnisse der Fazekas- bzw. Scheltens-Skala jeweils nach vorhandenen bzw. nicht vorhandenen WML in WML+ und WML- zugeordnet. Mit Fokus auf die jeweilige WML+-Gruppe, sind in Tabelle 5 alle Gruppenkonstellationen dargestellt.

Tabelle 5: Darstellung aller untersuchten Gruppenkonstellationen. Einteilung nach vorhanden bzw. nicht vorhandenen WML der gesamten Stichprobe und PP+/PP-

Gruppe	Gesamt	PP+	PP-
Fazekas_WML+	104	56	48
Fazekas_WML-	30	11	19
Scheltens_periventrikulär_WML +	130	66	64
Scheltens_periventrikulär_WML -	4	1	3
Scheltens_Tiefe Weiße Substanz_WML+	122	60	62
Scheltens_Tiefe Weiße Substanz_WML -	12	7	5
Scheltens_Basalganglien_WML +	57	32	25
Scheltens_Basalganglien_WML -	77	35	42
Scheltens_infratentoriell_WML+	51	29	22
Scheltens_infratentoriell_WML-	83	38	45

Anmerkung. Es wurden Daten für alle unterschiedlichen Gruppenkonstellationen (jeweils PP+/PP- mit den Auswertungsskalen nach Fazekas und Scheltens) erhoben, jedoch fokussiert sich die Auswertung dieser Arbeit auf die grün markierte Gruppe (mit höherem/geringerem prodromalen Parkinsonrisiko und vorhandenen WML in der jeweiligen Auswertungsskala nach Fazekas und Scheltens).

Fazekas, WML nach Fazekas-Skala (siehe Tabelle 1); PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko; PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko; Scheltens_Basalganglien, WML der Basalganglien nach Scheltens-Skala (siehe Tabelle 2), Scheltens_infratentoriell, infratentorielle WML nach Scheltens-Skala (siehe Tabelle 2); Scheltens_periventrikulär, periventrikuläre WML nach Scheltens-Skala (siehe Tabelle 2); Scheltens_Tiefe Weiße Substanz, WML der Tiefen Weißen Substanz nach Scheltens-Skala (siehe Tabelle 2); WML+, WML vorhanden in der jeweiligen Skala; WML-, WML nicht vorhanden in der jeweiligen Skala.

Ersichtlich ist hier, dass die Gruppengrößen für WML+ und WML- in beiden PP-Gruppen zum Teil sehr heterogen ausfallen. In der Fazekas-Skala, sowie in der periventrikulären Scheltens- und Tiefe Weiße Substanz-Scheltens-Skala ist die Anzahl an Probanden mit nicht nachweisbaren WML im Vergleich zu jenen mit erhöhter Anzahl gering. Dies wird in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

Außerdem mag die geringere Anzahl an vorhanden WML in der Fazekas-Skala im beispielhaften Vergleich mit der periventrikulären Scheltens-Skala widersprüchlich erscheinen. Dies lässt sich jedoch durch eine unterschiedliche Skalierung erklären. Während bei der visuellen Beurteilung mit Hilfe der Fazekas-Skala bis zu drei vorhandene Läsionen noch bis Grad 0 bewertet werden bzw. mehrere Läsionen zusammengefasst werden, werden in der Scheltens-Skala alle Läsionen einzeln gezählt.

3.2. Longitudinale Analyse - GEE-Model

3.2.1 Haupteffekte

In den Modellen zeigten sich zahlreiche signifikante Haupteffekte sowohl für die primären Faktoren *WML* und *Zeit*, als auch für die Kovariate *Alter*. Im Folgenden sind diese Effekte zur kurzen Übersicht zusammengefasst.

PP+: Hinsichtlich des Vorhandenseins von *WML* ergaben sich bei PP+ ausschließlich für die periventrikuläre Scheltens-Skala signifikante Haupteffekte auf den MDS-UPDRS III ($p < .001$), den CERAD ($p < .001$) und die Gehgeschwindigkeit unter normalen ST-Bedingungen ($p < .001$). Der primäre Faktor *Zeit* zeigte vor allem in der periventrikulären Scheltens-Skala signifikante Einflüsse auf alle neun Parameter (p jeweils $< .001$). In der Fazekas-Skala und in der Scheltens-Tiefe Weiße Substanz-Skala war der Einfluss des Faktors *Zeit* signifikant für den MMST (Fazekas $p = .004$; Scheltens-Tiefe Weiße Substanz $p < .001$) und den CERAD plus (Fazekas $p = .002$; Scheltens-Tiefe Weiße Substanz $p < .001$).

Für die Kovariate *Alter* ergaben sich über alle WML-Skalen signifikante Haupteffekte auf die 20-Meter-Gehstrecke in schneller Gehgeschwindigkeit, sowohl unter schneller ST-Bedingung ($p < .001$), als auch unter motor-motor (p jeweils $< .001$) und kognitiv-motor DT-Bedingung (Fazekas $p < .001$; Scheltens periventrikulär $p = .002$; Scheltens-Tiefe Weiße Substanz $p < .001$; Scheltens-Basalganglien $p < .001$; Scheltens infratentoriell $p = .002$).

Für die Kovariaten *Bildung* und *Geschlecht* zeigten sich bei PP+ keine signifikanten Effekte.

PP-: Bei PP- zeigten sich hinsichtlich des Vorhandenseins von *WML* in der Fazekas-Skala signifikante Haupteffekte auf den CERAD plus ($p = .003$). Auch in der periventrikulären Scheltens-Skala waren die Haupteffekte auf den TMT B-A ($p = .004$) und den CERAD plus

($p < .001$), und darüber hinaus unter schneller ST-Bedingung ($p < .001$) signifikant. Weitere signifikante Haupteffekte bezüglich des Vorhandenseins von WML zeigten sich außerdem in der Scheltens-Tiefe Weiße Substanz-Skala unter schneller ST-Bedingung ($p = .005$).

Der primäre Faktor *Zeit* zeigte in der periventrikulären Scheltens-Skala einen signifikanten Einfluss auf den Parameter TUG ($p < .001$), unter schneller ST- ($p < .001$) und unter motor-motor DT-Bedingung ($p = .005$). Auch hinsichtlich vorhandener WML auf der Scheltens-Tiefe Weiße Substanz-Skala ergab sich unter schneller ST-Bedingung ($p = .002$) ein signifikanter Haupteffekt des Faktors *Zeit*.

Bei PP- zeigten sich bei allen drei Kovariaten *Alter*, *Geschlecht* und *Bildung* keine signifikanten Effekte.

3.2.2 Interaktionseffekte:

Zur Beantwortung der Fragestellung, ob eine erhöhte Anzahl an WML einen Einfluss auf die Verschlechterung von motorischen und kognitiven Parametern haben kann, ist vor allem die Betrachtung der Interaktionseffekte von WML und Zeit ausschlaggebend. In den folgenden Tabellen und Graphiken sind diese für die neun Parameter über alle fünf WML-Skalen aufgeführt.

3.2.2.1 Fazekas-Skala

Tabelle 6: *Interaktionseffekte WML*Zeit auf potentielle Progressionsparameter in PP+ und PP-*

Interaktion: WML+ und Zeit	Parameter	PP +			PP-		
		p- Wert	B	SEM	p- Wert	B	SEM
Fazekas	MDS-UPDRS III	.015	.219	.09	.602	.04	.08
	TMT B-A	.885	.177	1.231	.313	-1.00	1.0
	MMST	.089	.07	.041	.387	-.04	.046
	CERAD plus	.009	.73	.278	.43	.272	.34

TUG	.749	-.073	.229	.077	.117	.067
ST schnell	.19	-.03	.023	.741	.005	.015
ST normal	.045	-.27	.014	.503	-.006	.009
DT motor-motor	.064	-.037	.02	.988	.00	.015
DT kognitiv-motor	.313	-.023	.023	.66	-.007	.017

Anmerkung. B, Regressionskoeffizient B; CERAD plus, Consortium to Establish a Registry on Alzheimer's Disease plus-Test; Fazekas, vorhandene WML nach Fazekas-Skala; DT kognitiv-motor, schnelle Gehgeschwindigkeit unter kognitiv-motor Dual Task-Bedingung; DT motor-motor; schnelle Gehgeschwindigkeit unter motor-motor Dual Task-Bedingung; Interaktion: WML+ und Zeit, Interaktionseffekte zwischen vorhandenen WML und der Zeit, MDS-UPDRS III, Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 3; MMST, Mini Mental Status Test; p-Wert, Signifikanzwert, **p**, Signifikanz bei $\leq .05$; PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko; PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko; SEM, Standardmessfehler; ST normal, normale Gehgeschwindigkeit unter Single Task-Bedingung; ST schnell, schnelle Gehgeschwindigkeit unter Single Task-Bedingung; TMT B-A, Trail Making Test Teil B minus Teil A; TUG, Timed Up and Go Test.

Bei PP+ zeigten sich signifikante Interaktionen bei vorhandenen WML in der Fazekas-Skala sowohl bei kognitiven, als auch bei motorischen Parametern über die Zeit. Dieser Effekt bildete sich beim MDS-UPDRS III ($p=.015$), dem CERAD plus ($p=.009$) und beim Gehen unter normaler ST-Bedingung ($p=.045$) ab. Bei PP- hingegen zeigten sich keine signifikanten Interaktionseffekte.

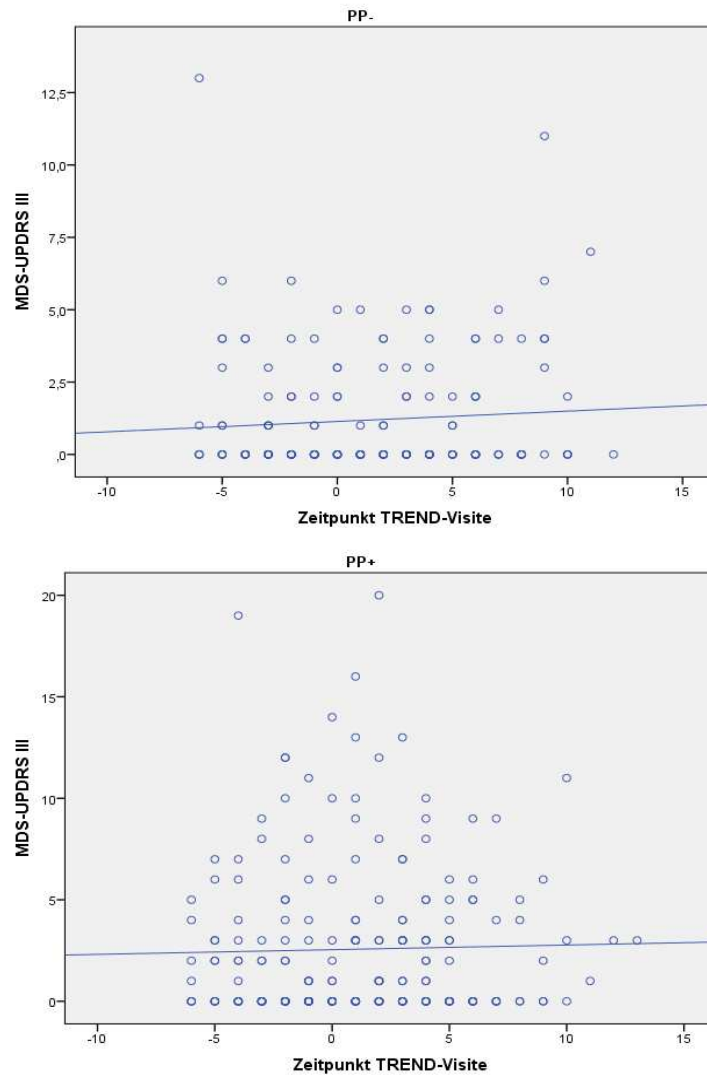


Abbildung 4. Motorische Symptome über die Zeit bei global vorhandenen WML.

Dargestellt sind die Gesamtwerte im MDS-UPDRS III (Ordinate) der Personen mit global vorhandenen WML nach Fazekas (blaue Kreise) im Zusammenhang (einfache Regressionsgrade, blaue Linie) mit dem Visitenzeitpunkt abhängig vom MRT (in Jahren, Abszisse) für beide PP-Gruppen. Bei PP- zeigte sich keine signifikante Verschlechterung des MDS-UPDRS III über die Zeit. Bei PP+ wurde ein Anstieg der Ergebnisse - insgesamt eine signifikante Verschlechterung - sichtbar. MDS-UPDRS III, Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 3; PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko, PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko.

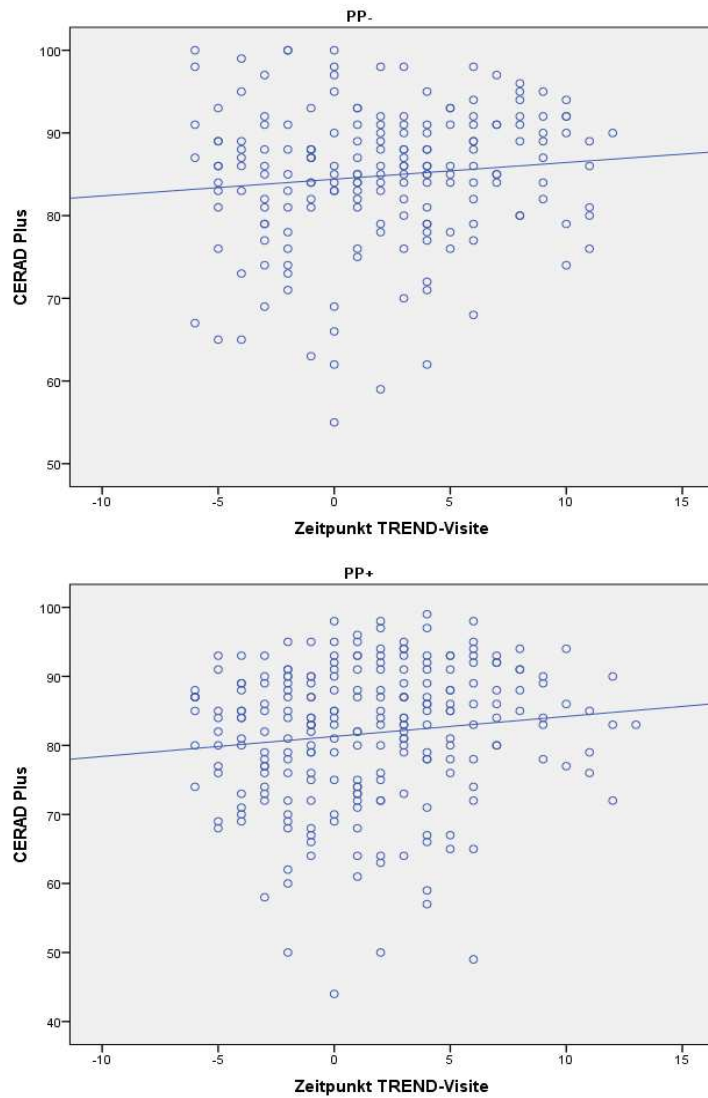


Abbildung 5: Kognitive Leistung über die Zeit bei global vorhandenen WML.

Dargestellt sind die Gesamtwerte im CERAD plus (Ordinate) der Personen mit global vorhandenen WML nach Fazekas (blaue Kreise) im Zusammenhang (einfache Regressionsgrade, blaue Linie) mit dem Visitenzeitpunkt abhängig vom MRT (in Jahren, Abszisse) für beide PP-Gruppen. Bei PP- zeigte sich keine signifikante Verschlechterung oder Verbesserung des CERAD plus über die Zeit. Bei PP+ wurde ein Anstieg der Ergebnisse - insgesamt eine signifikante Verbesserung - sichtbar. CERAD plus, Consortium to Establish a Registry on Alzheimer's Disease plus-Test; PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko, PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko.

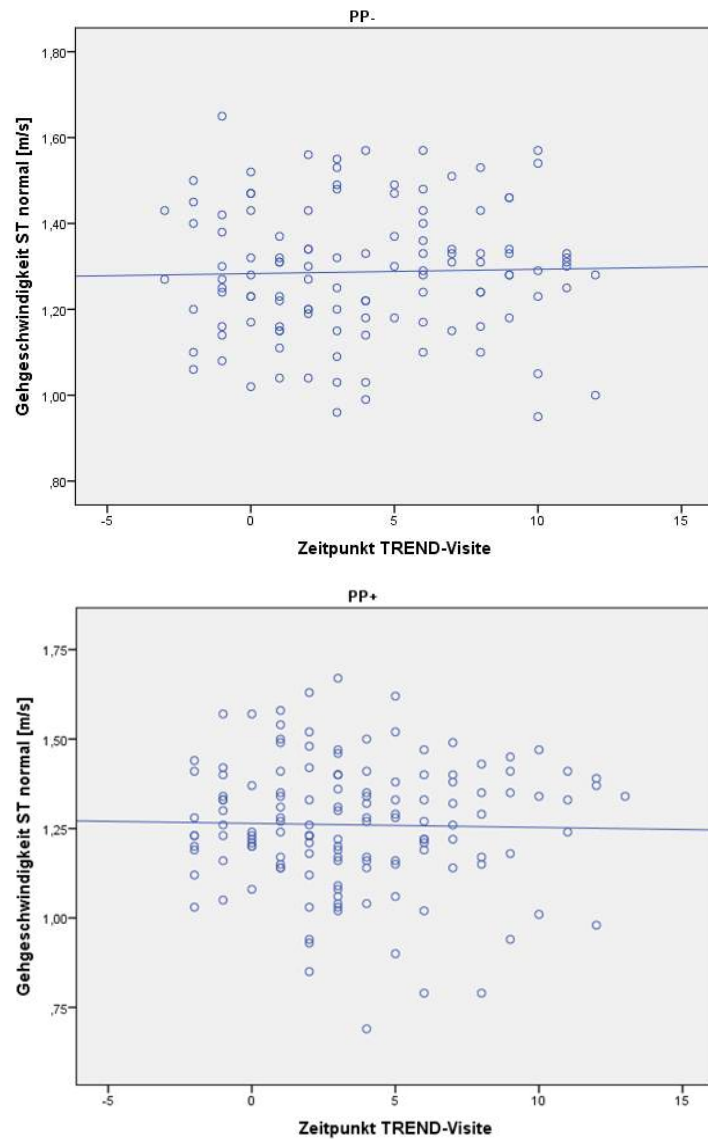


Abbildung 6: Motorische Symptome über die Zeit bei global vorhandenen WML.

Dargestellt ist die normale Gehgeschwindigkeit unter Single Task-Bedingung (Ordinate) der Personen mit global vorhandenen WML nach Fazekas (blaue Kreise) im Zusammenhang (einfache Regressionsgrade, blaue Linie) mit dem Visitenzeitpunkt abhängig vom MRT (in Jahren, Abszisse) für beide PP-Gruppen. Bei PP- zeigte sich keine signifikante Verlangsamung der normalen Gehgeschwindigkeit unter ST-Bedingung über die Zeit. Bei PP+ wurde eine Verlangsamung - insgesamt eine signifikante Verschlechterung - sichtbar. Gehgeschwindigkeit ST normal, normale Gehgeschwindigkeit unter Single Task-Bedingung in m/s; PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko, PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko.

3.2.2.2 Periventriculäre Scheltens-Skala

Tabelle 7: Interaktionseffekte WML*Zeit auf potentielle Progressionsparameter in PP+ und PP-

Interaktion: WML+ und Zeit	Parameter	PP +			PP-		
		p- Wert	B	SEM	p- Wert	B	SEM
Scheltens_ periventriculär	MDS-UPDRS III	<.001*	.08	.063	.896	-.022	.166
	TMT B-A	.517	.492	.758	.244	.125	.965
	MMST	<.001*	.253	.025	.087	.125	.034
	CERAD plus	.206	-.265	.209	.831	.054	.252
	TUG	.443	-.09	.117	<.001*	-.248	.064
	ST schnell	<.001*	.066	.01	<.001*	.005	.009
	ST normal	.3	-.008	.008	.123	.012	.007
	DT motor- motor	<.001*	.067	.011	.012	.029	.012
	DT kognitiv- motor	.451	.007	.01	.018	.048	.02

Anmerkung. B, Regressionskoeffizient B; CERAD plus, Consortium to Establish a Registry on Alzheimer's Disease plus-Test; DT kognitiv-motor, schnelle Gehgeschwindigkeit unter kognitiv-motor Dual Task-Bedingung; DT motor-motor; schnelle Gehgeschwindigkeit unter motor-motor Dual Task-Bedingung; ST normal, normale Gehgeschwindigkeit unter Single Task-Bedingung; ST schnell, schnelle Gehgeschwindigkeit unter Single Task-Bedingung; Interaktion: WML+ und Zeit, Interaktionseffekte zwischen vorhandenen WML und der Zeit, MDS-UPDRS III, Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 3; MMST, Mini Mental Status Test; p-Wert, Signifikanzwert, **p**, Signifikanz bei $\leq .05$, **p***, Signifikanz bei $\leq .005$ (Signifikanzwert korrigiert nach Bonferroni); PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko; PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko; Scheltens_periventriculär, vorhandene periventriculäre WML nach Scheltens-Skala; SEM, Standardmessfehler; TMT B-A, Trail Making Test Teil B minus Teil A; TUG, Timed Up and Go Test.

Auch die Scheltens-Skala in der periventriculären WML-Lokalisation zeigte einige signifikante Interaktionseffekte mit motorischen und kognitiven Parametern über die Zeit. Bei PP+ zeigten sich signifikante Einflüsse beim MDS-UPDRS III, beim MMST, mit schneller Gehgeschwindigkeit unter ST- und unter motor-motor DT-Bedingung (jeweils $p < .001$). Bei PP- lagen Interaktionen sowohl unter motor-motor ($p = .012$), als auch unter kognitiv-motor Bedingung ($p = .018$) vor. Außerdem war in dieser Subkohorte die Interaktion mit dem TUG-Test und der Gehgeschwindigkeit unter schneller ST-Bedingung signifikant (jeweils $p < .001$).

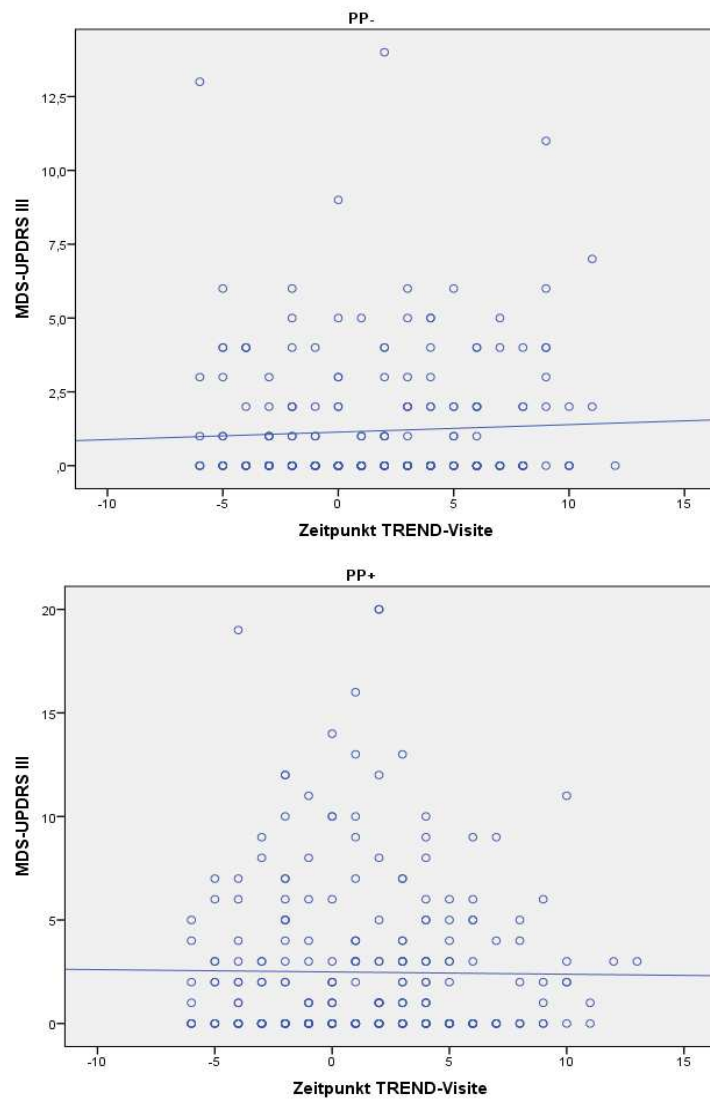


Abbildung 7. Motorische Symptome über die Zeit bei periventriculär vorhandenen WML.

Dargestellt sind die Gesamtwerte im MDS-UPDRS III (Ordinate) der Personen mit periventriculär vorhandenen WML nach Scheltens (blaue Kreise) im Zusammenhang (einfache Regressionsgrade, blaue Linie) mit dem Visitenzeitpunkt abhängig vom MRT (in Jahren, Abszisse) für beide PP-Gruppen.

Bei PP- zeigte sich keine signifikante Verschlechterung des MDS-UPDRS III über die Zeit. Bei PP+ wurde ein Anstieg der Ergebnisse - insgesamt eine signifikante Verschlechterung - sichtbar. MDS-UPDRS III, Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 3; PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko, PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko.

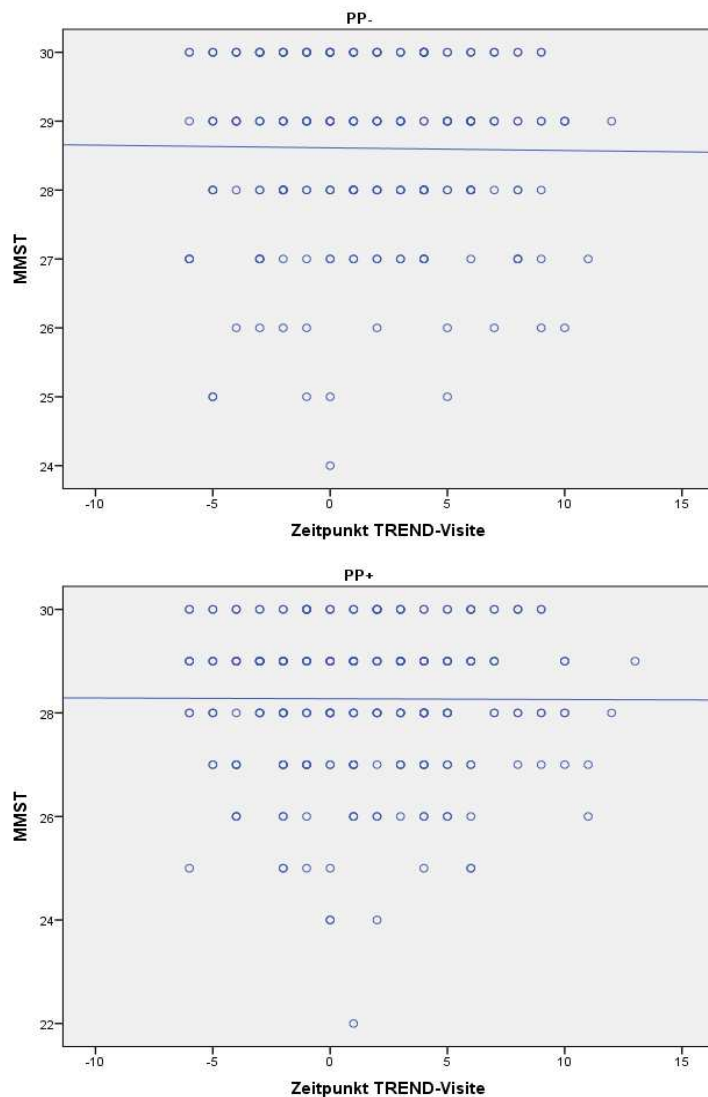


Abbildung 8: Kognitive Leistung über die Zeit bei periventrikulär vorhandenen WML. Dargestellt sind die Gesamtwerte im MMST (Ordinate) der Personen mit periventrikulär vorhanden WML nach Scheltens (blaue Kreise) im Zusammenhang (einfache Regressionsgrade, blaue Linie) mit dem Visitenzeitpunkt abhängig vom MRT (in Jahren, Abszisse) für beide PP-Gruppen. Bei PP- zeigte sich keine signifikante Verschlechterung oder Verbesserung des MMST über die Zeit. Bei PP+ wurde ein Anstieg der Ergebnisse - insgesamt eine signifikante Verbesserung- sichtbar. MMST, Mini Mental Status Test; PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko, PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko.

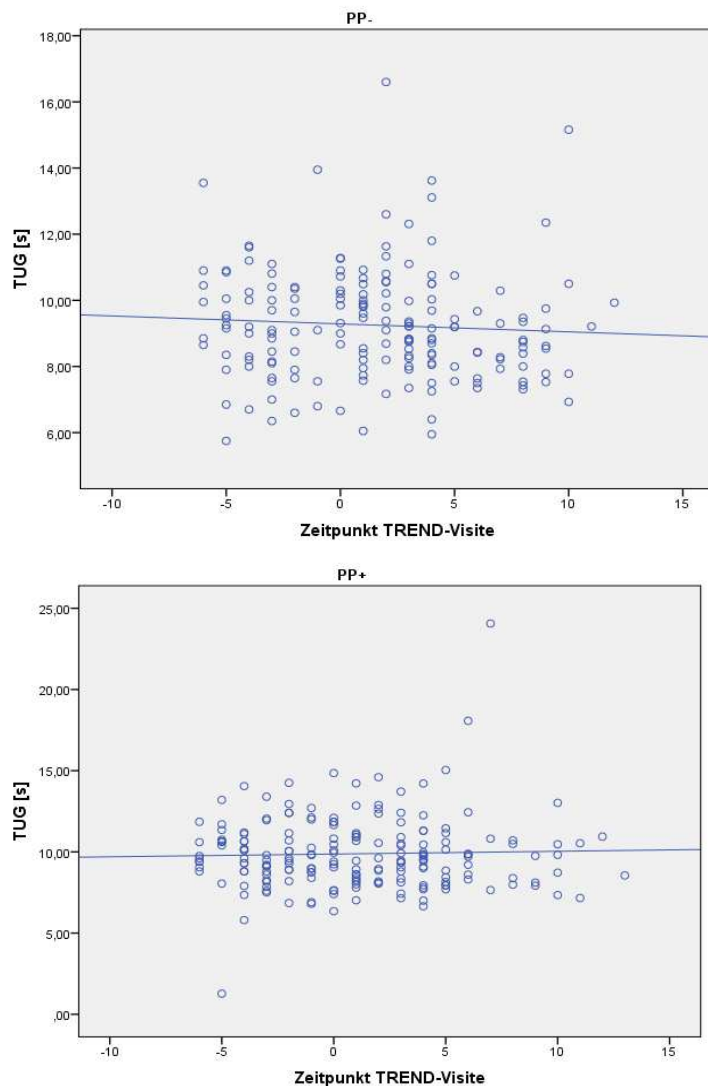


Abbildung 9. Motorische Symptome über die Zeit bei periventrikulär vorhandenen WML.

Dargestellt sind die Gesamtwerte im TUG (Ordinate) der Personen mit periventrikulär vorhandenen WML nach Scheltens (blaue Kreise) im Zusammenhang (einfache Regressionsgrade, blaue Linie) mit dem Visitenzeitpunkt abhängig vom MRT (in Jahren, Abszisse) für beide PP-Gruppen. Bei PP- zeigte sich eine Beschleunigung - insgesamt eine signifikante Verbesserung im TUG über der Zeit. Bei PP+ wurde keine signifikante Verlangsamung oder Beschleunigung sichtbar. PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko, PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko; TUG, Timed Up and Go Test 3 Meter in Sekunden.

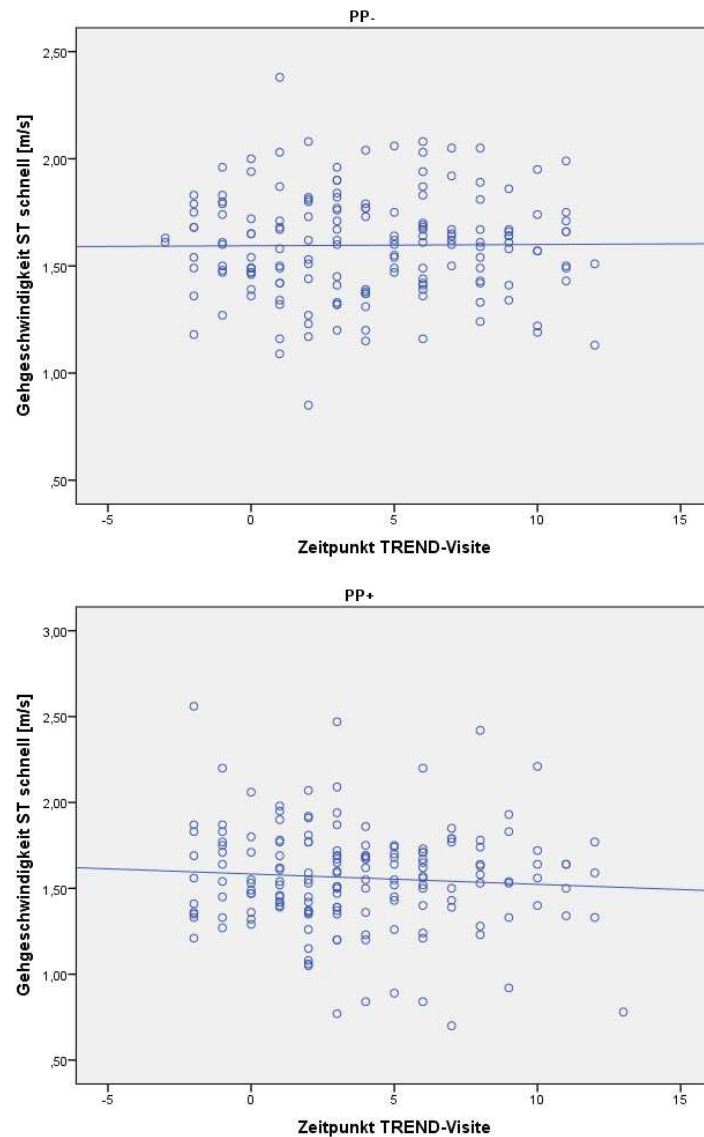


Abbildung 10: Motorische Symptome über die Zeit bei periventrikulär vorhandenen WML.

Dargestellt ist die schnelle Gehgeschwindigkeit unter Single Task-Bedingung (Ordinate) der Personen mit periventrikulär vorhandenen WML nach Scheltens (blaue Kreise) im Zusammenhang (einfache Regressionsgrade, blaue Linie) mit dem Visitenzeitpunkt abhängig vom MRT (in Jahren, Abszisse) für beide PP-Gruppen. Bei PP- zeigte sich eine Beschleunigung der Gehgeschwindigkeit unter ST-Bedingung - insgesamt eine signifikante Verbesserung der Ergebnisse über der Zeit. Bei PP+ wurde ebenfalls eine signifikante Verbesserung sichtbar. Gehgeschwindigkeit ST schnell, schnelle Gehgeschwindigkeit unter Single Task-Bedingung in m/s; PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko, PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko.

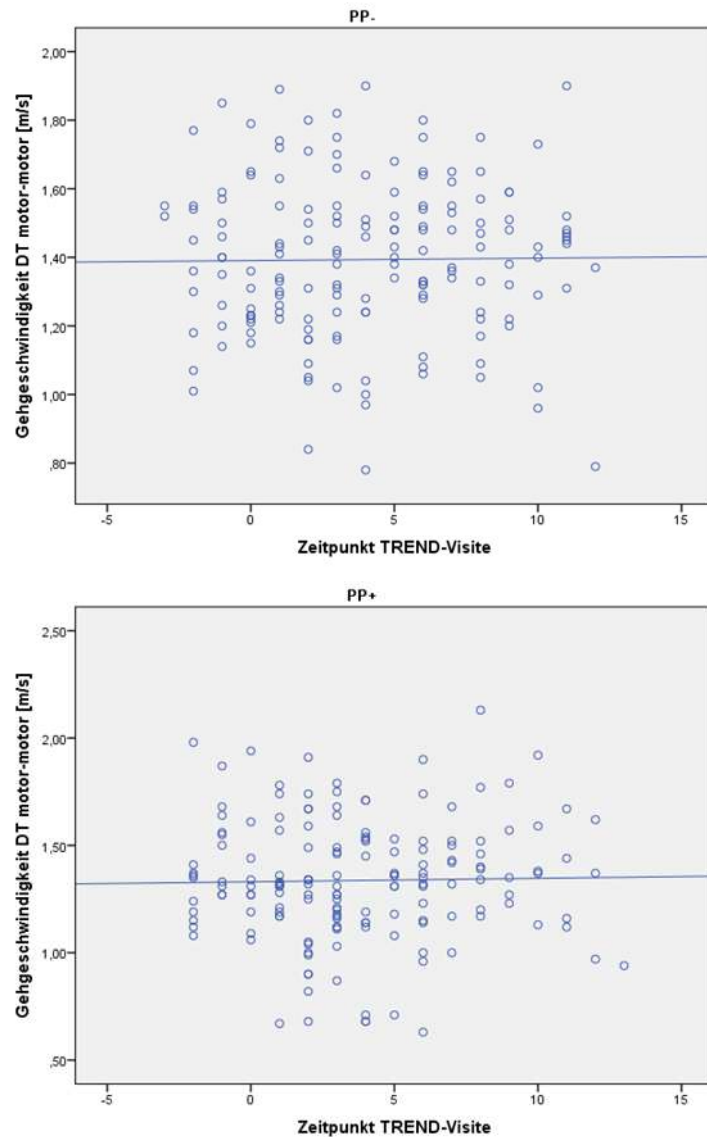


Abbildung 11: Motorische Symptome über die Zeit bei periventrikulär vorhandenen WML.

Dargestellt ist die schnelle Gehgeschwindigkeit unter motor-motor Dual Task-Bedingung (Ordinate) der Personen mit periventrikulär vorhandenen WML nach Scheltens (blaue Kreise) im Zusammenhang (einfache Regressionsgrade, blaue Linie) mit dem Visitenzeitpunkt abhängig vom MRT (in Jahren, Abszisse) für beide PP-Gruppen. Bei PP- zeigte sich eine Beschleunigung der Gehgeschwindigkeit unter motor-motor DT-Bedingung - insgesamt eine signifikante Verbesserung der Ergebnisse über der Zeit. Bei PP+ wurde ebenfalls eine signifikante Verbesserung sichtbar. Gehgeschwindigkeit DT motor-motor, schnelle Gehgeschwindigkeit unter motor-motor Dual Task-Bedingung in m/s; PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko, PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko.

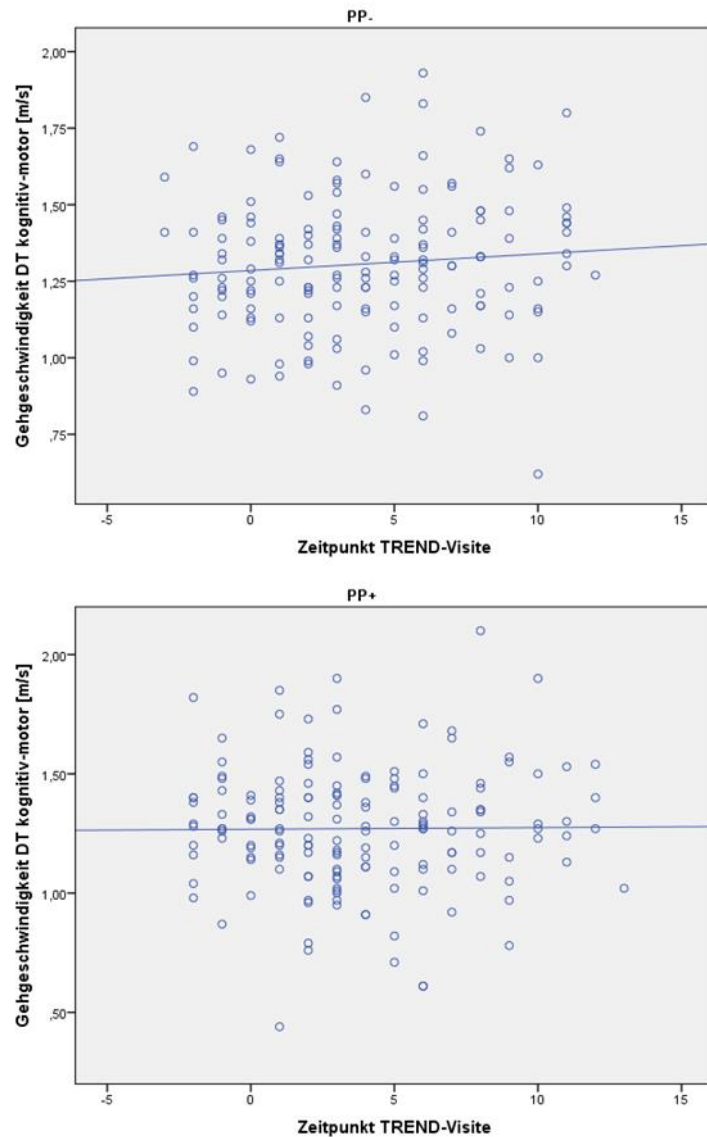


Abbildung 12: Motorische Symptome über die Zeit bei periventrikulär vorhandenen WML.

Dargestellt ist die schnelle Gehgeschwindigkeit unter kognitiv-motor Dual Task-Bedingung (Ordinate) der Personen mit periventrikulär vorhandenen WML nach Scheltens (blaue Kreise) im Zusammenhang (einfache Regressionsgrade, blaue Linie) mit dem Visitenzeitpunkt abhängig vom MRT (in Jahren, Abszisse) für beide PP-Gruppen. Bei PP- zeigte sich eine Beschleunigung der Gehgeschwindigkeit unter kognitiv-motor DT-Bedingung - insgesamt eine signifikante Verbesserung der Ergebnisse über der Zeit. Bei PP+ wurde keine signifikante Beschleunigung oder Verlangsamung sichtbar. Gehgeschwindigkeit DT kognitiv-motor, schnelle Gehgeschwindigkeit unter kognitiv-motor Dual Task-Bedingung in m/s; PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko, PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko.

3.2.2.3 Scheltens-Skala der Tiefen Weißen Substanz

Tabelle 8: *Interaktionseffekte WML*Zeit auf potentielle Progressionsparameter in PP+ und PP-*

Interaktion:	Parameter	PP +			PP-		
		p- Wert	B	SEM	p- Wert	B	SEM
WML+ und Zeit							
Scheltens_Tiefe	MDS-UPDRS III	<.001*	1.08	.098	.923	-.017	.172
Weißer Substanz							
	TMT B-A	.517	-.492	1.315	.825	.346	1.562
	MMST	<.001*	.253	.04	.521	-.029	.045
	CERAD plus	.206	-.265	.276	.132	.452	.23
	TUG	.443	-.09	.106	.616	.042	.085
	ST schnell	<.001*	.066	.014	.003*	.039	.013
	ST normal	.3	-.008	.012	.203	.01	.008
	DT motor- motor	<.001*	.067	.016	.706	.004	.01
	DT kognitiv- motor	.451	.007	.013	.758	.007	.024

Anmerkung. B, Regressionskoeffizient B; CERAD plus, Consortium to Establish a Registry on Alzheimer's Disease plus-Test; DT kognitiv-motor, schnelle Gehgeschwindigkeit unter kognitiv-motor Dual Task-Bedingung; DT motor-motor; schnelle Gehgeschwindigkeit unter motor-motor Dual Task-Bedingung; Interaktion: WML+ und Zeit, Interaktionseffekte zwischen vorhandenen WML und der Zeit, MDS-UPDRS III, Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 3; MMST, Mini Mental Status Test; p-Wert, Signifikanzwert, **p**, Signifikanz bei $\leq .05$, **p***, Signifikanz bei $\leq .005$ (Signifikanzwert korrigiert nach Bonferroni); PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko; PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko; Scheltens_Tiefe Weiße Substanz, vorhandene WML in der Tiefen Weißen Substanz nach Scheltens-Skala; SEM, Standardmessfehler; ST normal, normale Gehgeschwindigkeit unter Single Task-Bedingung; ST schnell, schnelle Gehgeschwindigkeit unter Single Task-Bedingung; TMT B-A, Trail Making Test Teil B minus Teil A; TUG, Timed Up and Go Test.

Bei vorhandenen WML in der Tiefen Weißen Substanz der Scheltens-Skala bildeten sich ebenfalls signifikante Interaktionseffekte in beiden Subkohorten über die Zeit ab. Bei PP+ bestand eine signifikante Assoziation mit dem MDS-UPDRS III, dem MMST, Gehen unter schneller ST- und unter motor-motor DT-Bedingung (jeweils $p < .001$). Auch bei PP- zeigte sich eine signifikante Interaktion unter schneller ST-Bedingung ($p = .003$).

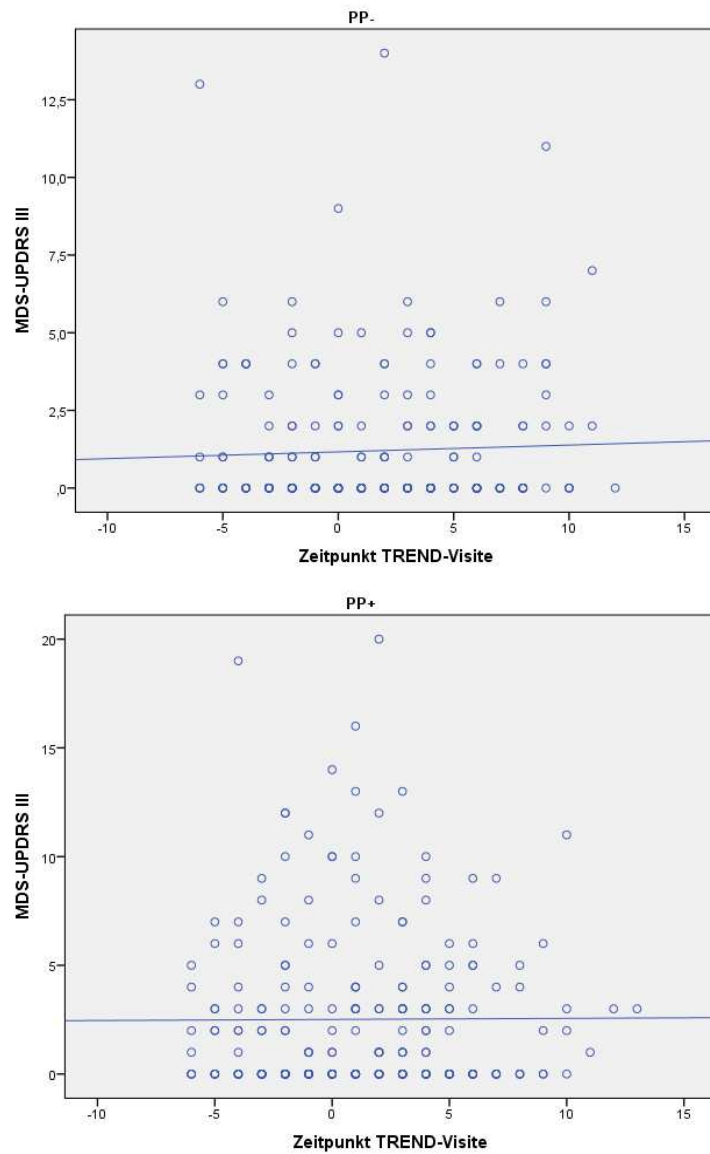


Abbildung 13. Motorische Symptome über die Zeit bei in der Tiefen Weißen Substanz vorhandenen WML. Dargestellt sind die Gesamtwerte im MDS-UPDRS III (Ordinate) der Personen mit in der Tiefen Weißen Substanz vorhandenen WML nach Scheltens (blaue Kreise) im Zusammenhang (einfache Regressionsgrade, blaue Linie) mit dem Visitenzeitpunkt abhängig vom MRT (in Jahren, Abszisse) für beide PP-Gruppen. Bei PP- zeigte sich keine signifikante Verschlechterung im MDS-UPDRS III über die Zeit. Bei PP+ wurde ein Anstieg der Ergebnisse - insgesamt eine signifikante Verschlechterung - sichtbar. MDS-UPDRS III, Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 3; PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko, PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko.

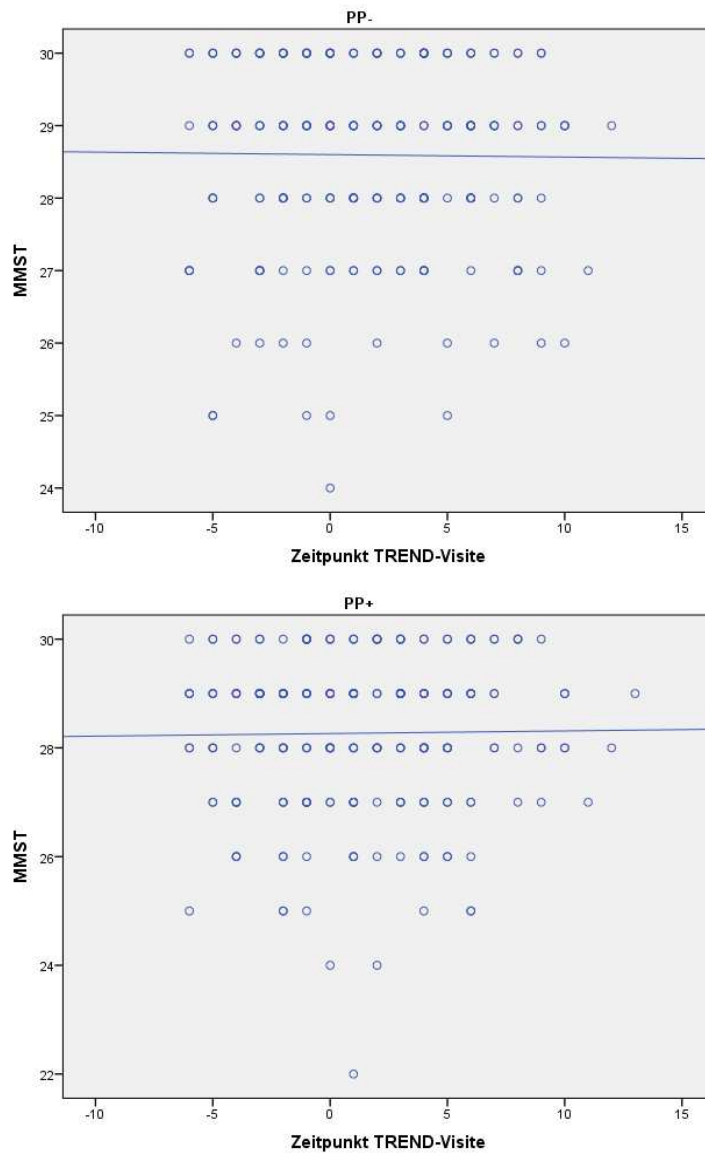


Abbildung 14: Kognitive Leistung über die Zeit bei in der Tiefen Weißen Substanz vorhandenen WML. Dargestellt sind die Gesamtwerte im MMST (Ordinate) der Personen mit in der Tiefen Weißen Substanz vorhanden WML nach Scheltens (blaue Kreise) im Zusammenhang (einfache Regressionsgrade, blaue Linie) mit dem Visitenzeitpunkt abhängig vom MRT (in Jahren, Abszisse) für beide PP-Gruppen. Bei PP- zeigte sich keine signifikante Verschlechterung oder Verbesserung des MMST über die Zeit. Bei PP+ wurde ein Anstieg der Ergebnisse - insgesamt eine signifikante Verbesserung - sichtbar. MMST, Mini Mental Status Test; PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko, PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko.

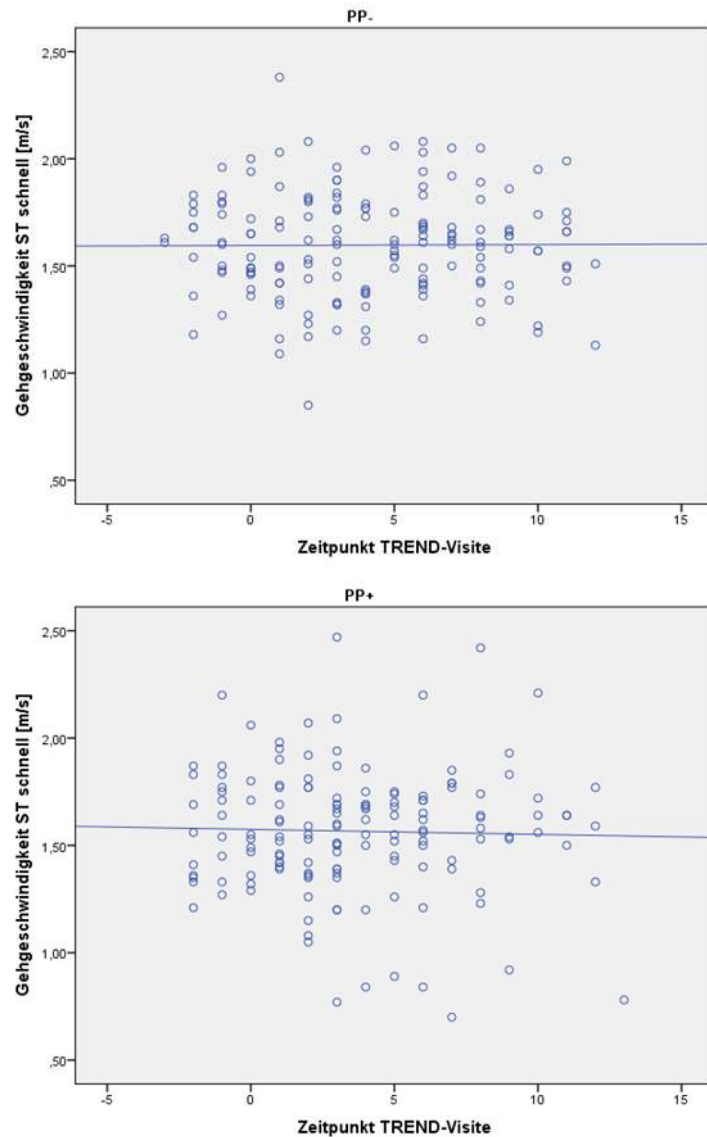


Abbildung 15: Motorische Symptome über die Zeit bei in der Tiefen Weißen Substanz vorhandenen WML. Dargestellt ist die schnelle Gehgeschwindigkeit unter Single Task-Bedingung (Ordinate) der Personen mit in der Tiefen Weißen Substanz vorhandenen WML nach Scheltens (blaue Kreise) im Zusammenhang (einfache Regressionsgrade, blaue Linie) mit dem Visitenzeitpunkt abhängig vom MRT (in Jahren, Abszisse) für beide PP-Gruppen. Bei PP- zeigte sich eine Beschleunigung der Gehgeschwindigkeit unter ST-Bedingung - insgesamt eine signifikante Verbesserung der Ergebnisse über der Zeit. Bei PP+ wurde ebenfalls eine signifikante Verbesserung sichtbar. Gehgeschwindigkeit ST schnell, schnelle Gehgeschwindigkeit unter Single Task-Bedingung in m/s; PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko, PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko.

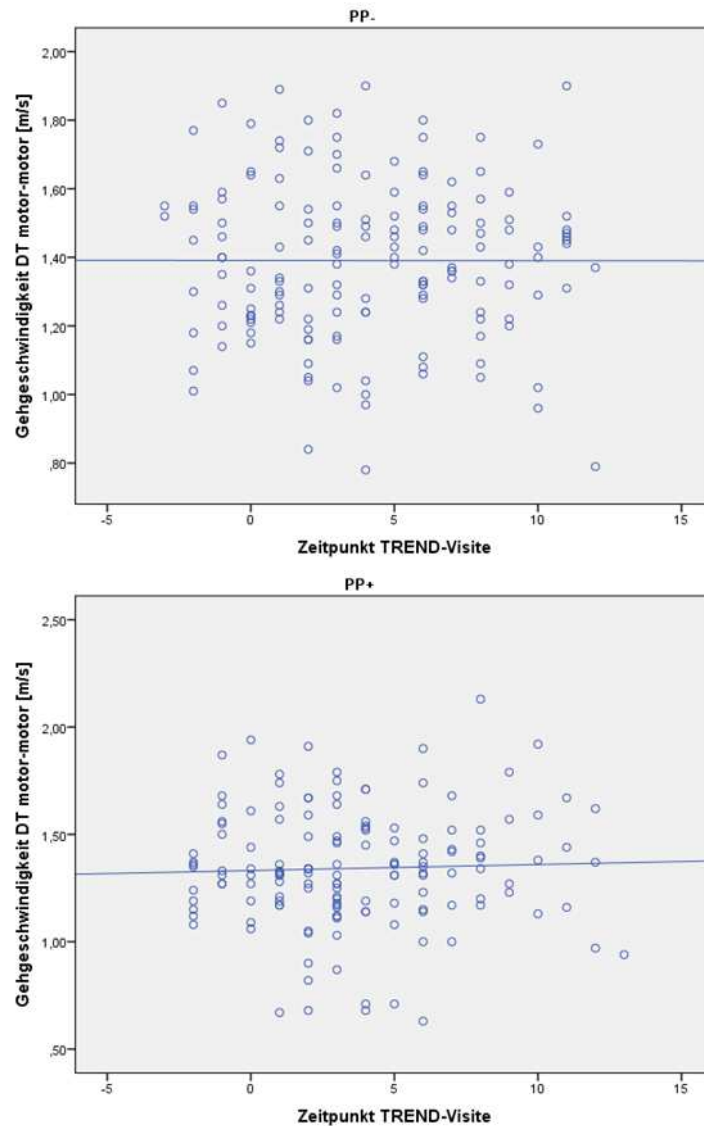


Abbildung 16: Motorische Symptome über die Zeit bei in der Tiefen Weißen Substanz vorhandenen WML. Dargestellt ist die schnelle Gehgeschwindigkeit unter motor-motor Dual Task-Bedingung (Ordinate) der Personen mit in der Tiefen Weißen Substanz vorhandenen WML nach Scheltens (blaue Kreise) im Zusammenhang (einfache Regressionsgrade, blaue Linie) mit dem Visitenzeitpunkt abhängig vom MRT (in Jahren, Abszisse) für beide PP-Gruppen. Bei PP- zeigte sich keine signifikante Beschleunigung oder Verlangsamung der Gehgeschwindigkeit unter motor-motor DT-Bedingung über der Zeit. Bei PP+ wurde eine Beschleunigung - insgesamt eine signifikante Verbesserung - sichtbar. Gehgeschwindigkeit DT motor-motor, schnelle Gehgeschwindigkeit unter motor-motor Dual Task Bedingung in m/s; PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko, PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko.

3.2.2.4 Scheltens-Skala für Basalganglien

Tabelle 9: *Interaktionseffekte WML*Zeit auf potentielle Progressionsparameter in PP+ und PP-*

Interaktion: WML+ und Zeit	Parameter	PP +			PP-		
		p-Wert	B	SEM	p-Wert	B	SEM
Scheltens_ Basalganglien	MDS-UPDRS III	.013	.242	.097	.334	-.084	.087
	TMT B-A	.024	-2.156	.957	.255	1.225	1.076
	MMST	.05	.062	.032	.346	-.05	.053
	CERAD plus	.362	.251	.275	.176	-.457	.338
	TUG	.678	-.053	.129	.206	.083	.066
	ST schnell	.896	.002	.017	.755	.005	.015
	ST normal	.954	.001	.012	.53	.007	.012
	DT motor- motor	.899	-.002	.019	.552	-.01	.017
DT kognitiv- motor	.859	-.003	.017	.102	-.035	.021	

Anmerkung. Regressionskoeffizient B; CERAD plus, Consortium to Establish a Registry on Alzheimer's Disease plus-Test; DT kognitiv-motor, schnelle Gehgeschwindigkeit unter kognitiv-motor Dual Task-Bedingung; DT motor-motor; schnelle Gehgeschwindigkeit unter motor-motor Dual Task-Bedingung; Interaktion: WML+ und Zeit, Interaktionseffekte zwischen vorhandenen WML und der Zeit, MDS-UPDRS III, Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 3; MMST, Mini Mental Status Test; p-Wert, Signifikanzwert, **p**, Signifikanz bei $\leq .05$; PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko; PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko; Scheltens_Basalganglien, vorhandene WML in den Basalganglien nach Scheltens-Skala; SEM, Standardmessfehler; ST normal, normale Gehgeschwindigkeit unter Single Task-Bedingung; ST schnell, schnelle Gehgeschwindigkeit unter Single Task-Bedingung; TMT B-A, Trail Making Test Teil B minus Teil A; TUG, Timed Up and Go Test.

Bei PP+ manifestierten sich bei vorhanden WML in den Basalganglien der Scheltens-Skala signifikante Interaktionen bei folgenden Parametern über die Zeit: beim MDS-UPDRS III ($p=.013$), beim TMT B-A ($p=.024$) und beim MMST ($p=.05$). Im Vergleich dazu zeigte PP- keine signifikanten Interaktionen.

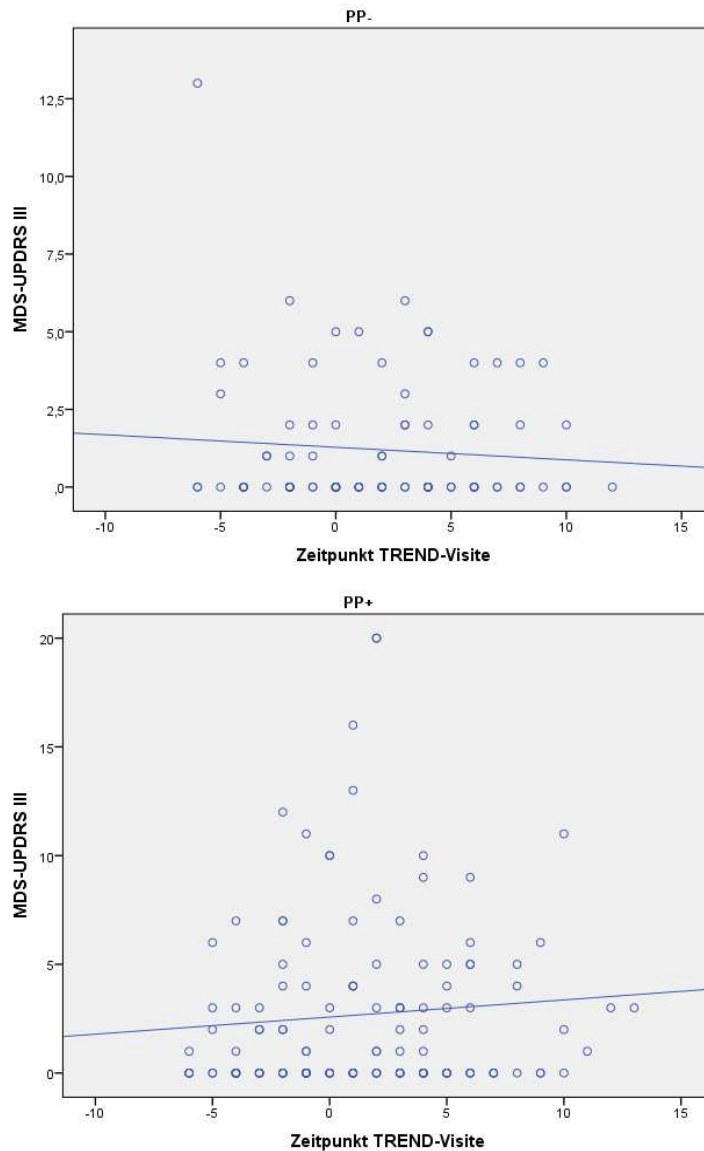


Abbildung 17: Motorische Symptome über die Zeit bei in den Basalganglien vorhandenen WML.

Dargestellt sind die Gesamtwerte im MDS-UPDRS III (Ordinate) der Personen mit in den Basalganglien vorhandenen WML nach Scheltens (blaue Kreise) im Zusammenhang (einfache Regressionsgrade, blaue Linie) mit dem Visitenzeitpunkt abhängig vom MRT (in Jahren, Abszisse) für beide PP-Gruppen. Bei PP- zeigte sich keine signifikante Verbesserung oder Verschlechterung im MDS-UPDRS III über die Zeit. Bei PP+ wurde ein Anstieg der Ergebnisse - insgesamt eine signifikante Verschlechterung - sichtbar. MDS-UPDRS III, Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 3; PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko, PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko.

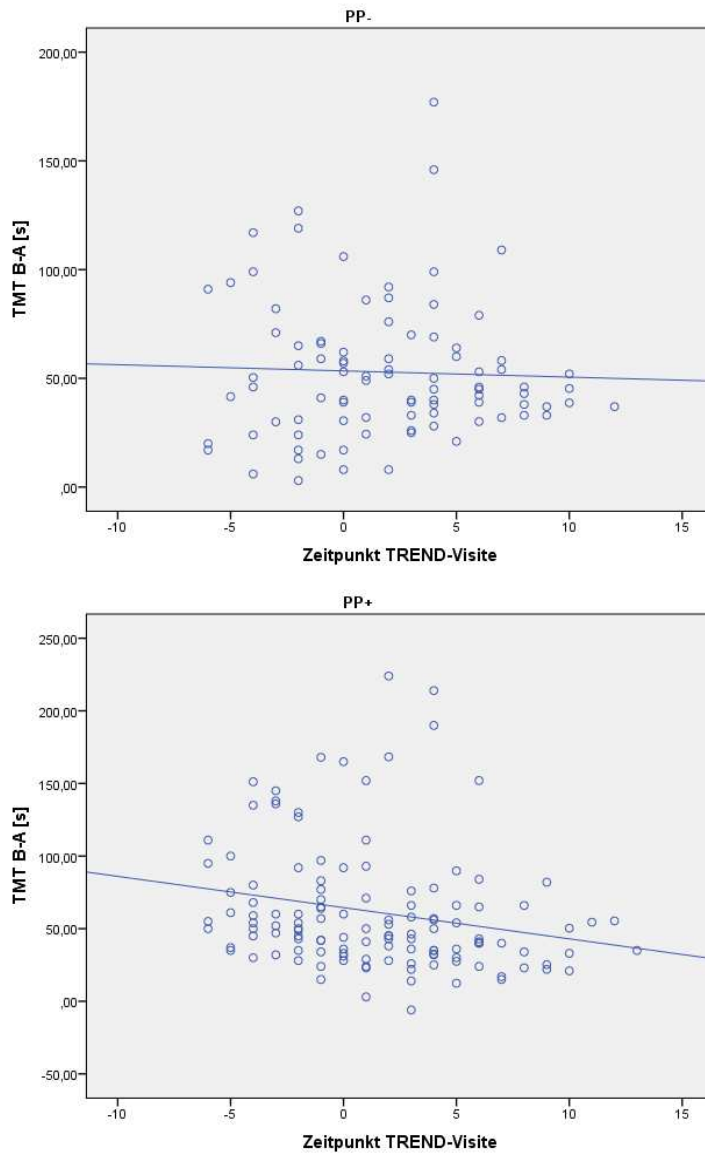


Abbildung 18: Kognitive Leistung über die Zeit bei in den Basalganglien vorhandenen WML.

Dargestellt sind die Gesamtwerte im TMT B-A (Ordinate) der Personen mit in den Basalganglien vorhanden WML nach Scheltens (blaue Kreise) im Zusammenhang (einfache Regressionsgrade, blaue Linie) mit dem Visitenzeitpunkt abhängig vom MRT (in Jahren, Abszisse) für beide PP-Gruppen. Bei PP- zeigte sich keine signifikante Verschlechterung oder Verbesserung des TMT B-A über die Zeit. Bei PP+ wurde eine Beschleunigung - insgesamt eine signifikante Verbesserung - sichtbar. TMT B-A, Trail Making Test Teil B minus Teil A in Sekunden, PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko, PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko.

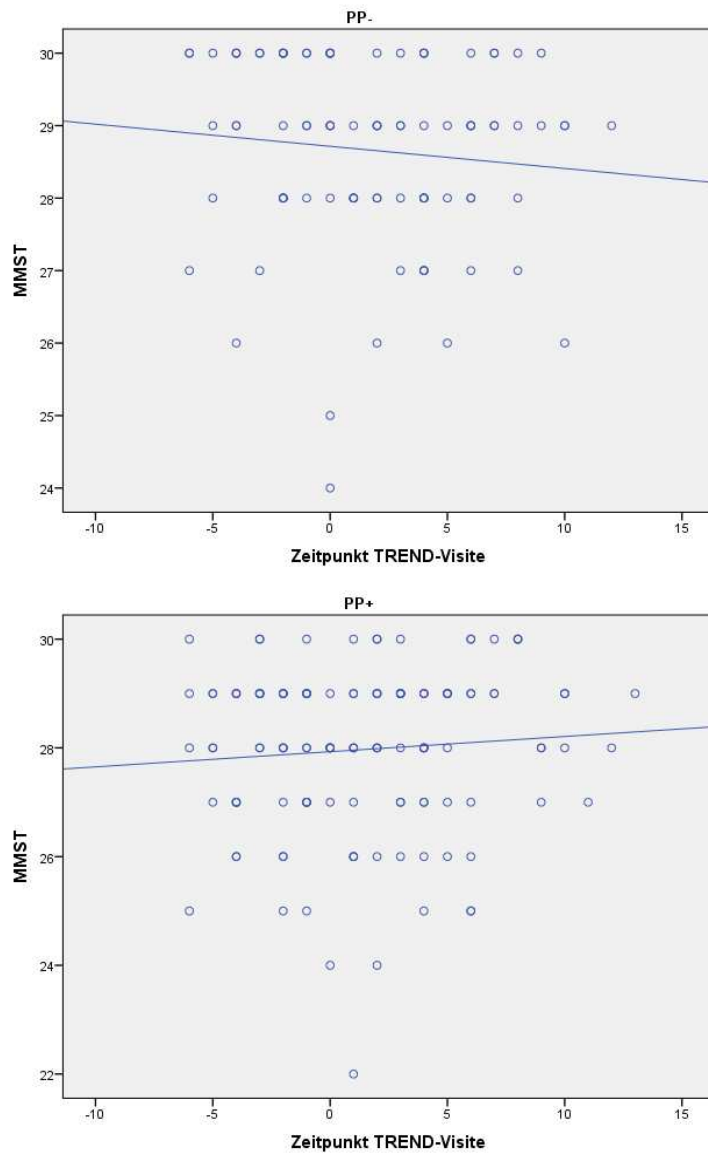


Abbildung 19: Kognitive Leistung über die Zeit bei in den Basalganglien vorhandenen WML.

Dargestellt sind die Gesamtwerte im MMST (Ordinate) der Personen mit in den Basalganglien vorhanden WML nach Scheltens (blaue Kreise) im Zusammenhang (einfache Regressionsgrade, blaue Linie) mit dem Visitenzeitpunkt abhängig vom MRT (in Jahren, Abszisse) für beide PP-Gruppen. Bei PP- zeigte sich keine signifikante Verschlechterung oder Verbesserung des MMST über die Zeit. Bei PP+ wurde ein Anstieg der Ergebnisse - insgesamt eine signifikante Verbesserung - sichtbar. MMST, Mini Mental Status Test; PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko, PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko.

3.2.2.5 Infratentorielle Scheltens-Skala

Tabelle 10: *Interaktionseffekte WML*Zeit auf potentielle Progressionsparameter in PP+ und PP-*

Interaktion: WML+ und Zeit	Parameter	PP +			PP-		
		p- Wert	B	SEM	p- Wert	B	SEM
Scheltens_ infratentoriell	MDS-UPDRS III	.428	.084	.106	.109	-.122	.076
	TMT B-A	.342	-.036	1.091	.483	-.625	.891
	MMST	.726	.013	.036	.456	.043	.058
	CERAD plus	.447	.217	.286	.232	.421	.352
	TUG	.33	.162	.167	.899	.009	.072
	ST schnell	.255	.021	.018	.519	.01	.015
	ST normal	.563	.007	.013	.702	-.004	.01
	DT motor- motor	.323	.02	.02	.528	.01	.016
	DT kognitiv- motor	.186	.023	.017	.794	-.006	.022

Anmerkung. Regressionskoeffizient B; CERAD plus, Consortium to Establish a Registry on Alzheimer's Disease plus-Test; DT kognitiv-motor, schnelle Gehgeschwindigkeit unter kognitiv-motor Dual Task-Bedingung; DT motor-motor; schnelle Gehgeschwindigkeit unter motor-motor Dual Task-Bedingung; Interaktion: WML+ und Zeit, Interaktionseffekte zwischen vorhandenen WML und der Zeit, MDS-UPDRS III, Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil 3; MMST, Mini Mental Status Test; p-Wert, Signifikanzwert; PP+, höheres prodromales Parkinsonrisiko; PP-, geringeres prodromales Parkinsonrisiko; Scheltens_infratentoriell, vorhandene infratentorielle WML nach Scheltens-Skala; SEM, Standardmessfehler; ST normal, normale Gehgeschwindigkeit unter Single Task-Bedingung; ST schnell, schnelle Gehgeschwindigkeit unter Single Task-Bedingung; TMT B-A, Trail Making Test Teil B minus Teil A; TUG, Timed Up and Go Test.

Bei infratentoriell vorhandenen WML in der Scheltens-Skala zeigten sich in keiner der beiden Subkohorten signifikante Interaktionseffekte mit motorischen, kognitiven und/oder kognitiv-motorischen Parametern über die Zeit.

4 Diskussion

Aus der Literatur ist die Assoziation zwischen WML und Verschlechterungen in den Bereichen Kognition und Motorik bei IPS-Patienten bekannt (Sartor et al., 2017; Sunwoo et al., 2014; Piccini et al., 1995). Auch die Betrachtung des Zusammenhangs zwischen erhöhter Wahrscheinlichkeit für prodromale Parkinsonphase und Verschlechterung kognitiver und motorischer Parameter ist schon wiederholt erfolgt (Pausch et al., 2016; Maetzler und Hausdorff, 2012).

Daraus abgeleitet ergab sich die Hypothese dieser Arbeit, dass eine Kombination aus beiden Faktoren, einem erhöhten prodromalen Parkinsonrisiko und dem gleichzeitigen Vorhandensein von WML, zu einer erhöhten Progression in unterschiedlichen kognitiven und motorischen Parametern über die Zeit führen kann. In dieser Kohorte von älteren Gesunden konnten erste bestätigende Hinweise für die Richtigkeit dieser Theorie gefunden werden. Darüber hinaus legen die Ergebnisse nahe, dass die Lokalisation vorhandener WML für die Veränderung von sowohl motorischen als auch kognitiven Parametern eine Rolle spielt.

Als ein zentrales Ergebnis der longitudinalen Analyse dieser Arbeit ergaben sich bei PP+ deutlich häufiger signifikante Assoziationen mit WML und der Veränderung verschiedener kognitiver und motorischer Parameter als bei PP-. Dies ist auch darum bemerkenswert, weil das Vorhandensein von WML über die verschiedenen Skalen hinweg in beiden PP-Gruppen, wie bereits erwähnt, vergleichbar war.

Der MDS-UPDRS III, welcher bei PP+ über fast alle WML-Skalen (mit Ausnahme der infratentoriellen Scheltens-Skala) eine signifikante Verschlechterung zeigte, wurde zur Detektion subtiler motorischer Defizite in der untersuchten Kohorte verwendet (Berg et al., 2015). Auf Grundlage der aus der Literatur bestätigten signifikanten Assoziation zwischen WML und IPS-spezifischen motorischen Symptomen (S. Lee et al., 2010; Piccini et al., 1995) war es naheliegend, einen ähnlichen Zusammenhang auch bei Personen mit höherem prodromalen Parkinsonrisiko anzunehmen.

Insgesamt wirken die signifikanten Haupteffekte für den MDS-UPDRS III bei PP+ augenscheinlich plausibel, da laut MDS-Forschungskriterien der motorische Parameter einen der Prodromalmarker für das IPS darstellt und damit bei schlechterem Abschneiden mit einem höherem prodromalen Parkinsonrisiko gerechnet werden kann. Darüber hinaus legen die gefundenen Interaktionseffekte bei PP+ aber auch einen möglichen Einfluss von WML auf die Verschlechterung IPS-spezifischer motorischer Symptome nahe.

Der MDS-UPDRS III hat in anderen Zusammenhängen nicht verlässlich zu einer Erkennung von Hochrisiko-Personen für das IPS beigetragen (Haaxma et al., 2008) und wurde letztlich auch nicht für die Evaluation von subtilen motorischen Auffälligkeiten in der Prodromalphase des IPS konzipiert (Maetzler und Hausdorff, 2012). Dennoch scheint er sensibel vor allem für periventrikulär und in der Tiefen Weißen Substanz gelegene WML zu sein und somit auf eine schnellere motorische Verschlechterung bei Personen mit erhöhtem prodromalen Parkinsonrisiko hinzuweisen. Obwohl das Vorhandensein und die Anzahl an WML über alle Auswertungsskalen in beiden PP-Gruppen vergleichbar waren, zeigte sich bei PP- keine Verschlechterung IPS-spezifischer motorischer Symptome. Dies lässt vermuten, dass PP- über einen weiteren protektiven Mechanismus verfügt, der eine Progression der motorischen Symptome verhindert bzw. verlangsamt.

Insgesamt ist ein komplexes Zusammenspiel der Größen prodromales Parkinsonrisiko und vorhandene WML wahrscheinlich und sollte in Zukunft noch in weiteren Studien untersucht werden.

Vorhandene WML in der periventrikulären Scheltens-Skala ergaben bei PP+ signifikante Interaktionseffekte mit IPS-spezifischen motorischen Symptomen, grundlegender kognitiver Funktion und beim Gehen unter schneller ST- und motor-motor DT-Bedingung. Bei PP- zeigten sich signifikante Interaktionseffekte im TUG und beim Gehen unter schneller ST- und unter beiden DT-Bedingungen. Bei vorhandenen WML in der Tiefen Weißen Substanz-Scheltens-Skala zeigten sich bei PP+ signifikante Interaktionen bei IPS-spezifischen motorischen Funktionen, grundlegender kognitiver Funktion und unter schneller ST- und motor-motor DT-Bedingung. Bei PP- war ebenfalls die Interaktion unter schneller ST-Bedingung signifikant.

Der MMST, bei welchem sich bei PP+ mit periventrikulär, in der Tiefen Weißen Substanz und in Basalganglien-vorhandenen WML signifikante Assoziationen ergaben, wurde zur

Abbildung der grundlegenden kognitiven Funktion ausgewählt. Entgegen unserer Hypothese zeigte sich für den MMST in den genannten Zusammenhängen eine Verbesserung der Ergebnisse. Durch die bereits bestehenden Hinweise einer Assoziation zwischen signifikant schlechterem Abschneiden im MMST und vorhandenen WML beim IPS (Beyer et al., 2006; S. Lee et al., 2010) bzw. signifikant schlechterem Testergebnis bei Probanden mit späterer IPS-Erkrankung (Pausch et al., 2016), lag auch hier nahe, eine ebenfalls mögliche Assoziation bei Probanden mit erhöhtem prodromalem Parkinsonrisiko anzunehmen. Die in dieser Arbeit auftretende Verbesserung in den Testergebnissen bei PP+ im Gegensatz zu PP- lässt einen Lerneffekt bei wiederholter Durchführung des MMST annehmen. Möglicherweise haben hier die Probanden im Laufe der durchgeführten Untersuchungen Kompensationsmechanismen entwickelt, um potenzielle Schwächen kognitiver Funktionen, die die größere Anzahl an WML und das erhöhte prodromale Parkinsonrisiko mit sich bringt, auszugleichen.

Interessanterweise zeigte sich im CERAD plus hingegen bei periventrikulär und in der Tiefen Weißen Substanz-vorhandenen WML keine signifikante Verbesserung bei PP+, obwohl der MMST sogar Teil der CERAD plus-Testbatterie ist. Lediglich bei vorhandenen WML in der Fazekas-Skala zeigte sich eine Verbesserung im Vergleich zu PP-. Daraus lässt sich hypothetisieren, dass der Lerneffekt der Testbatterie möglicherweise geringer als beim MMST war und die zusätzlich durch den CERAD plus erfassten kognitiven Funktionen, wie beispielsweise Sprache und konstruktive Praxis, weniger durch Kompensationsmechanismen beeinflusst und verbessert werden können. Der CERAD plus, welcher zur Darstellung der globalen kognitiven Funktionen beim prodromalen Parkinson einbezogen wurde (Pausch et al., 2016), hat sich damit im Zusammenhang dieser Arbeit als weniger geeigneter Parameter zur Darstellung von kognitiver Progression in der prodromalen Parkinsonphase erwiesen.

Als Parameter für einfache Mobilität (Gehen unter ST-Bedingung) wurde die Gehgeschwindigkeit über eine Strecke von 20 Metern ausgewählt. Durch bestehende Hinweise, dass Probanden mit leichten Anzeichen für Parkinson signifikant schlechter in normaler und schneller Gehgeschwindigkeit abschneiden als gesunde Kontrollen (Lerche et al., 2014), war es naheliegend diesen, bereits in zahlreichen Studien erprobten Motorikparameter in die Analyse einzuschließen (Sartor et al., 2017; Archarya et al., 2006; Baezner et al., 2008; De Laat et al., 2010; Lerche et al., 2014). Die Gehgeschwindigkeit

spiegelt nicht nur physische Leistungsfähigkeit wieder, sondern kann darüber hinaus auch als Parameter für kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit verwendet werden (Rosano et al., 2008). Damit schlägt der ausgewählte Parameter einen Bogen zwischen den Aspekten Kognition und Motorik und könnte auch Interaktionen dieser Bereiche darstellen.

In dieser Arbeit zeigten Probanden beider PP-Gruppen mit periventrikulär und in der Tiefen Weißen Substanz-vorhandenen WML entgegen unserer Hypothese eine zunehmende Gehgeschwindigkeit unter schneller ST-Bedingung. Somit verbesserten die Probanden ihre Leistung in diesem Motorikparameter im Verlauf der durchgeführten Untersuchungen. Unter ST-Bedingung in normaler Gehgeschwindigkeit zeigte sich lediglich bei vorhandenen WML in der Fazekas-Skala bei PP+ eine Verlangsamung. Ähnlich wie beim Gehen unter DT-Bedingungen könnte die gesteigerte Komplexität beim schnellen Gehen bei Probanden mit periventrikulär und in der Tiefen Weißen Substanz-vorhandenen WML in beiden PP-Gruppen eine erhöhte Herausforderung darstellen, sodass auch hier zum Ausgleich Kompensationsmechanismen notwendig werden. Zusammen mit einem möglichen Lerneffekt im Laufe der Untersuchungen könnte dies insgesamt zu einer Steigerung der Gehgeschwindigkeit geführt haben. Da sich der Effekt in beiden PP-Gruppen zeigte, scheint der Einfluss des prodromalen Parkinsonrisikos in diesem Zusammenhang eher eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Als Parameter für komplexere Mobilität unter motor-motor (Kreuze setzen) und kognitiv-motor (Subtrahieren) Bedingungen wurde das schnelle Gehen und simultane Durchführen einer Aufgabe (Dual Task) verwendet.

Dieses hat sich in der Phase des prodromalen Parkinsons zur Demaskierung von Kompensationsmechanismen zum Erhalt motorischer Funktionen bei sich vermeintlich veränderndem Basalganglien-System bewährt (Lerche et al., 2014). Zahlreiche Studien legen nahe, dass Dual-Task bedingte Gangveränderungen, wie Abnahme von Gehgeschwindigkeit und Schrittlänge und Zunahme von Schrittdauer und -frequenz, bei IPS-Patienten ausgeprägter als bei gesunden Kontrollen sind (Belghali et al., 2017). Als Gründe dafür werden reduzierte Bewegungsautomatismen (d.h. die Fähigkeit zur Durchführung einer erlernten Bewegung ohne bewusste oder exekutive Kontrolle bzw. gerichtete Aufmerksamkeit), die Abhängigkeit von kognitiven Ressourcen zum kontrollierten Gehen

durch Basalganglien-Dysfunktion (Wu et al., 2004) , Dopamin-vermittelte Basalganglien-Dysfunktion (Middleton und Strick, 2000) und das Vorhandensein von nicht-dopaminergen Pathologien (Serotonin, Noradrenalin oder Acetylcholin) (Leverenz et al., 2009) genannt. Auch Untersuchungen unter DT-Bedingungen in der prodromalen Parkinsonphase zeigen ähnliche Veränderungen im Gangbild (Lerche et al., 2014; Mirelman et al., 2011). Die Autoren schlagen in diesem Zusammenhang die frühe Basalganglien-Dysfunktion und kognitive Inflexibilität als mögliche Erklärungsmodelle vor. Auch die abnehmende Funktion des präfrontalen Kortex könnte zu den Schwierigkeiten beim DT-Gehen beitragen (Belghali et al., 2017).

Gegenteilig zu den beschriebenen Erkenntnissen aus der Literatur wiesen Probanden mit erhöhtem Parkinsonrisiko in dieser Arbeit eine signifikante Zunahme der Gehgeschwindigkeit und damit eine Verbesserung beim gleichzeitigen Durchführen von Aufgaben vor. Im Einzelnen zeigte sich jene Konstellation bei periventrikulär und in der Tiefen Weißen Substanz vorhandenen WML beim Gehen unter motor-motor DT-Bedingung. Bei PP- zeigte sich bei periventrikulär vorhandenen WML ebenfalls eine Geschwindigkeitserhöhung. Obgleich beschrieben als Marker mit der höchsten Sensitivität unter Dual Task-Bedingungen, ergab sich in dieser Arbeit beim gleichzeitigen Subtrahieren interessanterweise lediglich bei PP- mit periventrikulär vorhandenen WML eine Leistungsverbesserung.

Die Annahme, dass sich Kompensationsmechanismen zur Bewältigung von Dual Task-Aufgaben in der prodromalen Parkinsonphase schneller erschöpfen (Belghali et al., 2017), konnte damit in dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

Als Parameter für grundlegende Mobilität wurde der TUG-Test in die Analyse dieser Arbeit einbezogen. Dieser zeigte bei PP- mit periventrikulär vorhandenen WML eine signifikante Verbesserung bzw. Erhöhung der für die Testdurchführung benötigten Zeit.

Mit dem TUG-Test werden mehrere, beim IPS typischerweise beeinträchtigte alltagsrelevante Aspekte der Bewegungskontrolle evaluiert und in diesem Zusammenhang möglicherweise zusätzlich sogar kognitive Dysfunktionen reflektiert (Morrison et al., 2001). Mit Hilfe des TUG-Tests könnte die frühe Identifikation der IPS-Kardinalsymptome Bradykinese, posturale Instabilität und weitere motorische Zeichen der Prodromalphase

möglich sein (Maetzler und Hausdorff, 2012). Basierend auf durchgeführten longitudinalen Studien wird der TUG zudem als IPS-Prodromalmarker vorgeschlagen (Yoo et al., 2020). Anders als die Erkenntnisse genannten Studien und im Gegensatz zu unserer Hypothese zeigte sich in dieser Arbeit keine signifikante Verschlechterung der TUG-Testergebnisse bei Probanden mit erhöhtem prodromalen Parkinsonrisiko und vorhandenen WML. Die Tatsache, dass sich PP- mit periventriculär vorhanden WML im Verlauf der durchgeführten Untersuchungen im Gegensatz zu PP+ signifikant verbessert, könnte aber auf einen möglichen Nachteil von PP+ bei Nutzung von Lerneffekten und Kompensationsmechanismen hindeuten.

Bei vorhandenen WML in der Basalganglien-Scheltens-Skala zeigten sich bei PP+ Interaktionseffekte mit IPS-spezifischen motorischen Symptomen und kognitiver Flexibilität. Als Parameter für kognitive Flexibilität unter Minimierung von möglichen Störfaktoren wurde der TMT B-A mit in diese Arbeit einbezogen (Hobert et al., 2011). Insgesamt beurteilt der TMT verschiedene kognitive Fähigkeiten, inklusive visuell-konzeptioneller und visuell-räumlicher, sowie Aufmerksamkeit und Aufgabenflexibilität (De Roy et al., 2020). Als u.a. in den Basalganglien lokalisierte neuronale Funktionen, könnten diese bei den Probanden mit vorhandenen WML in den Basalganglien das verbesserte Abschneiden im TMT mitverursacht haben. Die Tatsache, dass PP- keine Verbesserung über die Zeit zeigte, lässt vermuten, dass das erhöhte prodromale Parkinsonrisiko auch hier verstärkt Kompensationsmechanismen triggert. Obwohl Erkenntnisse aus der Literatur signifikante Assoziationen zwischen IPS-Patienten mit vorhandenen WML und u.a. dem TMT-A nahelegen (Sartor et al., 2017), konnte eine Verschlechterung des TMT B-A von Probanden mit erhöhtem prodromalen Parkinsonrisiko im Rahmen dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Die infratentorielle Scheltens-Skala ergab als einzige der untersuchten visuellen Auswertungsskalen in beiden PP-Gruppen keine signifikanten Interaktionseffekte mit kognitiven oder motorischen Parametern. Wie in anderen Studien, bei denen ebenfalls weniger WML in der infratentoriellen Region detektiert wurden oder infratentorielle WML keine signifikanten Assoziationen ergaben (S. Lee et al., 2010; Blahak et al., 2009; Seneviratne et al., 2013), stellt die Region auch in dieser Arbeit eine Ausnahme dar. Parallel zur Basalganglien-Scheltens-Skala wurden im Gegensatz zu den anderen visuellen Skalen

deutlich mehr Probanden ohne vorhandene infratentorielle WML detektiert. Warum diese, in vielseitigen motorischen und kognitiven Abläufen involvierte Hirnregion im Rahmen der WML-Beurteilung eine Besonderheit zu sein scheint, sollten in anderen Fragestellungen näher betrachtet werden.

In Bezug auf die in den signifikanten Ergebnissen am häufigsten auftretenden visuellen Auswertungsskalen, periventrikuläre und Tiefe Weiße Substanz-Scheltens-Skala, lässt sich noch ein Schritt weiter gehen, um die darin einbezogenen und von WML „betroffenen“ Hirnareale und -strukturen genauer zu betrachten. Wie zuvor beschrieben, lässt sich die Scheltens-Subskala „Tiefe Weiße Substanz“ weiterhin in die Areale frontal, parietal, okzipital und temporal unterteilen. Am Beispiel „Frontallappen“, welcher für vielfältige neurologische Funktionen, wie Planung, Koordination, Motivation, Problemlösung, Arbeitsgedächtnis und Motorik (Catani, 2019; Henri-Bhargava et al., 2018) zuständig ist, können mögliche Erklärungen für die Assoziation von vorhandenen WML in der Tiefen Weißen Substanz-Scheltens-Skala und der Veränderung gewisser motorischer Funktionen gefunden werden. Für das komplexe Durchführen einer 20 Meter-Gehstrecke in schnellem Tempo und dem gleichzeitigen „Kreuze setzen“ wird auch die Fähigkeit zur angemessenen Aufmerksamkeitsbereitstellung und -teilung benötigt (Toda et al., 2019). Der hierbei vermeintlich beteiligte Frontallappen könnte wiederum durch die Kombination aus vorhandenen WML in dieser Region und einem erhöhten prodromalen Parkinsonrisiko eingeschränkt sein. Eine erhöhte Gehgeschwindigkeit bzw. eine verbesserte Aufgabenbewältigung im Laufe der durchgeführten Untersuchungen, wie es bei PP+ unter motor-motor DT-Bedingung in dieser Arbeit der Fall war, ließe sich, wie bereits erwähnt, durch eine verstärkte Mobilisierung von Kompensationsmechanismen erklären. Auch WML in der periventrikulären Scheltens-Subskala lassen sich, wie bereits angeführt, als frontale und okzipitale Kappen und Banden lokalisieren. In diesem Zusammenhang wurde bestätigt, dass sich im Rahmen des periventrikulären Scheltens-Scores bei IPS-Patienten eine negative Korrelation mit Gehgeschwindigkeit und Schrittlänge unter normaler ST- und unter DT-Bedingungen zeigte. Vor allem frontale Kappen waren hier mit einer abnehmenden Gehgeschwindigkeit assoziiert – ein Zusammenhang, der durch den periventrikulären Verlauf von Corona radiata- und Corpus callosum-Fasern begründet wird. Eine Einschränkung dieser

Netzwerke wird für Dysfunktionen im Gangbild bei Älteren verantwortlich gemacht (Toda et al., 2019).

Mitbetroffen bei periventrikulären WML sind womöglich auch Bestandteile der Basalganglien, welche sich ebenfalls in Ventrikelnähe befinden und sich in der visuellen WML-Beurteilung gegebenenfalls umfassender in der periventrikulären Scheltens-Skala als der Basalganglien-Scheltens-Skala widerspiegeln. Der Nucleus caudatus, der als Teil des Striatums u.a. für die Kontrolle bewusster Bewegungen und das Motorisches Gedächtnis zuständig ist (Toxopeus et al., 2007; Badgaiyan et al., 2008), könnte von WML im periventrikulären Bereich mitbetroffen sein. Dies wiederum würde z.B. die Verschlechterung IPS-spezifischer motorischer Symptome bei Probanden mit WML dieser Lokalität erklären.

Ob sich die Erklärungen zur Auswirkung von WML auf die entsprechenden Hirnregionen von noch nicht an IPS erkrankten Personen mit erhöhtem Risiko für die prodromale Parkinsonphase übertragen lässt, muss noch umfassender ergründet werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten jedoch auf vielen Ebenen auf einen bestehenden WML-Einfluss hin.

4.1 Limitationen

Ein limitierender Faktor der Arbeit ist sicherlich die Verwendung von visuellen Beurteilungsskalen für die Auswertung der WML. Die Ergebnisse sind stark abhängig von Bildqualität, Erfahrung des Auswerters und zusätzlichen klinischen Informationen, die über den untersuchten Probanden zur Verfügung stehen.

Wie bereits dargestellt, hat sich die klinisch häufig genutzte Fazekas-Skala in Studien bezüglich Intra- und Interrater-Reliabilität als schlecht bis mäßig erwiesen. Die Scheltens-Skala ist im Vergleich ausführlicher und ermöglicht eine individuelle Beurteilung der einzelnen Hirnregionen, kann jedoch keine Aussage über Asymmetrien zwischen linker und rechter Hemisphäre treffen. Obwohl laut Scheltens et al. (1998) bei der Skala eine gute Inter- und Intrarater-Reliabilität besteht, gilt sie genaueren Auswertungstechniken/quantitativer volumetrischer Messung unterlegen. Zudem konnte gezeigt werden, dass visuelle Beurteilungsskalen, wie die von Fazekas und Scheltens, selten untereinander vergleichbar sind, für die longitudinale Untersuchung einer WML-Progression unangemessen sind und dadurch zu Widersprüchen in verschiedenen WML-Studien geführt haben (Van Straaten et

al., 2015; Prins et al., 2004; Caligiuri et al., 2015). Bestandteil aktueller Forschung bei der Entwicklung eines verlässlicheren Algorithmus zur WML-Beurteilung sind automatische Methoden, die sich unterschiedlicher radiologischer Techniken bedienen (Caligiuri et al., 2015). Auch in der WML-Beurteilung im Rahmen der prodromalen Parkinsonphase sollten sich in Zukunft diese neueren Techniken zu Nutze gemacht werden. Zum Zeitpunkt der WML-Auswertung dieser Arbeit lag jedoch noch keine etablierte automatisierte Methode vor, sodass die visuelle Auswertung gewählt wurde und deshalb mit Limitationen in Form von möglichen Ungenauigkeiten bei der WML-Beurteilung der untersuchten Kohorte gerechnet werden muss. Es ist auch zu erwähnen, dass die Promovendin die Untersuchung, nach ausführlicher Einarbeitungszeit, verblindet bei allen vorliegenden Bildern durchgeführt hat, und somit die Interraterreliabilität keine relevante Rolle in dieser Studie spielt.

Zudem stellt die grundlegende Unterteilung in Subkohorten mit vorhandenen WML (WML+) und nicht vorhandenen WML (WML-) eine mögliche Vergrößerung dar. Voraussetzung für die Zugehörigkeit zu WML+ war das Vorhandensein von mindestens einem WML in der jeweiligen visuellen Auswertungsskala. Dies hat aber auch dazu geführt, dass Probanden mit vergleichsweise wenigen WML (z.B. nur einer WML) der gleichen Gruppe wie Probanden mit einer Vielzahl an WML zugeordnet wurden. Um noch genauere Aussagen tätigen zu können, wären feinere Unterteilungen in Anzahl und Ausprägung der WML notwendig gewesen, was jedoch den Rahmen dieser Arbeit gesprengt hätte. Zudem war die Probandenanzahl von WML- teilweise sehr gering (z.B. nur 4 Probanden mit nicht vorhandenen WML in der periventrikulären Scheltens-Skala), sodass für diese Subkohorte keine verlässlichen Aussagen getroffen werden konnten. Die Vergleichbarkeit zwischen der WML+ und WML- war durch die unterschiedlichen Probandenanzahlen zusätzlich eingeschränkt.

Eine feinere Unterteilung in Anzahl und Ausprägung der WML hätte in dieser Arbeit jedoch noch kleinere Gruppengrößen zur Folge gehabt, sodass eine Vergleichbarkeit und statistische Auswertbarkeit nicht mehr gegeben gewesen wären. Aus diesem Grund erwies sich eine Einteilung in größere Gruppen, wie beschrieben, als sinnvoller.

Darüber hinaus lag uns lediglich ein MRT-Befund jedes untersuchten Probanden vor. Obwohl eine signifikante Progression der WML bei einer jährlichen Wachstumsrate von 0,4 % (Leeuw

et al., 2001) in dem von uns maximal gewählten Zeitraum von 12 Jahren unwahrscheinlich erscheint, ließ sich diese These, z.B. mittels Kontroll-MRTs, nicht beweisen. Eine signifikante WML-Progression in diesem Zeitraum könnte unsere untersuchten Zusammenhänge maßgebend beeinflusst haben.

Ein weiterer limitierender Faktor dieser Arbeit ist die Verwendung der MDS-Forschungskriterien für die prodromale Parkinsonerkrankung. Obwohl in spezifischen Forschungsrahmen auch ein prodromales Parkinsonrisiko geringer als 80% verwendet werden kann, um eine hohe Wahrscheinlichkeit des Vorliegens der Prodromalphase widerzuspiegeln, stellt der Median der hier untersuchten Kohorte einen deutlich geringeren *Cut-Off*-Wert dar (Berg et al., 2015). Die hier klassifizierte Gruppe mit „höherem prodromalen Parkinsonrisiko (PP+)“ hat also insgesamt immer noch eine geringe Wahrscheinlichkeit sich in der prodromalen Parkinsonphase zu befinden bzw. später die volle klinische Ausprägung eines IPS zu entwickeln. Zudem schwanken die Werte des prodromalen Parkinsonrisikos in dieser Gruppe deutlich stärker als in der Gruppe, die anhand des Mediansplits als mit „geringeres prodromales Parkinsonrisiko“ (PP-) benannt wurde. Trotz der aufgezeigten Nachteile gewährte die Einteilung anhand des Median-Splits in gleich große PP-Gruppen erst eine statistische Vergleichbarkeit der Kohorten, sodass diese Gruppeneinteilung im gegebenen Zusammenhang notwendig war.

Auch die longitudinalen Studien selbst, auf deren Grundlage die MDS-Forschungskriterien entwickelt worden, unterscheiden sich in ihren Stärken und Limitationen. Die Datenqualität für die einzelnen Prodromalmarker (und deren Sensitivität und Spezifität) könnte teilweise von der jeweiligen klinischen Erhebungsmethode abhängig sein, sodass Kriterien und Sicherheiten für die Diagnose des IPS von Studie zu Studie variieren würden. Dies sind Faktoren, welche die diagnostische Aussagekraft der Forschungskriterien einschränken. Darüber hinaus existiert eine Aktualisierung der MDS-Forschungskriterien für die prodromale Parkinsonerkrankung von 2015, welche bereits publiziert wurde. Dabei wurden beispielsweise Diabetes mellitus, globales kognitives Defizit, physische Inaktivität und geringere Harnsäurelevel als neue Marker für männliche Probanden hinzugefügt (Heinzel et al., 2019). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Arbeit lagen die aktualisierten MDS-Forschungskriterien noch nicht vor und konnten aus diesem Grund nicht in die Analyse mit einbezogen werden. Dadurch bestehen möglicherweise Ungenauigkeiten in der

diagnostischen Korrektheit bzw. Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der prodromalen Parkinsonphase in der untersuchten Kohorte.

Eine weitere Einschränkung könnten Ungenauigkeiten bei der manuellen Zeitmessung des TUG darstellen. Zur Vermeidung dieser hat sich die separate und multidimensionale Teilbewegungsanalyse des TUG mit Hilfe von tragbaren Sensoren bewährt. Dadurch können subtile motorische Veränderungen, wie sie in der Prodromalphase der Parkinsonerkrankung auftreten, genauer erfasst werden (Salarian et al., 2010). Dies sollte in weiteren Studien näher betrachtet werden.

5 Zusammenfassung

Mikroangiopathische Veränderungen der zerebralen Weißen Substanz, sogenannte *White Matter Lesions (WML)*, sind häufige Befunde in kranialen Magnetresonanztomographie-Aufnahmen der Allgemeinbevölkerung und lassen sich anhand von visuellen Auswertungsskalen in ihrer Ausprägung beurteilen.

Es bestehen bereits zahlreiche Hinweise, dass das Bestehen und die Ausprägung von WML bei Patienten mit Idiopathischem Parkinsonsyndrom die Progression von motorischen und kognitiven Dysfunktionen beeinflusst - ein Zusammenhang, der für die Prodromalphase des Idiopathischen Parkinsonsyndroms (frühe Krankheitsstadien, klinische Diagnose der Erkrankung noch nicht gestellt) bis dato noch nicht umfassend untersucht wurde.

Auf Grundlage der bisher durchgeführten Studien entstand die Hypothese, dass Probanden mit höherem prodromalen Parkinsonrisiko (höhere Wahrscheinlichkeit, dass prodromale Krankheitsphase vorliegt) und vorhandenen WML im Vergleich zu Probanden mit geringerem prodromalen Parkinsonrisiko und vorhandenen WML eine schnellere Verschlechterung motorischer und kognitiver Funktionen über die Zeit aufweisen.

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine Kohorte von 134 Probanden der TREND-Studie (*Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration*) untersucht und deren kraniale Magnetresonanztomographie-Aufnahmen gesichtet.

Eine Einteilung in gleichgroße Subkohorten (jeweils 67 Probanden) wurde anhand höherem und geringerem prodromalen Parkinsonrisiko vorgenommen.

Die Beurteilung der WML erfolgte mittels der Fazekas (globale WML) und Scheltens Skalen (periventrikulär, Tiefe Weiße Substanz, Basalganglien, infratentoriell). Für jeder der fünf Subskalen erfolgte eine weitere Einteilung nach vorhandenen und nicht vorhandenen WML. Als motorische Parameter wurde die *MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, Teil III (MDS-UPDRS III), der *Timed Up and Go Test* (TUG), die einfache normale und schnelle Gehgeschwindigkeit und die schnelle Gehgeschwindigkeit unter Dual Task-Bedingung (schnelle Gehgeschwindigkeit und gleichzeitig Kreuze setzen; schnelle Gehgeschwindigkeit und gleichzeitig Subtrahieren) ausgewertet.

Kognitive Funktionen wurden mittels Mini Mental Status Test (MMST), *Consortium to Establish a Registry on Alzheimer's Disease*-Testbatterie (CERAD plus) und *Trail Making Test* (TMT B-A) beurteilt.

Um Gruppenunterschiede in der longitudinalen Änderung zu untersuchen, wurden Verallgemeinerte Schätzungsgleichungen berechnet.

Zunächst unterschieden sich die beiden gegenübergestellten Subkohorten in einigen demographischen Charakteristika. Probanden mit höherem prodromalem Parkinsonrisiko wies im Vergleich zu jenen mit geringerem Risiko ein höheres Durchschnittsalter und einen geringeren Anteil an weiblichen Teilnehmern auf. Das Bildungsniveau beider Gruppen unterschied sich nicht.

In Hinblick auf die Anzahl an vorhandenen WML in den unterschiedlichen visuellen Auswertungsskalen ergaben sich bei beiden Subkohorten vergleichbare Ergebnisse. Bei Probanden mit höherem prodromalem Parkinsonrisiko zeigte sich in den meisten Auswertungsskalen lediglich eine gering höhere Anzahl an WML. Ausgenommen war davon die Scheltens-Skala der Tiefen Weißen Substanz, welche bei Probanden mit geringerem prodromalem Parkinsonrisiko eine minimal höhere Anzahl an WML vorwies. In beiden Gruppen (insgesamt und lokalisationsabhängig) wurden deutlich mehr Personen mit WML als ohne WML detektiert.

Der Faktor *Alter* erwies sich als Einflussgröße, die sich bei Probanden mit höherem prodromalem Parkinsonrisiko über alle WML-Skalen und unter allen Gehbedingungen signifikant auf die Gehgeschwindigkeit auswirkte. Ein solcher Einfluss zeigte sich bei Probanden mit geringerem prodromalem Parkinsonrisiko nicht. Zudem wurde in beiden

Subkohorten kein Einfluss auf die untersuchten kognitiven und motorischen Funktionen für die Faktoren *Geschlecht* und *Bildung* gefunden.

Probanden mit höherem Prodromalem Parkinsonrisiko zeigten im Gegensatz zu jenen mit geringerem Risiko über fast alle WML-Skalen (mit Ausnahme der infratentoriellen Scheltens-Skala) eine signifikante Verschlechterung im MDS-UPDRS III. Bei vorhandenen WML in der Fazekas-Skala verschlechterten sich Probanden mit höherem prodromalem Parkinsonrisiko außerdem in der normalen Gehgeschwindigkeit. Auch die Interaktionen zwischen dem CERAD plus und WML in der Fazekas-Skala, dem MMST und periventrikulärer WML sowie dem TMT B-A und WML in den Basalganglien veränderten sich bei Probanden mit höherem prodromalem Parkinsonrisiko signifikant über die Zeit. Jedoch zeigte sich hier keine Verschlechterung, sondern eine Verbesserung in den Leistungen der genannten kognitiven Parameter. Ebenso eine signifikante Leistungsverbesserung wurde bei Probanden mit höherem prodromalem Parkinsonrisiko und vorhandenen periventrikulären WML, WML der Tiefen Weißen Substanz und der Basalganglien im MMST erkennbar.

Auch in einigen motorischen Parametern wurden die untersuchten Probanden über die Zeit schneller und verbesserten damit ihre Leistung. Dies erwiesen beide Subkohorten mit periventrikulär und in der Tiefen Weißen Substanz vorhandenen WML unter schneller Gehgeschwindigkeit. Bei Probanden mit höherem prodromalem Parkinsonrisiko und sowohl periventrikulär als auch in der Tiefen Weißen Substanz vorhandenen WML verbesserte sich die Gehgeschwindigkeit zudem signifikant beim gleichzeitigem Kreuze Setzen. Bei Probanden mit geringerem prodromalem Parkinsonrisiko ergab sich eine Verbesserung bei vorhandenen periventrikulären WML im TUG und unter sowohl unter schneller Gehgeschwindigkeit und gleichzeitig Kreuze setzen als auch unter schneller Gehgeschwindigkeit und gleichzeitig subtrahieren. Vorhandene infratentorielle WML zeigten in beiden Gruppen keine signifikanten Assoziationen mit den untersuchten Parametern über die Zeit.

5.1 Fazit und Ausblick

Die Hypothese, dass das Vorliegen von WML und eine erhöhte Anzahl an Prodromalmarkern für das IPS zur schnelleren Progression von Kognition und Motorik führt, ließ sich in dieser

Arbeit für einige Parameter bestätigen. Zudem ergaben sich Ergebnisse entgegen unserer ursprünglichen Annahmen.

Als Skalen für die visuelle Auswertung der WML bei Probanden dieser Befundkonstellation erwiesen sich die Scheltens-Subskalen für periventrikuläre WML und WML der Tiefen Weißen Substanz als am aussagekräftigsten. Trotz der unter 4.1 aufgeführten Schwächen der genannten Skalen eignen sie sich unseres Erachtens nach auch aktuell noch sehr gut für die kostengünstige und schnelle WML-Beurteilung bis zur vollständigen Etablierung einer automatisierten Methode im Rahmen von Fragestellungen mit Prodromalmarkern für das IPS.

In dieser Arbeit ergab sich, dass WML und IPS-spezifische motorische Symptome in der prodromalen Parkinsonphase auf mehreren Ebenen assoziiert sein dürften und im gegebenen Zusammenhang noch umfassender untersucht werden sollten. Ob sich der MDS-UPDRS III auch als Parameter für die alleinige Detektion von Risikopatienten eignet, sodass ohne WML-Beurteilung im MRT und die Anwendung der MDS-Forschungskriterien auf eine erhöhte Anzahl an WML und IPS-Prodromalmarkern geschlossen werden kann, muss ebenfalls in weiteren Studien untersucht werden. In diesem Zusammenhang wären unter anderem Therapiestudien denkbar, um die Verlangsamung bzw. Beendigung einer Progression IPS-spezifischer motorischer Symptome für Patienten mit einer erhöhten Anzahl an WML zu untersuchen.

Gegenteilig zu bisherigen Annahmen, dass Personen mit erhöhtem IPS-Risiko Kompensationsmechanismen für kognitive und motorische Schwächen schneller erschöpfen, verbesserten Probanden mit vorhandenen WML und erhöhtem prodromalen Parkinsonrisiko im Vergleich zu jenen mit geringerer Wahrscheinlichkeit in dieser Arbeit sogar ihre Leistungen in manchen kognitiven Aspekten, z.B. der kognitiven Flexibilität. Im Bereich der motorischen Parameter ergab sich eine Verbesserung der Gehgeschwindigkeit unter normaler und schneller ST- und motor-motor DT-Bedingung. Das vermehrte Nutzen von Lerneffekten und die Aktivierung von Kompensationsmechanismen ist in diesem Zusammenhang wahrscheinlich und sollte in Nachfolgestudien ebenfalls betrachtet werden. Diese Arbeit kann somit als Basis für weitere Arbeiten zur Einfluss- und Interaktionsanalyse von WML und Prodromalmarkern für das IPS verwendet werden, um Personen mit dieser Befundkonstellation zukünftig frühzeitig diagnostizieren zu können.

6 Praktisches wissenschaftliches Arbeiten der Doktorandin in Kiel

Einen praktisch-klinischen Anteil leistete die Doktorandin im Rahmen der laufenden observationalen, explorativen, multizentrischen Studie *Cognitive and Motor interactions in the Older population (ComOn)* (Geritz et al., 2020) in der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Ziel der ComOn-Studie ist, das Verständnis der Zusammenhänge zwischen motorischen und kognitiven Funktionen und deren komplexer Interaktion bei geriatrischen Patienten (multimorbide Patienten über 70 Jahre) zu verbessern, sowie einen möglichen Einfluss dieser Interaktion auf mögliche Therapieeffekte zu untersuchen. Dazu werden in der ComOn-Studie im Rahmen eines ausführlichen Untersuchungsprotokolls quantitative Messungen von Gang und Gleichgewicht und Kognitionsparametern bei Aufnahme und vor Entlassung eines zweiwöchigen stationären Aufenthalts im Rahmen einer frührehabilitativen geriatrischen Komplexbehandlung durchgeführt. Die Studienuntersuchungen erfolgen jeweils zu Beginn (T1) und nach Abschluss (T2) der Behandlung. Zudem wird eine Vielzahl (sozial-) demographischer, klinischer und behavioraler Aspekte erhoben. Darunter erfolgt auch ein standardisiertes strukturelles MRT-Protokoll für eine ausgewählte Subkohorte. Die Doktorandin hat sowohl bei Organisation und Entwicklung der ComOn-Studie mitgewirkt, als auch selbständig 13 neuropsychologische Testungen und 14 sensorbasierte Ganganalysenmessungen durchgeführt. Im Planungsstadium der Doktorarbeit war beabsichtigt, diese Studie als Validierungsstudie für die aus der TREND-Studie erhaltenen Daten zu verwenden. Aus organisatorischen, von der Mitarbeit der Doktorandin unabhängigen Gründen konnte dies letztendlich nicht umgesetzt werden (zu diesem Zeitpunkt zu wenige MRTs in Kiel). Zur vollständigen Darstellung des Arbeitsumfangs der Doktorandin ist dies daher hier gesondert erwähnt. Es soll auch erwähnt werden, dass sich diese praktische Tätigkeit sehr positiv auf das grundlegende Verständnis der Doktorandin für die klinischen und insbesondere die quantitativen Methoden und Parameter, die auch für diese Thesis grundlegend sind, ausgewirkt hat.

Bezüglich der Thematik „Beurteilung von Veränderungen der Weißen Substanz“ fand eine umfassende Literaturrecherche und das Studieren verschiedener visueller WML-Auswertungsskalen statt. Eine Einführung in die Fazekas-, ARWMC (Vahlund)- und Scheltens-Skala erfolgte anhand von beispielhaften MRT-Bildern (Ciliz et al., 2018).

Als nächstes wurden die erhobenen WML-Beurteilungen mit den MDS-Forschungskriterien zum prodromalen Parkinson und kognitiven sowie motorischen Parametern der TREND-Studienteilnehmer assoziiert. Die bereits aufgeführte Fragestellung wurde durch die Doktorandin selbstständig und mit Unterstützung durch Prof. Dr. Walter Maetzler erarbeitet.

7 Literaturverzeichnis

- Abraham, H.M., Wolfson, L., Moscufo, N., Guttmann, C., Kaplan, R. & White, W.B. (2015): Cardiovascular risk factors and small vessel disease of the brain : blood pressure , White Matter Lesions , and functional decline in older persons. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (2015), 1–7.
- Acharya, H. J., Bouchard, T.P., Emery, D.J. & Camicioli, R.M. (2007): Axial signs and magnetic resonance imaging correlates in Parkinson’s disease. *Can. J. Neurol. Sci.* 34 (2007), 56-61 .
- Adame, M.R., Al-Jawad, A., Romanovas, M., Hobert, M.A., Maetzler, W., Möller, K. & Manoli, Y. (2012). TUG Test instrumentation for Parkinson’s disease patients using inertial sensors and dynamic time warping. *Biomedizinische Technik* 57 (2012), 1071–1074.
- Aebi, C. (2003): Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP : eine Multi-Center Studie. Phil. Diss. Philosophisch-Historische Fakultät der Universität Basel.
- Annweiler, C., & Montero-Odasso, M. (2012): Vascular burden as a substrate for higher-level gait disorders in older adults. A review of brain mapping literature. *Panminerva Medica* 54 (2012), 189-204.
- Badgaiyan, R.D., Fischman, A.J. & Alpert, N.M. (2008): Explicit motor memory activates the striatal dopamine system. *Neuroreport* 19 (2008), 409–412.
- Baezner, H., Blahak, C., Poggesi, A., Pantoni, L., Inzitari, D., Chabriat, H., Erkinjuntti, T., Fazekas, F., Ferro, J.M., Langhorne, O’Brien, J., Scheltens, P., Visser, M.C., Wahlund, L.O., Waldemar, G., Wallin & A., Hennerici, M.G. (2008): Association of gait and balance disorders with age-related White Matter Changes: the LADIS Study. *Neurology* 70 (2008), 935-942.
- Baltes-Götz, B. (2016): Generalisierte Lineare Modelle und GEE-Modelle in SPSS Statistics. Universität Trier Zentrum für Informations-, Medien- und Kommunikationstechnologie (ZIMK). https://www.uni-trier.de/fileadmin/urt/doku/gzlm_gee/gzlm_gee.pdf
- Belghali, M., Chastan, N., Cignetti, F., Davenne, D. & Decker, L.M. (2017): Loss of gait control

- assessed by cognitive-motor dual-tasks : pros and cons in detecting people at risk of developing Alzheimer 's and Parkinson 's diseases. *GeroScience* 39 (2017), 305-329.
- Berg, D. (2008): Biomarkers for the early detection of Parkinson's and Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Dis* 5 (2008), 133-136.
- Berg, D. (2012): Is Pre-Motor diagnosis possible ? – The european experience. *Parkinsonism and Related Disorders* 18S1 (2012), 195-198.
- 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, W., Poewe, W., Stern, M. & Deuschl, G. (2015): MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders* 30 (2015), 1600-1609.
- Beyer, M.K., Aarsland, D., Greve, O.J. & Larsen, J.P. (2006): Visual rating of White Matter Hyperintensities in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 21 (2006), 223-229.
- Blahak, C., Baezner, H., Pantoni, L., Poggesi, A., Chabriat, H., Erkinjuntti, T., Fazekas, F., Ferro, J.M., Langhorne, P., O'Brien, J., Visser, M.C., Wahlund, L.O., Waldemar, G., Wallin, A., Inzitari, D. & Hennerici, M.G. (2009): Deep frontal and periventricular age related White Matter Changes but not basal ganglia and infratentorial hyperintensities are associated with falls : cross sectional results from the LADIS Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80 (2009), 608-613.
- Bloem, B.R., Marinus, J. , Almeida, Q., Dibble, L., Nieuwboer, A., Post, B., Ruzicka, E., Goetz, C., Stebbins, G., Martinez-Martin, P. & Schrag, A. (2016): Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Movement Disorders* 31 (2016), 1342-1355.
- Bohnen, N.I. & Albin R.L. (2011): White Matter Lesions in Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol.* 7 (2011), 229–236.
- Bougea, A., Maraki, M.I., Yannakoulia, M., Stamelou, M. , Xiromerisiou, G., Kosmidis, M.H. Ntanasi, E., Dardiotis, E. MD, Hadjigeorgiou, G.M., Sakka, P., Anastasiou, C.A., Stefanis, L. & Scarmeas, N. (2019): Higher probability of prodromal Parkinson disease is related to lower cognitive performance. *Neurology* 92 (2019), 1-12.

- Bowie, C.R. & Harvey, P.D. (2006): Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nature Protocols* 1 (2006), 2277-2281.
- Breitung, J., Chaganty, N.R., Daniel, R.M., Kenward, M.G., Lechner, M., Martus, P., Sabo, R.T., Wang, Y.-G. & Zorn, C. (2010): Discussion of "Generalized Estimating Equations : notes on the choice of the working correlation matrix". *Methods Inf Med* 5 (2010), 426-432.
- Brusse, K.J., Zimdars, S., Zalewski, K.R. & Steffen, T.M. (2005): Testing functional performance in people with Parkinson disease. *Physical Therapy* 85 (2005), 134-141.
- Caligiuri, M.E., Perrotta, P., Augimeri, A., Rocca, F., Quattrone, A. & Cherubini, A. (2015): Automatic detection of White Matter Hyperintensities in healthy aging and pathology using magnetic resonance imaging : a review. *Neuroinformatics* 13 (2015), 261-276.
- Catani, M. (2019): The anatomy of the human frontal lobe. *Handbook of Clinical Neurology* 163 (3rd series) The Frontal Lobes, Kapitel 6. Elsevier B.V.
- Ciliz, M., Sartora, J., Lindig, T., Pilotto, A., Schäffer, E., Weiss, M., Scheltens, P., Becker, S., Hobert, M.A., Berga, D., Liepelt-Scarfone, I. & Maetzler, W. (2018): Brain-area specific White Matter Hyperintensities: associations to falls in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease* 8 (2018), 455-462.
- Creavin, S. T., Wisniewski, S., Noel-Storr, A. H., Trevelyan, C. M., Hampton, T., Rayment, D., Thom, V. M., Nash, K. J., Elhamoui, H., Milligan, R., Patel, A. S., Tsivos, D. V., Wing, T., Phillips, E., Kellman, S. M., Shackleton, H. L., Singleton, G. F., Neale, B. E., Watton, M. E., & Cullum, S. (2016): Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *The Cochrane Database of systematic Reviews* 1 (2016), CD011145.
- Debette, S., & Markus, H. S. (2010): The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* 341, 1-9.
- Del Din, S., Elshehabi, M., Galna, B., Hobert, M.A., Warmerdam, E., Suenkel, U., Brockmann, K., Metzger, F., Hansen, C., Berg, D., Rochester, L. & Maetzler, W. (2019): Gait analysis with wearables predicts conversion to Parkinson disease. *Ann Neurol* 86 (2019) 357-

367.

De Leeuw, F. E., de Groot, J. C., Achten, E., Oudkerk, M., Ramos, L. M., Heijboer, R., Hofman, A., Jolles, J., van Gijn, J., & Breteler, M. M. (2001): Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 70 (2001), 9–14.

De Laat, K. F., van Norden, A. G., Gons, R. A., van Oudheusden, L. J., van Uden, I. W., Bloem, B. R., Zwiers, M. P., & de Leeuw, F. E. (2010): Gait in elderly with cerebral small vessel disease. *Stroke* 41 (2010), 1652-1658.

Della-Morte, D., Dong, C., Markert, M.S. MD, Elkind, M.S.V., Sacco, R.L., Wright, C.B. & Rundek, T. (2018): Carotid intima-media thickness is associated with White Matter Hyperintensities: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 49 (2018), 304-311.

De Lau, L. M., Koudstaal, P. J., Hofman, A., & Breteler, M. M. (2006): Subjective complaints precede Parkinson disease: the Rotterdam Study. *Archives of Neurology* 63 (2006), 362-365.

DGN S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom - Kurzversion 2 (2016), Leitlinien Für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2016/PDFs_Download/030010_LL_kurzfassung_ips_2016.pdf

Dickson, D.W. (2012): Parkinson's disease and parkinsonism : neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2 (2012), a009258.

Ehrensperger, M.M., Berres, M., Taylor, K.I. & Monsch, A.U. (2010): Early detection of Alzheimers disease with a total score of the German CERAD. *Journal of the International Neuropsychological Society* 16 (2010), 910-920.

Fazekas, F., Kleinert, R. & Offenbacher, H. (1993): Pathologic correlates of incidental MRI White Matter Signal Hyperintensities. *Neurology* 43 (1993), 1683-1689.

Fazekas, F., Chawluk, J.B., Alavi, A., Hurtig, H.I. & Zimmerman, R.A. (1987): MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of*

- Roentgenology 149 (1987), 351-356.
- Fazekas, F., Schmidt, R. & Scheltens, P. (1998): Pathophysiologic mechanisms in the development of age-related White Matter Changes of the brain. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9 (1998), 2–5.
- Fengler, S., Liepelt-Scarfone, I., Brockmann, K., Schäffer, E., Berg, D. & Kalbe, E. (2017): Cognitive changes in prodromal Parkinson’s disease : a review. *Movement Disorders* 32 (2017), 1655-1666.
- Filley, C.M. & Fields, R.D. (2016): White matter and cognition : Making the connection. *J Neurophysiol* 116 (2016), 2093-2104.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E. & and McHugh, P.R. (1975): “Mini-Mental State” A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. psychiat. Res.* 12 (1975), 189-198.
- Fong, Y., Rue, H. & Wakefield, J. (2010): Bayesian inference for generalized linear mixed models. *Biostatistics* 11 (2010), 397-412.
- Forsberg, K.M.E., Zhang, Y., Reiners, J., Ander, M., Niedermayer, A., Fang, L., Neugebauer, H., Kassubek, J., Katona, I., Weis, J., Ludolph, A.C., Del Tredici, K., Braak H. & Yilmazer-Hanke, D. (2018): Endothelial damage , vascular bagging and remodeling of the microvascular bed in human microangiopathy with deep White Matter Lesions. *Acta Neuropathologica Communications* 6 (2018), 1–17.
- Gaenslen, A., Wurster, I., Brockmann, K., Huber, H., Godau, J., Faust, B., Lerche, S. Eschweiler, G.W., Maetzler, W. & Berg D. (2014): Prodromal features for Parkinson’s disease – Baseline Data from the TREND Study. *European Journal of Neurology* 21 (2014), 766-772.
- Geritz, J., Johanna Geritz, Maetzold, S., Steffen, M. Pilotto, A. Corrà, M.F., Moscovich, M., Rizzetti, M.C., Borroni, B., Padovani, A., Alpes, A., Bang, C., Barcellos, I. ,Baron, R. Bartsch, T., Becktepe, J.S., Berg, D., Bergeest, L.M., Bergmann, P., Bouça-Machado R., Drey, M., Elshehabi, M., Farahmandi, S., Ferreira, J.J., Franke, A., Friederich, A., Geisler, C., Hüllemann, P., Gierthmühlen, J., Granert, O., Heinzl, S., Heller, M.K., Hobert, M.A.,

- Hofmann, M., Jemlich, B., Kerkmann, L., Knüpfer, S., Krause, K., Kress, M., Krupp, S., Kudelka, J., Kuhlenbäumer, G., Kurth, R., Leyboldt, F., Maetzler, C., Maia, L.F., Moewius, A., Neumann, P., Niemann, K., Ortlieb, C.T., Paschen, S., Pha, M.H., Puehler, T., Radloff, F., Riedel, C., Rogalski, M., Sablowsky, S., Schanz, E.M., Schebesta, L., Schicketmüller, A., Studt, S., Thieves, M., Tönges, L., Ullrich, S., Urban, P.P., Vila-Chã, N., Wiegard, A., Warmerdam, E., Warnecke, T., Weiss, M., Welzel, J., Hansen C. & Maetzler W. (2020): Motor, cognitive and mobility deficits in 1000 geriatric patients : protocol of a quantitative observational study before and after routine clinical geriatric treatment - the ComOn-Study. *BMC Geriatrics* 20 (2020), 1-13.
- 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. (2008): Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders* 23 (2008), 2129-2170.
- Goetz, C.G., Stebbins, G.T. & Tilley, B.C. (2012): Calibration of Unified Parkinson's Disease Rating Scale: scores to Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale scores. *Movement Disorders* 27 (2012), 1239-1242.
- González-Redondo, R., Toledo, J., Clavero, P., Lamet, I., García-García, D., García-Eulate, R., Martínez-Lage, P., & Rodríguez-Oroz, M. C. (2012): The impact of silent vascular brain burden in cognitive impairment in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 19 (2012), 1100-1107.
- Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., Dodel, R., Ekman, M., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Gannon, B., Jones, D.H., Jenum, P., Jordanova, A., Jönsson, L., Karampampa, K., Knapp, M., Kobelt, G., Kurth, T., Lieb, R., Linde, M., Ljungcrantz, C., Maercker, A. Melin, B., Moscarelli, M., Musayev, A., Norwood, F., Preisig, M., Pugliatti, M., Rehm, J., Salvador-Carulla, L., Schlehofer, B., Simon, R., Steinhausen, H.C., Stovner, L.J., Vallat, J.M., Van den Bergh, P., van Os, J., Vos, P., Xu, W., Wittchen, H.U., Jönsson, B., Olesen, J. (2011): Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology* 21(2011), 718-779.

- Haaxma, C.A., Bloem, B.R., Borm, G.F. & Horstink, W.I.M. (2008) : Comparison of a timed motor test battery to the Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 23 (2008), 1707–1717.
- Hachinski, V.C., Potter, P. & Merskey, H. (1987): Leuko-Araiosis. *Arch Neurol* 44 (1987), 21-23.
- Hainswort, A.H., Minett, T., Andoh, J., Forster, G., Bhide, I., Barrick, T.R., Elderfield, K. , Jeevahan, J., Markus, H.S. & Bridges, L.R. (2017): Neuropathology of White Matter Lesions, blood-brain barrier dysfunction, and dementia. *Stroke* 48 (2017), 2799-2804.
- Hausdorff, J.M., Balash, J. & Giladi, N. (2003): Effects of cognitive challenge on gait variability in patients with Parkinson's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 16 (2003), 53-58.
- Heinzel, S., Berg, D., Binder, S., Ebersbach, G., Hickstein, L., Herbst, H., Lorrain, M., Wellach, I., Maetzler, W., Petersen, G., Schmedt, N., Volkmann, J., Woitalla, D., & Amelung, V. (2018): Do we need to rethink the epidemiology and healthcare utilization of Parkinson's disease in Germany?. *Frontiers in Neurology* 9 (2018), 1-9.
- Heinzel, S., Berg, D., Gasser, T., Chen, H., Yao, C. & Postuma, R.B. (2019): Update of the MDS research criteria for prodromal parkinson's disease. *Movement Disorders* 34 (2019), 1464-1470.
- Henri-Bhargava, A., Stuss, D. T., & Freedman, M. (2018): Clinical assessment of prefrontal lobe functions. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* (2018) 24 (3, BEHAVIORAL NEUROLOGY AND PSYCHIATRY), 704-726.
- Herman, T., Rosenberg-Katz, K., Jacob, Y., Auriel, E., Gurevich, Giladi, N. & Hausdorff, J.M. (2013): White Matter Hyperintensities in Parkinson's disease: do they explain the disparity between the postural instability gait difficulty and tremor dominant subtypes? *PloS one* 8 (2013): 1-11.
- Hiorth, Y. H., Larsen, J.P., Lode, K & Pedersen, K.F. (2014): Natural history of falls in a population-based cohort of patients with Parkinson's disease: an 8-year prospective study. *Parkinsonism and Related Disorders* 20 (2014), 1059-1064.

- Hobert, M. A., Niebler, R., Meyer, S. I., Brockmann, K., Becker, C., Huber, H., Gaenslen, A., Godau, J., Eschweiler, G. W., Berg, D., & Maetzler, W. (2011): Poor trail making test performance is directly associated with altered dual task prioritization in the elderly--baseline results from the TREND study. *PloS one* 6 (2011), 1-6.
- Hou, L., Li, Q., Jiang, L., Qiu, H., Geng, C., Hong, J. S., Li, H., & Wang, Q. (2018): Hypertension and diagnosis of Parkinson's disease: A meta-analysis of cohort studies. *Frontiers in Neurology* 9 (2018), 1-9.
- Kalia, L.V., Lang, A.E. & Shulman, G. (2015): Parkinson's disease. *The Lancet* 386 (2015), 896-912.
- Khan, A.U., Akram, M., Daniyal, M & Zainab, R. (2018): Awareness and current knowledge of Parkinson disease: A neurodegenerative disorder. *International Journal of Neuroscience* 129 (2018), 55-93.
- Lee, C. S., Schulzer, M., Mak, E.K., Snow, B. J., Tsui, J. K., Calne, S., Hammerstad & Calne, D.B. (1994): Clinical observations on the rate of progression of idiopathic parkinsonism. *Brain* 117 (1994): 501-507.
- Lee, S.-J., Kim, S.J., Yoo, J.-Y., Song, I.-U., Kim, B.-S., Jung, S.-L., Yang, D.-W., Kim, Y.-I., Jeong, D.-S. & Lee, K.-S. (2010): Influence of White Matter Hyperintensities on the cognition of patients with Parkinson disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 24 (2010), 227–233.
- Lerche, S., Hobert, M., Brockmann, K., Wurster, I., Gaenslen, A., Hasmann, S., Eschweiler, G. W., Maetzler, W., & Berg, D. (2014): Mild parkinsonian signs in the elderly-is there an association with PD? Cross-sectional findings in 992 individuals. *PloS one*, 9 (2014), 1-18.
- Lerche, S., Wurster, I., Röben, B., Machetanz, G., Zimmermann, M., Bernhard, F., Stransky, E., Deuschle, C., Schulte, C., Hansson, O., Zetterberg, H., Gasser, T., Berg, D., Maetzler, W., & Brockmann, K. (2018): Parkinson's disease: evolution of cognitive impairment and CSF A β ₁₋₄₂ profiles in a prospective longitudinal study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 90 (2018), 1-6.
- Leverenz, J. B., Quinn, J. F., Zabetian, C., Zhang, J., Montine, K. S., & Montine, T. J. (2009): Cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson disease. *Current topics*

- in medicinal chemistry 9 (2009), 903-912.
- Liang, K.-Y. & Zeger, S.L. (1986) : Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 73 (1986), 13-22.
- Lin, J., Wang, D., Lan, L. & Fan, Y. (2017): Multiple factors involved in the pathogenesis of White Matter Lesions. *BioMed Research International* (2017), 9372050.
- Lotankar, S., Prabhavalkar, K. S., & Bhatt, L. K. (2017). Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement. *Neuroscience bulletin* 33 (2017), 585–597.
- Louis, E.D., Tang, M.X., Cote, L., Alfaró, B., Mejia, H & Marder, K. (1999): Progression of Parkinsonian signs in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 56 (1999), 334-337.
- Maetzler, W. & Hausdorff, J.M. (2012): Motor signs in the prodromal phase of Parkinson ' s disease. *Movement Disorders* 27 (2012), 627-633.
- Maetzler, W., Liepelt, I. & Berg, D. (2009): Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *The Lancet Neurology* 8 (2009), 1158-1171.
- Mahlknecht, P., Gasperi, A., Djamshidian, A., Kiechl, S., Stockner, H., Willeit, P., Willeit, J., Rungger, G., Poewe, W., & Seppi, K. (2018): Performance of the Movement Disorders Society criteria for prodromal Parkinson's disease: a population-based 10-year study. *Movement Disorders* 33 (2018), 405-413.
- Mahlknecht, P., Seppi, K. & Poewe, W. (2015): The concept of prodromal Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease* 5 (2015), 681-697.
- Marek, K., Jennings, D. (2009): Can we image premotor Parkinson disease? *Neurology* 72 (2009), 21-26.
- Marsili, L., Rizzo, G. & Colosimo, C. (2018): Diagnostic criteria for Parkinson's disease : from James Parkinson to the concept of prodromal disease. *Frontiers in Neurology* 9 (2018), 1–10.
- Martin, E. R., Scott, W. K., Nance, M. A., Watts, R. L., Hubble, J. P., Koller, W. C., Lyons, K., Pahwa, R., Stern, M. B., Colcher, A., Hiner, B. C., Jankovic, J., Ondo, W. G., Allen, F. H., Jr, Goetz, C. G., Small, G. W., Masterman, D., Mastaglia, F., Laing, N. G., Stajich, J. M.,

- Ribble, R.C., Booze, M.W., Rogala, A., Hauser, M.A., Zhang, F., Gibson, R.A., Middleton, L.T., Roses, A.D., Haines, J.L., Scott, B.L., Pericak-Vance, M.A., Vance, J. M. (2001): Association of single-nucleotide polymorphisms of the tau gene with late-onset Parkinson disease. *JAMA* 286 (2001), 2245-2250.
- Middleton, F.A. & Strick, P.L. (2000): Basal ganglia and cerebellar Loops : motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews* 31 (2000), 236-250.
- Mirelman, A., Gurevich, T., Giladi, N., Bar-Shira, A., Orr-Urtreger, A., & Hausdorff, J. M. (2011): Gait alterations in healthy carriers of the LRRK2 G2019S mutation. *Annals of neurology* 69 (2011), 193-211.
- Mirelman, A., Bernad-Elazari, H., Thaler, A., Giladi-Yacobi, E., Gurevich, T., Gana-Weisz, M., Saunders-Pullman, R., Raymond, D., Doan, N., Bressman, S. B., Marder, K. S., Alcalay, R. N., Rao, A. K., Berg, D., Brockmann, K., Aasly, J., Waro, B. J., Tolosa, E., Vilas, D., Pont-Sunyer, C., Orr-Urtreger, A., Hausdorff, J.M. & Giladi, N. (2016). Arm swing as a potential new prodromal marker of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 31 (2016), 1527-1534.
- Morris, J.C. , Heyman, A., Mohs, R.C., Hughes, J.P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E.D. & Clark, C. (1986): The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assesment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39 (1986), 1–23.
- Morris, S., Morris, M.E. & Iansek, R. (2001): Reliability of measurements obtained with the Timed "Up & Go" Test in people with Parkinson disease. *Physical Therapy* 81 (2001), 810-818.
- Mueller, C., Rajkumar, A. P., Wan, Y. M., Velayudhan, L., Ffytche, D., Chaudhuri, K. R., & Aarsland, D. (2018): Assessment and management of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *CNS drugs* 32 (2018), 621-635.
- Murray, M. E., Senjem, M. L., Petersen, R. C., Hollman, J. H., Preboske, G. M., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Ferman, T. J., Dickson, D. W., & Jack, C. R., Jr (2010): Functional impact of white matter hyperintensities in cognitively normal elderly subjects. *Archives of neurology* 67 (2010), 1379-1385.

- Naber, M., Vedder, A., Brown, S. B., & Nieuwenhuis, S. (2016). Speed and Lateral Inhibition of Stimulus Processing Contribute to Individual Differences in Stroop-Task Performance. *Frontiers in Psychology* 7 (2016), 1-13.
- Noce Kirkwood, R., de Souza Moreira, B., Mingoti, S. A., Faria, B. F., Sampaio, R. F., & Alves Resende, R. (2018): The slowing down phenomenon: What is the age of major gait velocity decline?. *Maturitas* 115 (2018), 31–36.
- Nocera, J. R., Stegemöller, E. L., Malaty, I. A., Okun, M. S., Marsiske, M., Hass, C. J., & National Parkinson Foundation Quality Improvement Initiative Investigators (2013): Using the Timed Up & Go test in a clinical setting to predict falling in Parkinson's disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 94 (2013), 1300-1305.
- Obeso, J. A., Stamelou, M., Goetz, C. G., Poewe, W., Lang, A. E., Weintraub, D., Burn, D., Halliday, G. M., Bezard, E., Przedborski, S., Lehericy, S., Brooks, D. J., Rothwell, J. C., Hallett, M., DeLong, M. R., Marras, C., Tanner, C. M., Ross, G. W., Langston, J. W., Klein, C., Bonifati, V., Jankovic, J., Lozano, A.M., Deuschl, G., Bergman, H., Tolosa, E., Ridriguez-Violante, M., Fahn, S., Postuma, R.B., Berg, D., Marek, K., Standaert, D.G., Surmeier, D.J., Olanow, C.W., Kordower, J.H., Calabresi, P., Schapira, A.H.V., Stoessl, A. J. (2017). Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Movement disorders* 32 (2017), 1264–1310.
- Owusu-Darko, I. (2014): Application of Generalized Estimating Equation (GEE) Model on students' academic performance. *Applied Mathematical Sciences* 8 (2014), 3359-3374.
- Pan, W. (2001): Akaike's information criterion in Generalized Estimating Equations. *Biometrics* 57 (2001), 120-125.
- Pantoni, L. (2010): Cerebral small vessel disease : from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology* 9 (2010), 689–701.
- Pantoni, L., Fierini, F., Poggesi, A., & LADIS Study Group (2015): Impact of cerebral white matter changes on functionality in older adults: an overview of the LADIS Study results and future directions. *Geriatrics & Gerontology International* 15 (2015), 10-16.
- Pausch, C., Schomburg, R., Wagenpfeil, S., Wollenweber, F. A., Bayer, C., Fassbender, K., &

- Behnke, S. (2016): Neuropsychological impairment in prodromal Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 371 (2016), 117–120.
- Piccini, P., Pavese, N., Canapicchi, R., Paoli, C., Del Dotto, P., Puglioli, M., Rossi, G., & Bonuccelli, U. (1995): White matter hyperintensities in Parkinson's disease. Clinical correlations. *Archives of neurology* 52 (1995), 191-194.
- Pilotto, A., Heinzl, S., Suenkel, U., Lerche, S., Brockmann, K., Roeben, B., Schaeffer, E., Wurster, I., Yilmaz, R., Liepelt-Scarfone, I., von Thaler, A. K., Metzger, F. G., Eschweiler, G. W., Postuma, R. B., Maetzler, W., & Berg, D. (2017): Application of the movement disorder society prodromal Parkinson's disease research criteria in 2 independent prospective cohorts. *Movement Disorders* 32 (2017), 1025-1034.
- Podsiadlo, D. & Richardson, S. (1991): The Timed 'Up & Go': a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society* 39 (1991), 142-148.
- Postuma, R. B. a), Lang, A. E., Gagnon, J. F., Pelletier, A., & Montplaisir, J. Y. (2012): How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain* 135 (2012), 1860–1870.
- Postuma, R. B. b), Aarsland, D., Barone, P., Burn, D. J., Hawkes, C. H., Oertel, W., & Ziemssen, T. (2012): Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 27 (2012), 617-626.
- Prins, N. D., van Straaten, E. C., van Dijk, E. J., Simoni, M., van Schijndel, R. A., Vrooman, H. A., Koudstaal, P. J., Scheltens, P., Breteler, M. M., & Barkhof, F. (2004): Measuring progression of cerebral white matter lesions on MRI: visual rating and volumetrics. *Neurology* 62 (2004), 1533-1539.
- Prins, N. D., & Scheltens, P. (2015). White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nature Reviews: Neurology* 11 (2015), 157–165.
- Reid, W.G.J., Hely, M.A., Morris, J.G.L Broe, G.A., Adena, M., Sullivan, D.J.O. & Williamson, P.M. (1996): A longitudinal study of Parkinson's disease: clinical and neuropsychological correlates of dementia. *J. Clin. Neuroscience* 3 (1996), 327-333.

- Rosano, C., Aizenstein, H., Brach, J., Longenberger, A., Studenski, S., & Newman, A. B. (2008): Gait measures indicate underlying focal gray matter atrophy in the brain of older adults. *Journal of Gerontology: Medical Sciences* 63 (2008), 1380-1388.
- De Roy, J., Postuma, R. B., Brillouin-Corbeil, M., Montplaisir, J., Génier Marchand, D., Escudier, F., Panisset, M., Chouinard, S., & Gagnon, J. F. (2020): Detecting the cognitive prodrome of dementia in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease* 10 (2020), 1033-1046.
- Salarian, A., Horak, F. B., Zampieri, C., Carlson-Kuhta, P., Nutt, J. G., & Aminian, K. (2010). iTUG, a sensitive and reliable measure of mobility. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 18 (2010), 303-310.
- Sartor, J., Bettecken, K., Bernhard, F. P., Hofmann, M., Gladow, T., Lindig, T., Ciliz, M., Ten Kate, M., Geritz, J., Heinzl, S., Benedictus, M., Scheltens, P., Hobert, M. A., & Maetzler, W. (2017): White Matter Changes-related gait and executive function deficits: associations with age and Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* 9 (2017), 1-9.
- Schapiro, A.H. & Jenner, P. (2011): Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 26 (2011), 1049-1055.
- Schmidt, R., Berghold, A., Jokinen, H., Gouw, A. A., van der Flier, W. M., Barkhof, F., Scheltens, P., Petrovic, K., Madureira, S., Verdelho, A., Ferro, J. M., Waldemar, G., Wallin, A., Wahlund, L. O., Poggesi, A., Pantoni, L., Inzitari, D., Fazekas, F., Erkinjuntti, T., & LADIS Study Group (2012): White matter lesion progression in LADIS: frequency, clinical effects, and sample size calculations. *Stroke* 43 (2012), 2643-2647.
- Schrag, A., Horsfall, L., Walters, K., Noyce, A., & Petersen, I. (2015): Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *The Lancet. Neurology* 14 (2015), 57-64.
- Scheltens, P., Barkhof, F., Leys, D., Pruvo, J. P., Nauta, J. J., Vermersch, P., Steinling, M., & Valk, J. (1993): A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *Journal of the Neurological Sciences* 114 (1993), 7-12.

- Scheltens, P., Erkinjuntti, T., Leys, D., Wahlund, L. O., Inzitari, D., del Ser, T., Pasquier, F., Barkhof, F., Mäntylä, R., Bowler, J., Wallin, A., Ghika, J., Fazekas, F., & Pantoni, L. (1998): White matter changes on CT and MRI: an overview of visual rating scales. European Task Force on Age-Related White Matter Changes. *European Neurology* 39 (1998), 80-89.
- Seneviratne, U., Chong, W. & Billimoria, P.H. (2013): Brain white matter hyperintensities in migraine: clinical and radiological correlates. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 115 (2013), 1040-1043.
- Shen, D. C., Wu, S. L., Shi, Y. Z., Wang, S., Zhang, Y. M., & Wang, C. X. (2016): The correlation between white matter hyperintensity and balance disorder and fall risk: an observational, prospective cohort study. *Chronic Diseases and Translational Medicine* 2 (2016), 173-180.
- Siderowf, A., McDermott, M., Kieburtz, K., Blindauer, K., Plumb, S., Shoulson, I., & Parkinson Study Group (2002): Test-retest reliability of the unified Parkinson's disease rating scale in patients with early Parkinson's disease: results from a multicenter clinical trial. *Movement Disorders* 17 (2002), 758-763.
- Smith, E. E., O'Donnell, M., Dagenais, G., Lear, S. A., Wielgosz, A., Sharma, M., Poirier, P., Stotts, G., Black, S. E., Strother, S., Noseworthy, M. D., Benavente, O., Modi, J., Goyal, M., Batool, S., Sanchez, K., Hill, V., McCreary, C. R., Frayne, R., Islam, S., DeJesus, J., Rangarajan, S., Teo, K. & Yusuf, S. (2015): Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait. *Annals of Neurology* 77 (2015), 251-261.
- Sohn, Y. H., & Kim, J. S. (1998): The influence of white matter hyperintensities on the clinical features of Parkinson's disease. *Yonsei Medical Journal* 39 (1998), 50-55.
- Sotaniemi, M., Pulliainen, V., Hokkanen, L., Pirttilä, T., Hallikainen, I., Soininen, H., & Hänninen, T. (2012): CERAD-neuropsychological battery in screening mild Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 125 (2012), 16-23.
- Sunwoo, M. K., Jeon, S., Ham, J. H., Hong, J. Y., Lee, J. E., Lee, J. M., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2014). The burden of white matter hyperintensities is a predictor of progressive mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *European Journal of*

Neurology 21 (2014), 922-928.

ten Harmsen, B.L., van Rumund, A., Aerts, M.B., Bergkamp, M.I., Esselink, R.A.J, Richard, E., Meijer, F.J.A., Bloem, B.R. & van Wamelen, D.J. (2018): Clinical correlates of cerebral white matter abnormalities in patients with Parkinson 's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 49 (2018), 28-33.

Terada, T., Miyata, J., Obi, T., Kubota, M., Yoshizumi, M., Yamazaki, K., Mizoguchi, K., & Murai, T. (2017): Frontal assessment battery and frontal atrophy in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain and Behavior* 7 (2017), e00707.

Thompson, M. & Medley, A. (1998): Performance of individuals with Parkinson's disease on the Timed Up & Go. *Neurology Report* 22 (1998), 16-21.

Toda, K., Iijima, M., & Kitagawa, K. (2019): Periventricular White Matter Lesions influence gait functions in Parkinson's disease. *European neurology* 81 (2019), 120-127.

Toxopeus, C. M., de Vries, P. M., de Jong, B. M., Johnson, K. A., George, M. S., Bohning, D. E., Walker, J., & Leenders, K. L. (2007): Cerebral activation patterns related to initiation and inhibition of hand movement. *Neuroreport* 18 (2007), 1557-1560.

Van Dijk, E.J., Prins, N.D., Vrooman, H.A., Hofman, A., Koudstaal, P.J. & Breteler, M.M.B (2008): Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan Study. *Stroke* 39 (2008), 2712-2719.

Van Straaten, E. C., Fazekas, F., Rostrup, E., Scheltens, P., Schmidt, R., Pantoni, L., Inzitari, D., Waldemar, G., Erkinjuntti, T., Mäntylä, R., Wahlund, L. O., Barkhof, F., & LADIS Group (2006): Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: the LADIS study. *Stroke* 37 (2006), 836-840.

Vazzana, R., Bandinelli, S., Lauretani, F., Volpato, S., Lauretani, F., Di Iorio, A., Abate, M., Corsi, A. M., Milaneschi, Y., Guralnik, J. M., & Ferrucci, L. (2010): Trail Making Test predicts physical impairment and mortality in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society* 58 (2010), 719–723.

Weintraub, D., Chahine, L. M., Hawkins, K. A., Siderowf, A., Eberly, S., Oakes, D., Seibyl, J.,

- Stern, M. B., Marek, K., Jennings, D., & PARS Investigators (2017): Cognition and the course of prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders* 32 (2017), 1640-1645.
- Wu, T., Kansaku, K., & Hallett, M. (2004): How self-initiated memorized movements become automatic: a functional MRI study. *Journal of Neurophysiology* 91 (2004), 1690-1698.
- Yoo, J. E., Jang, W., Shin, D. W., Jeong, S. M., Jung, H. W., Youn, J., Han, K., & Kim, B. (2020): Timed Up and Go Test and the risk of Parkinson's disease: a nation-wide retrospective cohort study. *Movement Disorders* 35 (2020), 1263-1267.
- Zerna, C., Yu, A., Modi, J., Patel, S. K., Coulter, J. I., Smith, E. E., & Coutts, S. B. (2018): Association of White Matter Hyperintensities with short-term outcomes in patients with minor cerebrovascular events. *Stroke* 49 (2018), 919-923.

Danksagung

Als erstes möchte ich mich ausdrücklich bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. Walter Maetzler, für seine engagierte Betreuung und motivierende Unterstützung bedanken. Seine konstante Hilfe und Erreichbarkeit bei der Beantwortung aller meine Fragen, die sich im Erarbeitungsprozess dieser Arbeit ergaben, halte ich nicht für selbstverständlich. Dafür meinen herzlichen Dank!

Weiterhin möchte ich mich bei meiner Betreuerin, Johanna Geritz, bedanken. Ihre uneingeschränkte und substantielle Unterstützung hat maßgebend dazu beigetragen, dass diese Doktorarbeit nun in dieser Form vorliegt. Meiner Zweitbetreuerin, Kirsten Emmert, danke ich ebenfalls für ihre kontinuierliche und kompetente Unterstützung in besonderem Maße.

Außerdem danke ich Dr. rer. nat. Sebastian Heinzl und Frau Anja Friedrich, die mich tatkräftig vor allem bei der statistischen Analyse dieser Arbeit unterstützt haben.

Herzlichen Dank auch an die gesamte AG Neurogeriatrie des UKSH Kiel und an das Forschungsteam der TREND-Studie aus Tübingen für die kollegiale Zusammenarbeit.

Mein besonderer Dank gilt außerdem meinem Partner, Jan Kunath, der mir mit vielen Hilfestellungen jederzeit den Rücken freigehalten hat und mich auch in schwierigen Momenten zu motivieren wusste.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich nicht nur während des Prozesses dieser Doktorarbeit, sondern auf dem gesamten Weg durch mein Studium begleitet und unterstützt haben.

Einfluss von *White Matter Lesions* auf die Entwicklung von Prodromalmarkern des idiopathischen Parkinsonsyndroms

Elena Schanz¹, Johanna Geritz¹, Sebastian Heinzl¹, Anja Friederich¹, Meltem Ciliz², Kirsten Emmert¹, Morad Elshehabi¹, Clint Hansen¹, Anna-Katharina von Thaler², Oliver Granert¹, Sara Becker², Daniela Berg^{1,2}, Walter Maetzlerⁱ

¹ Klinik für Neurologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Deutschland

² Neurologische Universitätsklinik, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

Auswirkungen von *White Matter Lesions* (WML) auf motorische und kognitive Funktionen sind vielfältig. Es gibt vermehrt Hinweise auf eine Assoziation zwischen WML und der Progression von motorischen und kognitiven Defiziten bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS). Ein solcher Zusammenhang wurde in der Prodromalphase des IPS bisher nicht umfassend untersucht. Wir hypothetisieren, dass PP+ (erhöhte Wahrscheinlichkeit für prodromale IPS-Phase) mit WML eine schnellere Progression von motorischen und kognitiven Defiziten über maximal 12 Jahre aufweisen als PP- (geringe Wahrscheinlichkeit für prodromale IPS-Phase).

Aus der TREND-Studie (*Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration*, bis zu 6 Untersuchungszeitpunkte) wurden MRTs von 134 Probanden analysiert. Die Beurteilung der WML erfolgte mittels der Fazekas (globale WML) und Scheltens Skalen (periventrikulär, tiefe weiße Substanz, Basalganglien, infratentoriell). Als longitudinale motorische Parameter wurde die *MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, Teil III (MDS-UPDRS III), der *Timed Up and Go Test* (TUG) und die Gehgeschwindigkeit unter Single- und Dual Task-Bedingung ausgewertet. Kognitive Funktionen wurden mittels Mini Mental Status Test (MMST), *Consortium to Establish a Registry on Alzheimer's Disease*-Testbatterie (CERAD-Plus) und *Trail Making Test* (TMT B-A) beurteilt. Um generelle Gruppenunterschiede und Gruppenunterschiede in der longitudinalen Änderung zu testen, wurden innerhalb der PP+ / PP- Gruppe (je 67 Probanden) jeweils Verallgemeinerte Schätzungsgleichungen berechnet.

Für globale WML fand sich kein Hinweis für beschleunigte Progression motorischer und kognitiver Parameter in der PP+, im Vergleich zur PP- Gruppe. Für die WML-Ausprägung periventrikulär und/oder in der tiefen weißen Substanz zeigte sich ein Hinweis für beschleunigte Progression von motorischen (MDS-UPDRS III) und kognitiven (MMST, CERAD-Plus) sowie kombinierten motorisch-kognitiven (Dual-Task Gehen) Parametern in der PP+, im Vergleich zur PP- Gruppe.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass im Rahmen der potentiellen Prodromalphase des IPS v.a. periventrikulär vorhandene als auch WML der tiefen weißen Substanz einen Einfluss auf die motorische und kognitive Verschlechterung über die Zeit haben.