

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt  
Neurodegenerative Erkrankungen

**MRT-Veränderungen der weißen Substanz: Assoziation  
mit Gang- und Exekutivfunktionen, Lebensalter und  
Parkinson-Erkrankung**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Sartor, Jennifer**

**2018**

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Maetzler
2. Berichterstatter:	Professor Dr. U. Ernemann
Tag der Disputation:	13.08.2018



# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	II
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis .....	VI
1. Einleitung.....	1
1.1. Veränderungen der weißen Substanz.....	1
1.1.1. Definition und Epidemiologie .....	1
1.1.2. Pathogenese und histopathologische Korrelate .....	2
1.1.3. Auswirkungen .....	4
1.1.4. Differentialdiagnosen in der Bildgebung .....	6
1.2. Das Alter als Form der unspezifischen Hirnpathologie.....	9
1.3. PE als spezifische Hirnpathologie .....	10
1.4. Fragestellung .....	14
2. Material und Methoden .....	15
2.1. Die EGGs-Studie.....	15
2.1.1. Studiendesign und Rekrutierung.....	15
2.1.2. Stichprobe .....	15
2.1.3. Einteilung der untersuchten Studienpopulation .....	16
2.2. Durchführung der Studie .....	18
2.2.1. Klinische Untersuchung .....	18
2.2.2. Quantitative Gangmessung .....	19
2.2.3. Betrachtung der Komplexität ausgewählter Parameter.....	24
2.2.4. Untersuchungen der Veränderungen der weißen Substanz in der Bildgebung.....	26
2.2.4.1. Fazekas-Skala.....	27
2.2.4.2. Scheltens-Skala .....	30
2.2.4.3. ARWMC-Skala .....	31
2.3. Statistische Analyse .....	32
3. Ergebnisse.....	34
4. Diskussion .....	40
4.1. Verschiedene Gruppen agieren auf unterschiedlichen Komplexitätsstufen.....	40

4.1.1. Einfluss der Veränderungen der weißen Substanz - Gruppe der jüngeren Personen ohne PE .....	42
4.1.2. Beeinflussung durch spezifische Hirnpathologie und Veränderungen der weißen Substanz - Gruppe der jüngeren Patienten mit PE.....	43
4.1.3. Beeinflussung durch unspezifische Hirnpathologie und Veränderungen der weißen Substanz - Gruppe der älteren Personen ohne PE .....	44
4.1.4. Beeinflussung durch spezifische und unspezifische Hirnpathologien, sowie Veränderungen der weißen Substanz - Gruppe der älteren Patienten mit PE .....	45
4.2. Limitationen der Studie.....	48
5. Zusammenfassung .....	51
6. Literaturverzeichnis.....	53
7. Erklärung zum Eigenanteil.....	63
8. Veröffentlichungen.....	64
Danksagung .....	66
Lebenslauf.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Anhang.....	67
Klinischer Prüfplan .....	67
1. Studienprotokoll zur Dokumentation durch den Untersucher .....	67
2. Fragebogen zur Dokumentation durch den Probanden.....	87

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1.</b> Stichprobencharakteristik. Kohortenbildung und Zusammensetzung der 4 Subgruppen dieser Untersuchung. äPE, ältere Patienten mit Parkinson-Erkrankung (PE); äPn, ältere Personen ohne PE; EGGs, Erfassung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen; jPE, jüngere Patienten mit PE; jPn, jüngere Personen ohne PE. Eigene Abbildung. ....	18
<b>Abbildung 2.</b> Ganganalysesystem RehaWatch®. Links- und rechtsseitige Fußsensoren, sowie Hüftsensor mit Gurten und Tablet mit Analysesoftware (A); Anbringung der Fußsensoren am Probanden (B); Anbringung des Hüftensors auf Höhe Lendenwirbelkörper 5 am Probanden (C). Eigene Abbildung. ....	20
<b>Abbildung 3.</b> Standpositionen im Rahmen der Gleichgewichtstests. Offener Stand (A); geschlossener Stand (B); Semitandemstand (C); Tandemstand (D). Eigene Abbildung. ....	22
<b>Abbildung 4.</b> Durchführung des Funktionellen Reichweite. In Ausgangsposition steht der Proband in geschlossenem Stand mit einem Arm gerade ausgestreckt (A); Proband beugt sich mit ausgestrecktem Arm so weit wie möglich vor, belässt dabei den Arm dabei auf einer horizontalen Linie zum Erreichen der Zielposition (B). Eigene Abbildung. ....	23
<b>Abbildung 5.</b> Schweregrad der Veränderungen der weißen Substanz in der MRT bewertet mittels modifizierter Fazekas-Skala. Beispielhafte Bilder aus der aktuellen Untersuchung (auch publiziert in Sartor (2017) <sup>1</sup> ): Grad 1 (leicht) mit fokalen oder punktuellen Läsionen (A); Grad 2 (mäßig) mit beginnend konfluierenden Läsionen (B); Grad 3 (schwer) mit konfluierenden Läsionen (C). <sup>2</sup> ..	29
<b>Abbildung 6.</b> Darstellung signifikanter Korrelationen von Schweregrad der Veränderungen der weißen Substanz mit Parametern von Gang- und Exekutivfunktion innerhalb der vier Gruppen mit und ohne höheres Alter und Parkinson-Erkrankung. äPE, ältere Patienten mit Parkinson-Erkrankung (PE); äPn, ältere Personen ohne PE; DT, Dual Task; DTC, Dual Task costs; ST, Single Task; TMT-A, Trail Making Test Teil A; TMT-B, Trail Making Test Teil B; jPE, jüngere Patienten mit PE; jPn, jüngere Personen ohne PE. Abbildung in englischer Version auch in Sartor (2017) <sup>1</sup> . ....	38

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.</b> Übersicht der Punktevergabe zur Auswertung der Veränderungen der weißen Substanz mittels Originalfassung der Fazekas-Skala .....	28
<b>Tabelle 2.</b> Übersicht der Punktevergabe zur Auswertung der Veränderungen der weißen Substanz mittels modifizierter Fazekas-Skala .....	28
<b>Tabelle 3.</b> Übersicht der Punktevergabe zur Auswertung der Veränderungen der weißen Substanz mittels Scheltens-Skala.....	30
<b>Tabelle 4.</b> Übersicht der Punktevergabe zur Auswertung der Veränderungen der weißen Substanz mittels ARWMC-Skala. ....	31
<b>Tabelle 5.</b> Vorhandensein und Schweregrad der Veränderungen der weißen Substanz innerhalb einzelner Gruppen nach Fazekas-Skala .....	34
<b>Tabelle 6.</b> Demographische und klinische Parameter.....	35
<b>Tabelle 7.</b> Korrelationskoeffizienten zwischen Veränderungen der weißen Substanz, sowie Parametern der Gang- und Exekutivfunktion.....	36

## Abkürzungsverzeichnis

äPE	ältere Patienten mit einer Parkinson-Erkrankung
äPN	ältere Personen ohne Parkinson-Erkrankung
ARWMC	<i>Age-Related White Matter Changes</i> , altersassoziierte Veränderungen der weißen Substanz
BDI	Becks-Depressions-Inventar
CADASIL	<i>Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy</i> , zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie
CT	Computertomographie
DT	<i>Dual Task</i> , simultane Durchführung von zwei verschiedenen Aufgaben
DTC	<i>Dual Task costs</i> , Dual Task Kosten
DTI	<i>Diffusion-tensor-imaging</i> , Diffusions-Tensor-Bildgebung
FES-I	<i>Falls efficacy scale-International Version</i> , Fragebogen zur Erfassung sturzassoziierter Selbstwirksamkeit bei älteren Menschen
FLAIR	<i>Fluid-attenuated inversion recovery</i> , MRT-Sequenz zur Unterscheidung zwischen freier und gewebegebundener Flüssigkeit mit Unterdrückung des Signals von freier Flüssigkeit
jPE	jüngere Patienten mit Parkinson-Erkrankung
jPn	jüngere Personen ohne Parkinson-Erkrankung
LADIS	<i>Leukaraiosis and Disability Study</i> , europaweite Studie, die die Bedeutung von Veränderungen der weißen Substanz in der Entwicklung einer Behinderung untersucht
LED	<i>Levodopa equivalent dosage</i> , Levodopa-Äquivalenzdosis
M	Median



MDS	<i>The International Parkinson and Movement Disorder Society</i> , Gesellschaft von Ärzten, Wissenschaftlern und anderen Mitarbeitern des Gesundheitswesens, die sich für die Parkinson-Erkrankung und damit in Zusammenhang stehende neurodegenerative Erkrankungen und Bewegungsstörungen interessieren
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i> , Mini-Mental-Status-Test
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
PE	Parkinson-Erkrankung
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ST	<i>Single Task</i> , Durchführung einer einzelnen Aufgabe
TMT	<i>Trail Making Test</i> , Zahlen-Verbindungs-Test
TMT-A	<i>Trail Making Test</i> Teil A, Test bei dem die verstreuten Zahlen 1 bis 25 auf dem Papier mit einem Stift verbunden werden müssen
TMT-B	<i>Trail Making Test</i> Teil B, Test bei dem die Zahlen 1 bis 13 alternierend mit Buchstaben in ihrer natürlichen Reihenfolge auf dem Papier mit einem Stift verbunden werden müssen
TUG	<i>Timed-up-and-go-Test</i> , Untersuchung, bei der die benötigte Zeit für das Aufstehen aus dem Sitzen, Umrunden einer drei Meter entfernten Markierung und Rückkehr in Ausgangsposition gemessen wird
UPDRS	<i>Unified Parkinson`s Disease Rating Scale</i> , standardisierter Test zur Bewertung der Schwere der Parkinson-Erkrankung anhand einer Punkte-Skala

# 1. Einleitung

Veränderungen der weißen Substanz wurden erstmalig von *Hachinski* 1987 als „Leuko-Araiosis“<sup>3</sup> beschrieben, um die bildgebend periventrikulär und subkortikal sichtbaren Läsionen im Marklager des zerebralen Nervensystems als eigene Entität zu benennen.<sup>3</sup> Der Begriff besteht aus den griechischen Wortstämmen „leuko-“ zur Beschreibung der Lokalisation in der weißen Substanz und „-araiosis“ zur Bezeichnung der Rarefizierung, der Substanzminderung als pathogenetischen Prozess.<sup>3</sup> Der Begriff Leukoaraiosis benennt diese Läsionen sowohl in der Computertomographie (CT), als auch in der Magnetresonanztomographie (MRT).<sup>4</sup> Empfohlen wird er heute zum Teil nur noch für Veränderungen der weißen Substanz, die in der CT als hypodense Areale erkennbar sind<sup>2,5</sup> und deren Dichtewerte zwischen denen von Liquor und unveränderter weißer Substanz liegen.<sup>2</sup> Veränderungen der weißen Substanz werden in der Literatur auch mit den englischen Bezeichnungen *white matter hyperintensities*<sup>5</sup>, *white matter lesions*<sup>5</sup> oder *white matter changes*<sup>5</sup> benannt.

Die Relevanz der Veränderungen der weißen Substanz im klinischen Alltag konnte lange nur schwer eingeschätzt werden, da das Ausmaß der Veränderungen in der Bildgebung nicht immer mit der Schwere der Symptome korrelierte.<sup>2</sup> Vor allem die 1996 gegründete *European Task Force on Age-Related White matter Changes*<sup>6</sup> konnte u.a. im Rahmen der *Leukoaraiosis and Disability (LADIS)-Studie* relevante Forschungsergebnisse zu Häufigkeit, Entstehungsmechanismen und Auswirkungen der Veränderungen der weißen Substanz liefern.<sup>6</sup>

## 1.1. Veränderungen der weißen Substanz

### 1.1.1. Definition und Epidemiologie

Veränderungen der weißen Substanz werden definiert als beidseitige und oft symmetrische zerebrale Läsionen.<sup>5</sup> Sie erscheinen hypodens in der CT, werden aber meist aufgrund der besseren Beurteilbarkeit in der T2- oder FLAIR-gewichteten MRT betrachtet, wo sie hyperintens erscheinen.<sup>5</sup> Sie weisen keinen Bezug

zu bestimmten Gefäßterritorien auf<sup>6</sup> und erscheinen in der T1-gewichteten MRT isointens oder nur gering hypointens.<sup>2,5,7</sup> Die Läsionen finden sich im axialen MRT sowohl im Centrum semiovale und subkortikal (auch *deep white matter*<sup>2</sup>), als auch periventrikulär, in den Basalganglien und infratentoriell und gewinnen mit Fortschreiten der Veränderungen zunehmend an Größe, konfluieren und können große Areale der weißen Substanz einnehmen.<sup>2</sup>

Veränderungen der weißen Substanz zählen zu den bildgebenden Erscheinungsformen der zerebralen Mikroangiopathie (*small-vessel disease*).<sup>5,8-13</sup> Als weitere bildgebende Zeichen der *small-vessel disease* werden Lakunen und zerebrale Mikroblutungen,<sup>9,11-13</sup> sowie von einem Teil der Autoren auch erweiterte perivaskuläre Räume<sup>5,13</sup> und Hirnatrophien<sup>5</sup> benannt.

Zur Epidemiologie der Veränderungen der weißen Substanz wurden in mehreren Studien sehr unterschiedliche Erkenntnisse gewonnen. Laut *Prins und Scheltens* schwankt die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung zwischen 39% und 96%.<sup>2</sup> Diese Variation kann dadurch bedingt sein, dass in den Studien zum Teil die Gesamtprävalenz aller Veränderungen der weißen Substanz unabhängig vom Ausmaß bestimmt wurde oder aber getrennt für gering und höhergradige Veränderungen der weißen Substanz. Außerdem bestehen Unterschiede in den Kohorten, abhängig davon ob Probanden fortgeschrittenen Alters, mit neurologischen oder kardiovaskulären Begleiterkrankungen eingeschlossen wurden,<sup>2</sup> da die Prävalenz der Veränderungen der weißen Substanz mit zunehmendem Alter steigt.<sup>14,15</sup>

### 1.1.2. Pathogenese und histopathologische Korrelate

Die am ehesten multifaktoriell bedingte Pathogenese der Veränderungen der weißen Substanz ist bis heute nicht komplett verstanden.<sup>5</sup> Diverse Ansätze werden in der Literatur diskutiert: Meist wird ein Entstehen der Läsionen durch den Untergang von Axonen und eine zunehmende Demyelinisierung bedingt durch chronische Ischämien auf dem Boden einer zerebralen Mikroangiopathie (*small-*

*vessel disease*<sup>5</sup>) beschrieben.<sup>2,9</sup> Die auf einem Verschluss kleiner perforierender Arterien und Arteriolen bedingte Erkrankung<sup>5</sup> kann sich, wie bereits im vorherigen Abschnitt erwähnt, in der MRT sowohl mit Veränderungen der weißen Substanz, als auch mit lakunären Infarkten manifestieren.<sup>10,16</sup> Laut *Pantoni und Simon*<sup>16</sup> resultieren schwerwiegende und lokalisierte Ischämien in einem lakunären Infarkt, dessen histopathologisches Korrelat ein Untergang des gesamten Parenchyms des versorgten Areals ist. Chronische, weniger schwerwiegende und diffuse Ischämien stellen sich als Veränderungen der weißen Substanz und in der Histologie als inkomplette Infarkte dar.<sup>16</sup>

Gefäßveränderungen durch eine Arteriosklerose und eine Hyalinisierung der Gefäßwände sind als bedeutende Entstehungsmechanismen zu nennen,<sup>2,4,9,16</sup> wobei das Risiko für die Entstehung von (v.a. periventrikulären) Veränderungen der weißen Substanz mit der Schwere einer aortalen Arteriosklerose zunimmt.<sup>17</sup> Faktoren wie zunehmendes Alter,<sup>2,4,9,11</sup> arterielle Hypertonie<sup>2,4,6,12</sup> und kardiovaskuläre Erkrankungen<sup>2</sup> sind mit Veränderungen der weißen Substanz assoziiert und gelten als wichtige Risikofaktoren. Vor allem der systolische Blutdruck ist assoziiert mit dem Voranschreiten der Veränderungen der weißen Substanz,<sup>18,19</sup> und eine kontrollierte Therapie des Hypertonus reduziert die Progressionsgeschwindigkeit<sup>18,20</sup>. Ein Diabetes mellitus oder metabolisches Syndrom in der Nebendiagnose scheinen nur schwachen Einfluss auf die (Entstehung von) Veränderungen der weißen Substanz zu haben.<sup>2,21–24</sup> Weiterhin scheint eine gestörte Autoregulation der zerebralen Durchblutung eine Rolle zu spielen. Dabei kann die Hirndurchblutung nur noch unzureichend an periphere Blutdruckschwankungen angepasst werden.<sup>2,9,16</sup>

*Fazekas* differenzierte 1993 in einer Studie<sup>7</sup> zu pathologischen Korrelaten von bildgebend sichtbaren Veränderungen der weißen Substanzen zwischen unterschiedlichen Mechanismen, die Hyperintensitäten unterschiedlicher Lokalisation und Größe zugrunde liegen.<sup>7</sup> Demnach entstehen leichte periventrikuläre Veränderungen der weißen Substanz nicht durch arteriosklerotische Veränderungen, sondern vor allem durch interstitielle Flüssigkeitsverschiebungen (Ödem, Liquorfluss). Histologisch finden sich venöse Gefäßwandveränderungen, eine ependymale Gliose, sowie eine Verringerung der Faserdichte und Myelinisierung.<sup>7</sup> In

kleinen, einzelnstehenden Veränderungen der weißen Substanz zeigten sich histologische Veränderungen in Form einer reduzierten Myelinisierung, begleitet von einer perivenösen Parenchymschädigung, sowie einer Atrophie des Neuropils fibrohyalinotisch veränderter Arteriolen. Ähnliche Veränderungen zeigten sich in ausgeprägterer Form in irregulären periventrikulären, sowie subkortikal konfluierenden Veränderungen der weißen Substanz mit einer fortgeschrittenen Demyelinisierung und reduzierten Axondichte, sowie arteriosklerotisch bedingter Lipo- und Fibrohyalinisierung der Gefäßwände, begleitet von arteriellen Gefäßverschlüssen.<sup>7</sup> In anderen Studien konnten diese Ergebnisse bestätigt werden.<sup>9</sup>

### 1.1.3. Auswirkungen

Im Rahmen der *LADIS-Studie*<sup>25</sup> werden die Auswirkungen von Veränderungen der weißen Substanz seit 2001 europaweit analysiert.<sup>25</sup> In der longitudinalen Multicenter-Studie wurden bisher 639 Probanden (mittleres Alter 74 Jahre) mit Veränderungen der weißen Substanz, aber ohne schwerwiegende neurologische Erkrankungen und ohne wesentliche Einschränkungen in Alltagstätigkeiten untersucht.<sup>25</sup> Es konnte gezeigt werden, dass Probanden mit zunehmendem Schweregrad der Veränderungen der weißen Substanz auch zunehmend Einschränkungen in Alltagstätigkeiten und Behinderungen entwickeln.<sup>6,26</sup> Außerdem zeigte die Studie die Assoziation von Veränderungen der weißen Substanz mit Stürzen, Gleichgewichtsstörungen und Urininkontinenz, sowie mit der Beeinträchtigung motorischer und kognitiver Fähigkeiten.<sup>6</sup> Veränderungen der weißen Substanz wurden auch als unabhängiger Prädiktor für Demenz und depressive Stimmung erkannt.<sup>6</sup> Weiterhin wurde ein dosisabhängiger bzw. Schwelleneffekt zwischen der Schwere der Veränderungen der weißen Substanz und dem Risiko des funktionellen Abbaus vermutet.<sup>27</sup>

Zuvor wurde in der *Rotterdam Elderly Study*<sup>28</sup> bereits der Zusammenhang zwischen Veränderungen der weißen Substanz und kardiovaskulären Risikofaktoren, zwischen Veränderungen der weißen Substanz und der kognitiven Funktion, sowie die Progression der Veränderungen der weißen Substanz in einer alters-

und geschlechtsstratifizierten Kohorte der Allgemeinbevölkerung Rotterdams in den Niederlanden über 55 Jahre untersucht. Ziel der Studie war es, die Prävalenz und Inzidenz, sowie die bestimmenden Faktoren von Erkrankungen des Bewegungsapparates, von neurogeriatrischen, kardiovaskulären und ophtalmologischen Erkrankungen zu untersuchen.<sup>15,28</sup> In einigen weiteren Studien wurden neben der Entstehung und der Prävalenz auch die Auswirkungen von Veränderungen der weißen Substanz untersucht.<sup>24,29–33</sup>

In welchem Ausmaß Veränderungen der weißen Substanz kognitive Fähigkeiten von gesunden Personen oder von Demenz-Patienten beeinflussen, wurde intensiv diskutiert.<sup>4</sup> Ein Fortschreiten vor allem periventrikulär gelegener Veränderungen der weißen Substanz ist mit einem gleichzeitigen Rückgang der generellen Kognition, der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit und einer Verringerung der Punktzahl in der MMSE (*Mini-Mental State Examination*) assoziiert.<sup>2</sup> Außerdem gilt die Alzheimer Demenz als häufige Komorbidität von Veränderungen der weißen Substanz<sup>2,34</sup> und eine Interaktion der vaskulären Pathologie mit der Alzheimer-Pathologie in der Pathogenese einer Demenz wird angenommen.<sup>2,33,35</sup> Andererseits konnte in einer Studie mit 393 gesunden älteren Personen (70-89 Jahre) kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von vaskulären Pathologien, einschließlich Veränderungen der weißen Substanz und dem Auftreten einer Amyloid-Pathologie gefunden werden.<sup>36</sup> Möglicherweise gibt es relevante interindividuelle Unterschiede in der Auswirkung von den einzelnen Pathologien bzw. der Interaktion dieser Pathologien.

Exekutivfunktionen, d.h. die geistigen Fähigkeiten, die einem kontrollierten, geplanten und antizipativen Verhalten zugrunde liegen, werden ebenfalls durch Veränderungen der weißen Substanz beeinflusst. Beispielsweise fanden *Smith und Kollegen*<sup>37</sup> eine negative Assoziation zwischen Exekutivfunktionen und dem Volumen der Veränderungen der weißen Substanz.<sup>37</sup> Eine andere Studie bestätigen diese Ergebnisse.<sup>38</sup> Dabei scheinen vor allem Veränderungen der weißen Substanz in präfrontalen und frontalen Hirnregionen entscheidend zu sein,<sup>38,39</sup> die dort gelegene fronto-striatale Schleifen und Verbindungen zu anderen Hirnregionen stören.<sup>39</sup>

Auch Gang- und Gleichgewichtsstörungen, sowie Stürze sind signifikant mit der Schwere der Veränderungen der weißen Substanz korreliert.<sup>40–42</sup> Dabei zeigt sich auch hier ein Schwelleneffekt der Auswirkungen von Veränderungen der weißen Substanz. Beispielsweise fanden *Soumaré und Kollegen*<sup>43</sup> bei 1702 Probanden mit einem mittleren Alter von 72 Jahren erst hohe Volumina der Veränderungen der weißen Substanz (über der 90. Perzentile nach Korrektur für Störfaktoren) signifikant assoziiert mit einer reduzierten Gehgeschwindigkeit.<sup>43</sup> Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Studien erzielt.<sup>44</sup> *Pinter und Kollegen*<sup>13</sup> konnten das Volumen der Veränderungen der weißen Substanz als einzigen einzelnen Parameter der verschiedenen bildgebenden Zeichen der „small-vessel disease“ signifikant mit der Gehgeschwindigkeit der Probanden assoziieren.<sup>13</sup> Dabei trug in der Studie an 678 gesunden Probanden mit Veränderungen der weißen Substanz und einem mittleren Alter von 73 Jahren auch das Alter signifikant zur Erklärung der Gehgeschwindigkeit in der Regressionsanalyse bei.<sup>13</sup>

Dass Veränderungen der weißen Substanz einen relevanten Einfluss auf Alltagsaktivitäten und für die Lebensqualität relevante Aspekte, wie das Gehen und Exekutivfunktionen haben, konnte auch speziell für ältere Personen<sup>37,42,45–47</sup> und für Patienten mit einer Parkinson-Erkrankung (PE)<sup>48–52</sup> gezeigt werden.

#### 1.1.4. Differentialdiagnosen in der Bildgebung

Zahlreiche Erkrankungen gehen ebenfalls mit der Ausbildung von hyperintensiven Läsionen in T2- oder FLAIR-gewichteten MRT-Aufnahmen einher und müssen somit differentialdiagnostisch in der Bildgebung von den hier untersuchten Veränderungen der weißen Substanz abgegrenzt werden. Wichtiges Kriterium ist hierbei das bilaterale und symmetrische Auftreten von Veränderungen der weißen Substanz.<sup>53</sup> Im Folgenden werden beispielhaft einige häufige Erkrankungen benannt:

Bei der Multiplen Sklerose (Encephalomyelitis disseminata)<sup>2</sup> treten die Läsionen innerhalb der weißen Substanz eher asymmetrisch und teilweise auch Kontrastmittelaufnehmend auf.<sup>53</sup> Häufig finden sich in FLAIR-gewichteten Aufnahmen strahlen- oder hahnenkammförmige Hyperintensitäten des Balkens, ältere Herde zeigen sich in T1-gewichteten Aufnahmen zum Teil hypointens als „black holes“.<sup>10</sup>

Infektiöse Enzephalitiden<sup>2</sup> zeigen oft ein unspezifisches Befallsmuster in der MRT, bei dem ein diffuses Hirnödem, aber auch Hämorrhagien und Nekrosen entstehen können. Später zeigen sich häufig eine Hirnatrophie und ein Gewebeverlust der betroffenen Gebiete.<sup>54</sup> Die häufige Herpes simplex-Enzephalitis Typ 1 betrifft fast pathognomonisch das limbische System, meist nach 2 Tagen sichtbar in der T2- und FLAIR-gewichteten MRT als hyperintense, teils bilaterale Läsionen in Temporallappen, Insel und Gyrus cinguli,<sup>10,54</sup> und geht mit Wesensveränderungen, epileptischen Anfällen und Bewusstseinsstörungen einher.<sup>10</sup> Die Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), ausgelöst durch das JC-Virus, manifestiert sich bei immungeschwächten Patienten in der T2-gewichteten MRT mit bilateralen flächigen, symmetrischen Hyperintensitäten der weißen Substanz mit Beteiligung der U-Fasern.<sup>10</sup>

Der Normaldruckhydrozephalus entsteht durch eine Störung der Liquorzirkulation. Es zeigen sich neben einer Weitstellung des Seitenventrikels und des dritten Ventrikels auch bandförmige hyperintense periventrikuläre Signalanhebungen in der T2-Wichtung, die durch Liquordiapese entstehen.<sup>54</sup> Es finden sich aber keine fleckförmigen Hyperintensitäten, die den untersuchten Veränderungen der weißen Substanz ähneln.<sup>53</sup>

Hirntumore und Hirnmetastasen<sup>2</sup> können je nach Tumorart in der MRT fokal oder multifokal, teils Kontrastmittelaufnehmend, scharf oder unscharf begrenzt erscheinen, meist jedoch als einzelne Herde, die sich gut von den kleinen, multiplen oder konfluierenden Veränderungen der weißen Substanz unterscheiden lassen.<sup>10</sup>



Vaskulitiden<sup>16</sup>, bspw. im Rahmen eines Lupus erythematoses, einer Periarteriitis nodosa oder eines Morbus Behçet, gehen teilweise mit einer Hirnbeteiligung einher, bei der es einerseits zu perivaskulären Infiltraten, sowie Gefäßaussackungen mit Ausbildung von Aneurysmata und intrazerebralen Blutungen kommen kann. Andererseits sind auch Gefäßverschlüsse mit ischämischen Hirninfarkten variabler Größe möglich. Differentialdiagnostisch zu den hier betrachteten Veränderungen der weißen Substanz sind aber sowohl klein-, als auch großlumige Gefäße betroffen.<sup>10</sup>

CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy)<sup>2,16</sup> ist eine genetisch bedingte Erkrankung mit autosomal dominanter Vererbung, bei der aufgrund einer Mutation im *Notch 3*-Gen eine zerebrale Mikroangiopathie entsteht.<sup>2</sup> In der MRT zeigen sich symmetrische hyperintense Läsionen des Marklagers, die periventrikulär beginnen. Patienten entwickeln ein klinisches Bild, u.a. bestehend aus migräneartigen Kopfschmerzen, wiederholten zerebralen Durchblutungsstörungen und subkortikaler Demenz.<sup>10,16,55</sup> Histologisch sind granuläre Ablagerungen der Gefäßwand sichtbar, die durch spezielle Färbungen nachgewiesen werden können<sup>16,55</sup>.

Die zerebrale Amyloidangiopathie<sup>2,16</sup> manifestiert sich, meist bei älteren Patienten ohne arterielle Hypertonie, in der MRT mit kleinen ischämischen Hirninfarkten, ähnlich wie die zerebrale Mikroangiopathie. Wesentlich häufiger kommt es aber zu wiederholten kortexnahen und subkortikalen Hirnblutungen variabler Größe. Die Diagnose muss durch den histologischen Nachweis der vaskulären Amyloidablagerungen gesichert werden.<sup>10</sup>

Der ischämische Hirninfarkt entsteht durch eine akute Beeinträchtigung des zerebralen Blutflusses oder eine zerebrale Hypoxämie, aus der eine irreversible Hypoxie und Schädigung des Hirnparenchyms resultieren. Das entstehende Hirnödem manifestiert sich in der zerebralen MRT als hyperintenses Signal in der T2-Gewichtung und als hypointenses Signal in der T1-Gewichtung. Durch eine Störung der Blut-Hirn-Schranke wird im Infarktareal Kontrastmittel angereichert. Der Endzustand nach 6 bis 8 Wochen kann nach Organisation des Infarktgewe-

bes in einem zystischen Parenchymdefekt oder in einer T2-hyperintensen Glianarbe resultieren.<sup>10</sup> Wesentliches bildgebendes Merkmal ist der Bezug der Infarktlokalisierung zu den Stromgebieten der großen Hirnarterien und eine mögliche Beteiligung der grauen Substanz.<sup>10</sup>

Im Gegensatz dazu sind lakunäre Infarkte eine (neben Veränderungen der weißen Substanz) weitere bildgebende Erscheinungsform der zerebralen Mikroangiopathie (*small-vessel disease*).<sup>5</sup> Lakunen werden definiert als runde oder ovale, flüssigkeitsgefüllte Hohlräume mit einem Durchmesser von 3 und 15mm. In der FLAIR-gewichteten Bildgebung sind sie als liquor-isointense Hypointensität mit einem schmalen hyperintensen Randsaum zu erkennen.<sup>5</sup> Durch den Verschluss kleiner Arterien oder perforierende Arteriolen können sowohl Veränderungen der weißen Substanz, als auch Lakunen entstehen.<sup>10,16</sup>

## 1.2. Das Alter als Form der unspezifischen Hirnpathologie

In der Literatur finden sich zahlreiche Hinweise darauf, dass das Alter als eine Form der unspezifischen Hirnpathologie betrachtet werden kann.<sup>56–61</sup> Bereits 1894 schlug *Hodge*<sup>62</sup> vor, dass der physiologische Alterungsprozess mit neuronalen Zellverlusten einhergeht.<sup>62</sup> In späteren Studien konnten diese Ergebnisse bestätigt werden: *Fearnley und Lees*<sup>56</sup> verglichen in einer Studie die Mikroarchitektur des Pars compacta der Substantia nigra bei PE-Patienten mit der von Kontrollpersonen.<sup>56</sup> Bei den 20- bis 90-jährigen Kontrollpersonen fand sich innerhalb der Substantia nigra ein neuronaler Zelluntergang von 4.7% pro Dekade.<sup>56</sup> Eine weiteren Studie<sup>58</sup> konnte bei 30 gesunden Probanden mit einem mittleren Alter von 49 Jahren (Spannweite 24-86 Jahre) eine signifikant negative Korrelation zwischen der Verfügbarkeit dopaminergere Rezeptoren in Nucleus caudatus und Putamen und dem Lebensalter aufzeigen.<sup>58</sup> Die altersabhängig reduzierte dopaminerge Aktivität konnte mit Veränderungen der motorischen und der kognitiven Funktion der Probanden, sowie mit Tests für Exekutivfunktionen assoziiert werden.<sup>58</sup> Eine andere Studie<sup>57</sup> unterstützt die Idee, dass normales Altern mit einem

Untergang spezifischer neuronaler Systeme assoziiert ist und zeigte bei 130 gesunden Probanden in einem Alter von 21 bis 90 Jahren mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eine Reduktion des zerebralen Glukosestoffwechsels v.a. in frontalen Hirnarealen.<sup>57</sup> Auch eine altersabhängige Atrophie der grauen Substanz, sowie des Hippocampus und des entorhinalen Kortex konnte bei 169 kognitiv unauffälligen Probanden mit einem mittleren Alter von 78 Jahren gefunden werden.<sup>59</sup> Eine andere Studie unterstützt diese Ergebnisse und fand einen Rückgang des Volumens der grauen Substanz um  $2.4\text{cm}^3$  pro Jahr.<sup>60</sup>

Auch die Auswirkungen von Veränderungen der weißen Substanz auf ältere Personen wurden in der Vergangenheit ausführlich untersucht. Das Auftreten und die Häufigkeit von Stürzen, eine verringerte Gehgeschwindigkeit, sowie Gang- und Gleichgewichtsstörungen sind signifikant korreliert mit Veränderungen der weißen Substanz in höherem Lebensalter.<sup>40,42,46</sup> Beispielsweise zeigte die *LA-DIS-Studie*<sup>25</sup>, dass die Gehgeschwindigkeit negativ assoziiert ist mit der Punktzahl auf der Fazekas-Skala, einem bewährten Maß für das Vorhandensein und den Schweregrad der Veränderungen der weißen Substanz.<sup>42</sup> Diese Ergebnisse wurden auch in einer anderen Studie bestätigt.<sup>46</sup> Eine andere Studie mit über 250 Probanden (mittleres Alter 78 Jahre) legte Beweise dafür vor, dass Exekutivfunktionen, gemessen mit dem *Trail Making Test* (TMT), negativ assoziiert sind mit der Schwere der Veränderungen der weißen Substanz.<sup>47</sup> Eine weitere Studie bestätigt dieses Ergebnis.<sup>45</sup> Auch ältere Probanden mit kognitiven Einschränkungen zeigten eine negative Assoziation von Exekutivfunktionen mit Schweregrad und Gesamtvolumen der Veränderungen der weißen Substanz.<sup>37</sup>

### 1.3. PE als spezifische Hirnpathologie

Als spezifische Form der Hirnpathologie wurde PE erstmalig 1817 von James Parkinson beschrieben<sup>63</sup>, wobei die klinischen Charakteristika später von Jean-Martin Charcot präzisiert wurden.<sup>64</sup> PE gilt als die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer-Demenz.<sup>65–68</sup> Die Erkrankung wird definiert durch ein dopaminerges Defizit innerhalb der Basalganglien, welches durch

den frühen Untergang dopaminerger Neurone im Pars compacta der Substantia nigra entsteht und in einer Bewegungsstörung mit den klassischen motorischen Symptomen der PE resultiert.<sup>65</sup> Dabei ist für die Diagnose einer PE laut den *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria*<sup>69</sup> zunächst das Vorliegen einer Bradykinesie entscheidend, also einer verlangsamten Initiation willkürlicher Bewegungen mit zunehmender Reduktion der Geschwindigkeit und Amplitude repetitiver Bewegungen.<sup>69</sup> Zusätzlich muss mindestens eines der folgenden Symptome vorliegen: muskuläre Rigidität (Steifigkeit), Ruhetremor und/oder posturale Instabilität.<sup>69</sup> Hierbei ist zu beachten, dass eine derzeit noch nicht konsequent umgesetzte Revision der diagnostischen Kriterien die posturale Instabilität nicht mehr als Kardinalkriterium führt. Beispielsweise wird in den 2015 veröffentlichten Diagnosekriterien der *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS) die Diagnose einer PE auf das Vorhandensein der Kardinalkriterien Bradykinesie, Rigidität und/oder Ruhetremor gestützt und die posturale Instabilität nicht mehr als Diagnosekriterium benannt.<sup>70</sup> Neben diesen klassischen Zeichen wird die Erkrankung auch von einer Reihe nicht-motorischer Symptome begleitet, die sich auch Jahre vor den motorischen Einschränkungen manifestieren können.<sup>65</sup> Dazu gehören Riechstörungen, kognitive Störungen, psychiatrische und depressive Symptome, Schlafstörungen und Einschränkungen des autonomen Nervensystems.<sup>65</sup> Das Fortschreiten der Erkrankung wird häufig durch eine Verschlechterung der motorischen Symptome charakterisiert,<sup>65,71</sup> aber auch kognitive Störungen und andere nicht-motorische Symptome verschlechtern sich im Verlauf der Erkrankung.<sup>71</sup> Autonome Symptome, wie beispielsweise eine Urininkontinenz, treten häufig erst in späten Erkrankungsstadien auf.<sup>65,71</sup>

Die Stadieneinteilung der Erkrankung erfolgt nach *Hoehn und Yahr*<sup>72</sup> in fünf Stadien, die das Ausmaß der motorischen Symptome und die dadurch bedingte Beeinträchtigung oder Behinderung berücksichtigen.<sup>72</sup> Im Stadium I ist nur eine Körperseite des Patienten betroffen, es entsteht keine oder allenfalls eine geringe Beeinträchtigung.<sup>72</sup> Im Stadium II zeigt sich eine beidseitige Beteiligung, allerdings besteht keine relevante Gleichgewichtsstörung.<sup>72</sup> Im Stadium III zeigen

sich erste Anzeichen für eingeschränkte Stellreflexe, beispielsweise in Form einer gewissen Haltungsinstabilität, die sich v.a. bei Drehungen oder durch mehrere Ausgleichsschritte zeigt, wenn der Patient aus der Mittellage mit geschlossenen Augen und den Füßen eng zusammen stehend gestoßen wird (Pull-Test); der Patient ist funktionell in seinen Aktivitäten eingeschränkt, kann seinen Alltag aber körperlich unabhängig bewältigen und zeigt eine leichte bis mäßige Behinderung.<sup>72</sup> Im Stadium IV zeigt der Patient das Vollbild der Erkrankung und eine starke Behinderung, ist aber noch in der Lage selbstständig ohne Hilfe zu Gehen und zu Stehen.<sup>72</sup> Im Stadium V ist der Patient ohne fremde Hilfe bettlägerig oder auf den Rollstuhl angewiesen.<sup>72</sup>

Die Erkrankung entsteht sehr wahrscheinlich durch ein Zusammenspiel von genetischen und Umweltfaktoren. Signifikante Umweltfaktoren sind u.a. die Belastung mit Pestiziden, Kopfverletzungen,<sup>65,66,73</sup> das Leben auf dem Land, die Einnahme von  $\beta$ -Blockern und das Trinken von Brunnenwasser.<sup>65,73</sup> Andererseits sind Faktoren, wie das Tabakrauchen, Kaffee- bzw. Koffeinkonsum,<sup>65,66,73</sup> die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika und Kalzium-Kanalblockern mit einem verringerten Erkrankungsrisiko assoziiert.<sup>65,73</sup> Hinsichtlich der genetischen Faktoren konnten bisher 24 verschiedene Genloki signifikant mit dem Erkrankungsrisiko assoziiert werden.<sup>74</sup> Auch monogenetische Formen der PE sind bekannt und als Ursache wurden u.a. Mutationen in den Genen *SNCA* (kodierend für  $\alpha$ -Synuclein), *LRRK2* (kodierend für die „*Leucine-rich repeat kinase 2*“) und *Parkin* (kodierend für das gleichnamige Protein) gefunden.<sup>65</sup> Außer dem dopaminergen System sind auch Signalwege anderer Neurotransmitter und Hirnareale außerhalb der Basalganglien in der Pathologie der PE relevant, wie der Locus caeruleus, der Nucleus Basalis Meynert, die Raphe-Kerne, der dorsale motorische Vagus-Kern, die Amygdala und der Hypothalamus.<sup>65</sup> Histopathologisch basiert die Erkrankung neben dem Untergang dopaminergener Neurone auch auf der Lewy-Pathologie, der Ablagerung von Aggregaten aus abnorm gefaltetem  $\alpha$ -Synuclein in Form von Lewy-Körpern und Lewy-Neuriten.<sup>65</sup> Zeichen der Lewy-Pathologie können auch innerhalb des Rückenmarks, des peripheren und vegetativen Nervensystems gefunden werden.<sup>65</sup>

In einer Studie<sup>75</sup> wurde die Anzahl der PE-Patienten in Deutschland auf 219.579 und in Europa auf 1.249.312 geschätzt.<sup>75</sup> Die altersabhängige Prävalenz (die auch Inzidenz und Mortalität widerspiegelt), scheint in Europa und Amerika höher zu sein als in Afrika.<sup>66</sup> Für alle Altersgruppe liegt sie bei 66-1.500 pro 100.000 in Europa; 111-329 pro 100.000 in Nordamerika und 31-470 pro 100.000 in Südamerika.<sup>65</sup> Dabei reicht die Prävalenz in Europa von 107 pro 100.000 für 50 bis 59-Jährige bis zu 1087 pro 100.000 für 70 bis 79-Jährige.<sup>67</sup> Andere Autoren geben für Industrienationen eine Prävalenz von 0.3% der Gesamtbevölkerung und von etwa 1% für über 60-Jährigen an.<sup>68</sup> Die Inzidenz und Prävalenz der PE ist vor dem 50. Lebensjahr relativ niedrig, nimmt aber stark zu mit zunehmendem Alter<sup>65,67,68</sup> und in vielen Studien zeigt sich eine maximale Inzidenz um das 80. Lebensjahr.<sup>66</sup> Der Median der alters-standardisierten jährlichen Inzidenz liegt in Ländern mit hohem Einkommen bei 14 pro 100.000 der Gesamtbevölkerung und bei 160 pro 100.000 der über 65-Jährigen.<sup>66</sup> Andere Quellen geben eine Inzidenz von 8-18,<sup>68</sup> 10-18<sup>65</sup> oder 10-50<sup>67</sup> pro 100.000 Personenjahre an.

Das Lebenszeit-Risiko für eine PE wurde bei 40-jährigen US-Amerikanern unter Berücksichtigung konkurrierender (beispielsweise kardiovaskulärer) Erkrankungen mit 2% für Männer und 1.3% für Frauen bestimmt.<sup>66</sup> Das Geschlechtsverhältnis von Männer zu Frauen wird mit etwa 3:2 angegeben.<sup>65,67</sup> Das Verhältnis der Inzidenz von Männern verglichen mit Frauen reicht in Studien von 1.3 bis 2.0.<sup>66</sup>

Hinsichtlich der Auswirkungen von Veränderungen der weißen Substanz konnten bei PE-Patienten ähnliche Assoziationen aufgezeigt werden, wie bei älteren Erwachsenen ohne PE. In einer Studie mit 103 PE-Patienten im Frühstadium mit einem mittleren Alter von 65 Jahren zeigte sich, dass Exekutivfunktionen negativ assoziiert sind mit dem Gesamtvolumen der Veränderungen der weißen Substanz.<sup>49</sup> Eine andere Studie zeigte, dass das Gang-Item der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) positiv mit der Punktzahl auf der Fazekas-Skala korreliert.<sup>48</sup> Weitere Studien konnten diese Ergebnisse unter Anwendung vergleichbaren Paradigmen und Methoden grundsätzlich bestätigen.<sup>50-52</sup>

## 1.4. Fragestellung

Mit der Studie zur Erfassung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen sollte eine explorative Erhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen im (steh- und gehfähigen) Patientenklientel einer akut-neurologischen Klinik angestrebt werden. Neben der Häufigkeit von Gang- und Gleichgewichtsstörungen sollten auch mögliche Ursachen und Risikofaktoren und insbesondere ausgewählte Parameter des Gangs und des Gleichgewichts quantitativ mittels eines tragbaren Sensorsystems erfasst werden.

Wie bereits dargelegt, gibt es Hinweise darauf, dass das Vorhandensein und der Schweregrad von Veränderungen der weißen Substanz die Gang- und Exekutivfunktionen älterer Menschen und von PE-Patienten beeinflussen. Soweit wir wissen, wurde bisher nicht untersucht, inwiefern die Faktoren „höheres Lebensalter“ (hier als Form einer unspezifischen Hirnpathologie) und „Vorliegen einer PE“ (hier als Form der spezifischen Hirnpathologie) assoziiert sind mit bestimmten, durch Veränderungen der weißen Substanz beeinflussten Defiziten der Gang- und Exekutivfunktionen. Solche Assoziationen könnten das Studiendesign zukünftiger prospektiver Studien in diesem Bereich maßgeblich beeinflussen. Wir gingen davon aus, dass je stärker sich der Einfluss unspezifischer (Alter) und spezifischer (PE) Hirnpathologien auf Gang- und Exekutivfunktionen auswirkt, desto deutlicher beeinflussen Veränderungen der weißen Substanz *weniger* komplexe Exekutivfunktions-assoziierte bzw. motorische Aufgaben. Um diese Hypothese zu überprüfen, untersuchten und verglichen wir Veränderungen der weißen Substanz, Gang- und Exekutivfunktionen bei jüngeren und älteren Probanden mit und ohne PE.<sup>1</sup>

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Die EGGs-Studie

#### 2.1.1. Studiendesign und Rekrutierung

Die EGGs-Studie (Ethiknummer 356/2014B02) ist eine prospektive quantitative Querschnittserhebung zur Erfassung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen (EGGs) an stationär behandelten Patienten einer akut-neurologischen Universitätsklinik. Die Studie wurde im Universitätsklinikum Tübingen von der Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen entworfen und entstand in Kooperation mit den Abteilungen für Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie und Neurologie mit Schwerpunkt Vaskuläre Erkrankungen.

Mit dem Ziel, quantitative Parameter von Gang und Gleichgewicht anhand eines stationären Patientenkollektivs zu erheben, erfolgte die Rekrutierung der Probanden im Rahmen des stationären Aufenthalts auf den folgenden Stationen: Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen, mit Schwerpunkt Epileptologie und mit Schwerpunkt Vaskuläre Erkrankungen. Aus logistischen Gründen wurden die Daten nicht auf allen Stationen gleichzeitig, sondern sequentiell erhoben, so dass sich die Studiendauer auf den Zeitraum von 09/2014 bis 04/2015 erstreckte.

#### 2.1.2. Stichprobe

Die angestrebte Fallzahl von etwa 500 Probanden basierte auf einer Studie, in der die Häufigkeit von Gang- und Gleichgewichtsstörungen in einer akut-neurologischen Klinik anhand ähnlicher Fallzahlen semi-quantitativ (aber nicht quantitativ) mit guten Ergebnissen untersucht wurde. Die Prävalenz von Gang- und Gleichgewichtstörungen lag in der Studie bei etwa 60%.<sup>76</sup> In der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen werden pro Jahr etwa 2700 Patienten



stationär behandelt. Basierend auf einer Prävalenz von Gang- und Gleichgewichtstörungen von 60% (entspricht ca. 1600 Patienten in einem Jahr), wird eine Studiendauer von vier Monaten (16 Wochen pro Station) benötigt zur Erfassung von 500 Probanden mit Gang- und Gleichgewichtsstörungen (unter der Voraussetzung, dass alle davon betroffenen Patienten in die Teilnahme an der Studie einwilligen).

Vor Studienbeginn wurden die interessierten Patienten (bzw. ihr gesetzlich bestellter Betreuer) ausführlich in mündlicher und schriftlicher Form über die Studie informiert. Folgende Einschlusskriterien wurden erhoben:

- Schriftliches Einverständnis des Probanden oder seines gesetzlich bestellten Betreuers
- Alter von 40 bis 89 Jahren
- Selbständige Gehfähigkeit über mindestens 20m mit oder ohne Hilfsmittel

Eine Gangstörung liegt dann vor, wenn Probanden subjektiv geäußerte oder vom Untersucher beobachtete Gangstörungen zeigen oder eine Verlangsamung der altersabhängigen normalen Gehgeschwindigkeit aufweisen<sup>77</sup>. Die Erhebung dieser Gehgeschwindigkeit erfolgte durch die Messung der Zeit, die der Proband zum Zurücklegen einer 4m langen Gehstrecke in normaler Gehgeschwindigkeit benötigte. Eine Gleichgewichtstörung lag vor, wenn Probanden mindestens einen unerklärten Sturz ohne Bewusstlosigkeit in den letzten zwei Jahren erlebt hatten oder nicht in der Lage waren, den Tandemstand über 10 Sekunden auszuführen<sup>78,79</sup>. Eine ausgeprägte Sturzneigung von mehr als einem Sturz pro Woche (wegen Gefahr eines Sturzes während der Untersuchung), sowie eine Punktzahl in der MMSE<sup>80</sup> unter 10 Punkten (wegen der Möglichkeit, dass Anweisungen nicht adäquat verstanden wurden) galten als Ausschlusskriterien.

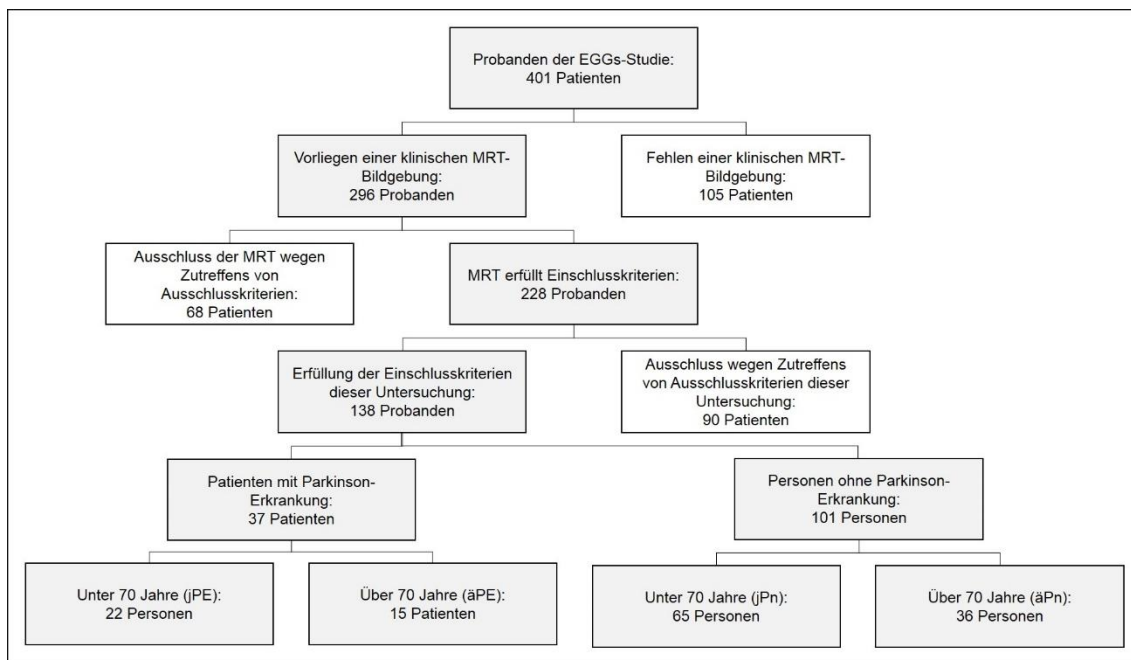
### 2.1.3. Einteilung der untersuchten Studienpopulation

Von den über die EGGs-Studie aufgeklärten Patienten konnten 401 Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Für 296 Probanden war eine zerebrale

MRT in axialen T2 oder FLAIR-gewichteten Aufnahmen oder rekonstruierter eT2 oder eFLAIR-Bildgebung verfügbar. Diese wurden entweder im Universitätsklinikum Tübingen oder einer externen Radiologie angefertigt und im Rahmen eines stationären Aufenthalts vom Probanden vorgelegt und in die digitale Akte eingefügt. Es gab keine Einschränkungen für das Alter der Aufnahmen, unter der Voraussetzung, dass angenommen werden konnte, die Bildgebung entsprach weiterhin dem klinischen Status des Probanden und die Bildqualität ließ eine Einschätzung des Ausmaßes der Veränderungen der weißen Substanz sicher zu. Bei Vorliegen mehrerer MRTs wurde die aktuellste Bildgebung ausgewählt. Das Vorliegen von Haupt- oder Nebendiagnosen, die ebenfalls mit Veränderungen der weißen Substanz einhergehen können, galt als Ausschlusskriterium. Dazu gehörten postischämische Läsionen über 5cm Durchmesser, zerebrale Vaskulitis, hereditäre Leukenzephalopathien, Normaldruckhydrozephalus, Multiple Sklerose, infektiös oder autoimmun bedingte Enzephalitis, Hirntumoren oder Hirnmetastasen. In die vorliegende Untersuchung wurden Probanden im Alter von 49 bis 89 Jahren eingeschlossen, um jüngeres Alter (also 40-48, in diesem Alter sind Veränderungen der weißen Substanz sehr selten) als Störfaktor auszuschließen. Weitere Ausschlussfaktoren waren das Vorliegen anderer neurodegenerativer Erkrankungen als PE oder die aktuelle Einweisungsdiagnose eines akuten Schlaganfalls. Die verbliebenen 138 Probanden wurden in eine Gruppe von Patienten mit PE und eine Gruppe von Personen ohne PE (Pn) unterteilt. Bei Letzteren erfolgte die stationäre Aufnahme aufgrund vaskulärer Pathologien (Transitorische ischämische Attacke, N=10; zerebrale Mikroangiopathie, N=9), infektiöser Erkrankungen (N=7), Epilepsie (N=14), Erkrankungen peripherer Nerven (N=23), nicht-degenerativer Bewegungsstörungen (u.a. funktionelle Störungen, N=23), Kopfschmerzen und sonstiger Schmerzen (N=9), Amnesie (N=4) und orthostatischer Defizite (N=2). Bei allen PE-Patienten wurde die Erhebung nach Einnahme der dopaminergen Medikation (ON-Phase) durchgeführt.<sup>1</sup>

In Anlehnung an die Ergebnisse von *Dong et al.*<sup>81</sup> wurden beide Gruppen getrennt in Subgruppen unter 70 Jahre (jüngere; jPE, jPn) und über 70 Jahre (ältere; äPE, äPn) untersucht. Diese Altersgrenze wird auch gestützt durch eine frühere Untersuchung, in der sich eine signifikant höhere Prävalenz von Veränderungen

der weißen Substanz bei gesunden Personen über 70-Jährigen verglichen mit jüngeren zeigte.<sup>34</sup> Eine Übersicht zur Stichprobencharakteristik, sowie zur Bildung der vier Subgruppen dieser Untersuchung zeigt Abbildung 1.



**Abbildung 1.** Stichprobencharakteristik. Kohortenbildung und Zusammensetzung der 4 Subgruppen dieser Untersuchung. äPE, ältere Patienten mit Parkinson-Erkrankung (PE); äPn, ältere Personen ohne PE; EGGs, Erfassung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen; jPE, jüngere Patienten mit PE; jPn, jüngere Personen ohne PE. Eigene Abbildung.

## 2.2. Durchführung der Studie

### 2.2.1. Klinische Untersuchung

Nach Erhebung der Einschlusskriterien wurden die folgenden Untersuchungen durchgeführt:

- Messung der Pallästhesie (Vibrationsempfinden) am Daumengrundgelenk und am Außenknöchel jeweils beidseits mittels Vibrationsgabel (Rydell-Seifer®, C128 Hz / C64 Hz)
- Messung der Handkraft mittels eines hydraulischen Hand-Dynamometers, Modell SH5001 (SAEHAN®), je 2 Versuche links und rechts
- Körpermaße (Größe, Gewicht, Trochanter-Höhe, Höhe des LWS-Sensors)

- Eigenanamnese zur Krankheitsgeschichte
- Sturzanamnese
- Bioimpedanz-Messung (AKERN BIA 101<sup>®</sup>, SMT medical GmbH & Co. KG, Würzburg)
- UPDRS (MDS-UPDRS Part III)<sup>82</sup>
- *Tilburg Frailty Indicator* (TFI) in Auszügen<sup>83</sup>
- Geriatrisches Screening nach Lachs<sup>84</sup>
- Geriatrie-Check<sup>85</sup>
- MMSE<sup>80</sup>
- *Trail Making Test* (TMT), Teil A und B<sup>86–89</sup>

Außerdem wurde den Probanden ein Fragebogen ausgehändigt zur Erhebung der folgenden Tests:

- Becks-Depressions-Inventar (BDI II)<sup>90</sup>
- *Falls efficacy scale* (FES-I)<sup>91</sup>
- Erhebung der körperlichen Aktivität
- Lebensqualität EQ-5D-5L inklusive Visueller Analog Skala<sup>92</sup>

Alle genannten Fragebögen als Teil des klinischen Prüfplans finden sich im Anhang.

### 2.2.2. Quantitative Gangmessung

Mit Hilfe des validierten Ganganalysesystems RehaWatch<sup>®</sup> (Hasomed GmbH, Magdeburg, Deutschland)<sup>93,94</sup> wurden bei allen Probanden spezifische Parameter, wie Kadenz, Gehgeschwindigkeit, Doppelschrittlänge und -dauer, in einem standardisierten Versuchsablauf geprüft. Dazu wurden Sensoren unterhalb des Malleolus lateralis am linken und rechten Fuß, sowie ein Sensor am Rücken im Bereich des Lendenwirbelkörpers 5 mit Gurtsystemen befestigt. Die von den Accelerometern und Gyroskopen innerhalb der Sensoren erfassten Rohdaten wurden über eine Bluetooth-Verbindung an ein Tablet übertragen. Hier wurden die Rohdaten von der enthaltenen Analysesoftware ausgewertet und die erhobenen

Messwerte grafisch und tabellarisch dargestellt. In Abbildung 2 ist das Messsystem inklusive Sensoren und die Anbringung am Probanden dargestellt.



**Abbildung 2.** Ganganalysesystem RehaWatch®. Links- und rechtsseitige Fußsensoren, sowie Hüftsensor mit Gurten und Tablet mit Analysesoftware (A); Anbringung der Fußsensoren am Probanden (B); Anbringung des Hüftensors auf Höhe Lendenwirbelkörper 5 am Probanden (C). Eigene Abbildung.

Die folgenden Messungen wurden im Rahmen der Studie durchgeführt (wobei die für diese Untersuchung relevanten Messungen nochmals detailliert in 2.2.3 dargestellt sind):

1. *Single Task (ST) Subtraktion in 7er-Schritten:* Zunächst wurden die Probanden gebeten, von der Zahl 153 fortlaufend 7 zu subtrahieren in 10 Schritten. Sollte das Subtrahieren in 7er Schritten dem Probanden zu schwierig erscheinen, konnte auch in 3er Schritten subtrahiert werden. Die benötigte Zeit für

10 Subtraktionen wurde vom Untersucher mit einer Stoppuhr ermittelt und ebenso wie die Anzahl der Rechenfehler notiert.<sup>95</sup>

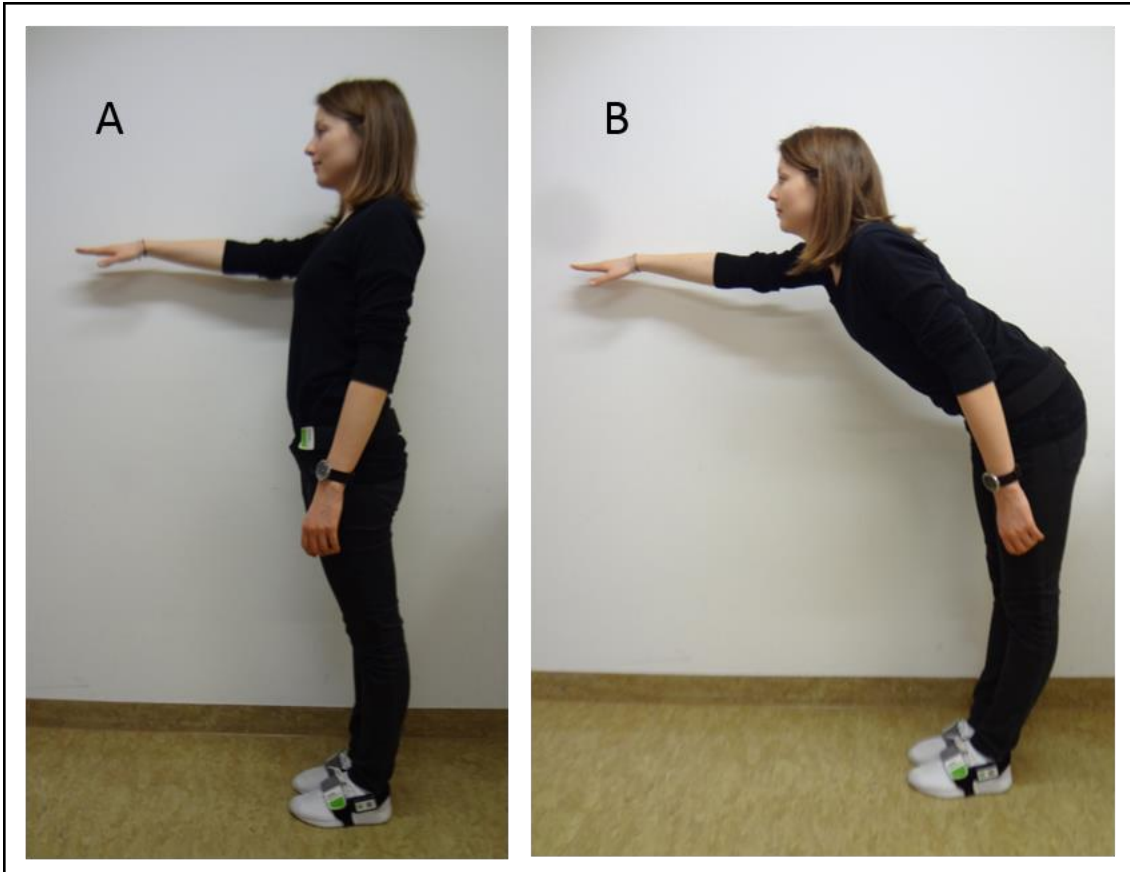
2. *ST Kreuzen*: Auf einem Klemmbrett mit einem vorgefertigten Bogen Papier mit 32 Kästchen mussten die Probanden mit einem Kugelschreiber so schnell wie möglich in jedes der Kästchen ein Kreuz setzen. Die benötigte Zeit für das Setzen aller 32 Kreuze wurde vom Untersucher gestoppt und notiert.<sup>95</sup>
3. *Timed-up-and-Go-Test (TUG)*: Die Probanden wurden aufgefordert, sich auf einen Stuhl mit Armlehne zu setzen und aus dieser Ausgangsposition bei dem Signal „los“ aufzustehen, 3 Meter zu gehen, eine gesetzte Markierung auf dem Boden zu umrunden, die 3 Meter zurück zu dem Stuhl zu gehen und sich wieder zu setzen. Die Instruktion enthielt die Bitte, die Untersuchung zunächst in schnellem und anschließend normalem Gehtempo durchzuführen. Während der Messung wurden Gangparameter durch das Ganganalysesystem erfasst und die für den jeweiligen Durchgang benötigte Zeit zusätzlich mittels Stoppuhr vom Untersucher gestoppt und notiert.
4. *Gleichgewichtstests*: Das Gleichgewicht der Probanden wurde in vier verschiedenen Positionen mit steigendem Schwierigkeitsgrad über jeweils 30 Sekunden geprüft: im offenen und geschlossenen Stand, sowie im Semitan-dem- und Tandemstand jeweils mit offenen Augen. Im Anschluss wurde der Proband gebeten, die Position einen Schwierigkeitsgrad einfacher als die zuletzt durchführbare Standposition auf einer Airex-Matte aus Schaumstoff erneut für 30 Sekunden zu halten. Die Durchführbarkeit des Gleichgewichtstests im jeweiligen Schwierigkeitsgrad wurde notiert. Falls ein Testdurchgang vom Probanden abgebrochen wurde, beispielsweise durch Abstützen an einem Haltegriff oder Verlassen der Standposition, wurde der Schwierigkeitsgrad des Tests nicht nochmals erhöht und die Zeitdauer, über die die Übung durchgeführt werden konnte, notiert. Eine Darstellung der verschiedenen Standpositionen zeigt Abbildung 3.



**Abbildung 3.** Standpositionen im Rahmen der Gleichgewichtstests. Offener Stand (A); geschlossener Stand (B); Semitandemstand (C); Tandemstand (D). Eigene Abbildung.

5. *Funktionelle Reichweite:* Zur Erhebung der Funktionellen Reichweite wurde ein Proband gebeten, in geschlossenem Stand einen Arm gerade auszustrecken um die Ausgangsposition zu erreichen. Die Höhe der Ausgangsposition wurde auf einem Blatt an der dahinter gelegenen Wand markiert. Anschließend wurde der Proband gebeten, sich mit ausgestrecktem Arm so weit wie möglich vorzubeugen, den Arm dabei auf einer horizontalen Linie zu belassen und diese Position für 15 Sekunden auf der erreichten Höhe zu belassen (Abbildung 4). In dieser Zielposition erfolgte die Messung durch die Sensoren und die erreichte Höhe wurde wiederum auf einem Blatt an der dahinter gelegenen Wand markiert. Die zurückgelegte Funktionelle Reichweite wurde als Differenz der Höhe der Zielposition von der Höhe der Ausgangsposition vom Untersucher gemessen und notiert.<sup>96</sup>





**Abbildung 4.** Durchführung der Funktionellen Reichweite. In Ausgangsposition steht die Person in geschlossenem Stand mit einem Arm gerade ausgestreckt (A); Die Person beugt sich so weit wie möglich vor, belässt dabei den Arm ausgestreckt (B). Eigene Abbildung.

6. *ST Gehen*: Eine vormarkierte Strecke von jeweils 20 m wurde zunächst in schnellem, anschließend in normalem und abschließend in langsamem Geh-tempo unter Erfassung der Daten mittels Ganganalysesystem absolviert.
7. *Dual Task (DT)*: Die drei verschiedenen ST wurden im Anschluss in vier Durchgängen zu DT kombiniert. Zunächst wurden die 20m in schnellem Geh-tempo zurückgelegt und zeitgleich so schnell wie möglich Kreuze in Kästchen gesetzt auf einem vorgefertigten Bogen Papier auf einem Klemmbrett. Die Anzahl der korrekt gesetzten Kreuze und die Gesamtzahl der Kreuze wurde notiert (*DT Kreuze*).<sup>95</sup> Im zweiten Durchgang wurden die Probanden gebeten, die Strecke von 20m in schnellem Geh-tempo zurückzulegen und zeitgleich von der Zahl 199 in 7er Schritten so schnell wie möglich zu subtrahieren. Die Anzahl der Subtraktionen, sowie der Fehler wurde notiert (*DT Sub-traktion in 7er Schritten*).<sup>95</sup> Im dritten Durchgang wurde der DT Kreuze in



normalen Gehtempo durchgeführt, während die Probanden so schnell wie möglich die Kreuze setzen sollten. Abschließend wurde der DT Subtrahieren in 7er Schritten in normalen Gehtempo durchgeführt, während so schnell wie möglich von der Zahl 176 in 7er Schritten subtrahiert wurde. Falls die Subtraktion in 7er Schritten dem Probanden zu schwierig erschien, wurde in 3er Schritten subtrahiert. Während der Durchführung der DT wurden keinerlei Hinweise zur Priorisierung von einer der Aufgaben gegeben.<sup>97</sup>

Die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung verwendeten Parameter zur Erfassung von Exekutivfunktionen und Gangstörungen werden im Folgenden näher betrachtet.

### 2.2.3. Betrachtung der Komplexität ausgewählter Parameter

Sowohl das Gehen als Form der Fortbewegung, als auch Exekutivfunktionen sind von höheren Hirnfunktionen abhängig. Vor allem das Gehen wird von zahlreichen kortikalen Arealen beeinflusst, die mit höheren Hirnfunktionen, insbesondere mit Exekutivfunktion, in Verbindung gebracht werden.<sup>91-94</sup> Die für die vorliegende Untersuchung ausgewählten Parameter können anhand der Hirnareale, die in ihre Ausführung involviert sind, unterschiedlichen Komplexitätsstufen zugeordnet werden. Die folgenden Komplexitätsstufen wurden ausgewählt:<sup>1</sup>

1. *Einfache Exekutivfunktion ohne Mobilität:* Als einfachen Parameter für Exekutivfunktionen haben wir den *TMT Teil A* (TMT-A) definiert. Dieser Test erfasst die motorische und visuelle Geschwindigkeit, aber auch die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit.<sup>86</sup> Der *TMT Teil B* (TMT-B) wird als Maß für die kognitive Flexibilität betrachtet und beschreibt ebenfalls einfache Exekutivfunktionen.<sup>86</sup> Das Endergebnis beider Testabschnitte ist mit dem Risiko, eine Mobilitätseinschränkung zu entwickeln, assoziiert und der TMT gilt als unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung einer Mobilitätseinschränkung.<sup>87</sup> In den Tests werden z.B. der dorsolaterale präfrontale Kortex, der Gyrus frontalis medius, der Gyrus precentralis und das

Areal des supplementär motorischen Rindenfelds aktiviert.<sup>86</sup> *Marshall und Kollegen* fanden eine signifikante Korrelation zwischen dem Schweregrad von Veränderungen der weißen Substanz und einem schlechteren Endergebnis im TMT.<sup>45</sup>

2. *Einfache Mobilität*: Als Test für einfache Mobilität haben wir die Gehgeschwindigkeit des *ST Gehen* in normalem Gehtempo gewählt. Dieser Parameter wurde bereits in zahlreichen Studien erprobt.<sup>42,46,102</sup> Die Gehgeschwindigkeit kann nicht nur als Maß für die physische Leistungsfähigkeit, sondern auch für die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit (als Teil der Exekutivfunktion) verwendet werden.<sup>103</sup> Dass über den motorischen Kortex und spinale Zentren hinaus auch höhere Hirnfunktionen, wie die Exekutivfunktionen, für das Gehen benötigt werden, zeigt sich auch an den Hirnarealen, die mit dem Gehen in Verbindung gebracht wurden. Dazu gehören präzentrale und zerebelläre Areale, die Basalganglien,<sup>101</sup> Gyrus fusiformis und Gyrus parahippocampalis, der bilaterale Gyrus frontalis inferior und das bilaterale supplementär motorische Rindenfeld<sup>99</sup>.
3. *Komplexe Exekutivfunktion ohne Mobilität*: Wir haben *ST Subtraktion in 7er-Schritten* als Test für komplexe Exekutivfunktionen gewählt, da das Absolvieren des Tests neben mathematischen Fähigkeiten auch die Aufmerksamkeit des Probanden fordert.<sup>39</sup>
4. *Komplexe Exekutivfunktion kombiniert mit Mobilität*: *Subtraktion in 7er Schritten während des Gehens* wurde von uns als komplexe Exekutivfunktion kombiniert mit Mobilität definiert. Der genaue Ablauf des Tests wurde bereits beschrieben. Neben mathematischen Fähigkeiten werden zur Absolvierung dieser Aufgabe auch das Arbeitsgedächtnis und die Aufmerksamkeitssteilung (*divided attention*) benötigt.<sup>39,104</sup> Gleichzeitig sind aber auch höhere Hirnfunktionen zur Koordination der Mobilität gefordert.<sup>99,101</sup> Die Komplexität dieser Aufgabe wird durch Betrachtung der zahlreichen Hirnareale, die zur Absolvierung von DT benötigt werden, deutlich: Sulcus frontalis superior<sup>105,106</sup>, Sulcus frontalis inferior<sup>105–108</sup>, Gyrus frontalis medius<sup>105–108</sup>, Lobus parietalis superior<sup>106,108</sup>, Lobus parietalis inferior<sup>106,107</sup>,

Sulcus intraparietalis<sup>105,107,108</sup>, anteriorer cingulärer Gyrus<sup>106</sup> und das Kleinhirn<sup>107,108</sup> sind hier involviert. Für einige dieser Hirnareale konnte eine positive und direkte Korrelation mit dem Aktivitätslevel der Aufgabe in der funktionellen MRT gefunden werden.<sup>105</sup>

5. *Aspekte der Koordination und Priorisierung, sowie komplexe Exekutivfunktion kombiniert mit Mobilität:* Die „Koordination und Priorisierung während DT“ wurde von uns als komplexeste Aufgabe definiert, da sie Koordination und die Priorisierung als höhere Hirnfunktionen mit der Mobilität verbindet.<sup>95,109</sup> Dual Task Kosten (*Dual Task costs*, DTC) beschreiben am ehesten die Qualität dieses Testergebnisses. DTC werden definiert als die relative Veränderungen des Testergebnisses während des DT verglichen mit dem Ergebnis während des ST und werden wie folgt berechnet:  $DTC[\%] = (ST-DT)/ST \cdot 100$ . Positive DTC bedeuten dabei eine Abnahme (d.h. relative Verschlechterung) des Testergebnisses des DT verglichen mit dem Ergebnis des ST. Neben den Hirnarealen, die bereits für das Absolvieren von DT benötigt werden, konnte eine Aktivierung folgender Areale mit Koordination und Priorisierung in Verbindung gebracht werden: Gyrus frontalis medius, linker hinterer Sulcus frontalis inferior, rechter vorderer Gyrus frontalis superior und präfrontaler Kortex<sup>110</sup>.

#### 2.2.4. Untersuchungen der Veränderungen der weißen Substanz in der Bildgebung

Es gibt zahlreiche Möglichkeiten, zerebrale Bildgebungen auf das Vorhandensein von Veränderungen der weißen Substanz auszuwerten. Neben diversen visuellen Skalen für die CT und MRT können auch quantitative volumetrische Messmethoden, sowie die Diffusions-Tensor-Bildgebung (*Diffusion-tensor-imaging*, DTI), verwendet werden.<sup>2</sup> Mittels quantitativer volumetrischer Messmethoden kann das genaue Volumen der einzelnen Veränderungen der weißen Substanz bestimmt werden.<sup>2</sup> Teilweise wurde für diese Messmethoden eine höhere Sensitivität für kleinste Veränderungen der weißen Substanz nachgewiesen.<sup>111</sup> Die

einzelnen Messungen sind weniger zeitaufwendig und ermöglichen bei wiederholten Untersuchungen eine Analyse des Progresses der Veränderungen der weißen Substanz.<sup>2</sup> Das DTI ermöglicht eine sehr genaue Analyse der Integrität der weißen Substanz und erkennt bereits subtile Läsionen.<sup>2</sup> Obwohl visuelle Auswertungsskalen das Volumen der Veränderungen der weißen Substanz weniger exakt abbilden, zeitaufwendig und untersucherabhängig sind, ermöglichen sie eine preisgünstige und zuverlässig Einschätzung des Ausmaßes der Veränderungen der weißen Substanz unter der Voraussetzung, dass die durchführenden Untersucher ausreichend geschult wurden.<sup>2</sup>

Im Anschluss werden die im Rahmen der Studie angewendeten visuellen Skalen zur Auswertung von MRTs hinsichtlich Größe und Ausmaß der Veränderungen der weißen Substanz erläutert.

#### 2.2.4.1. Fazekas-Skala

Die Fazekas-Skala wurde erstmals 1987 von *Franz Fazekas* in einer Studie benannt und dient der Auswertung von MRTs hinsichtlich Ausmaß und Größe von Veränderungen der weißen Substanz.<sup>14</sup> In der Originalfassung der Skala werden periventriculäre Veränderungen der weißen Substanz getrennt von subkortikal liegenden separaten Hyperintensitäten in der tiefen weißen Substanz bewertet. Entsprechend der Form und Größe werden die Veränderungen der weißen Substanz jeweils in Schweregrade von 0 bis 3 eingeteilt.<sup>14</sup> Eine detaillierte Darstellung der Punktevergabe laut der originalen Skala findet sich in Tabelle 1. Die Skala ist einfach in der Anwendung und kann auch bei MRTs mit geringerer Qualität genutzt werden.<sup>112</sup> Die Intrarater-Reliabilität wurde als mäßig, die Interrater-Reliabilität der Skala wurde als schlecht bis angemessen bewertet,<sup>112,113</sup> wobei hier betont sein soll, dass im Rahmen der Studie zur Erfassung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen die Auswertung der Bildgebung nur durch eine Untersucherin mittels der modifizierten Skala erfolgte.

**Tabelle 1.** Übersicht der Punktevergabe zur Auswertung der Veränderungen der weißen Substanz mittels Originalfassung der Fazekas-Skala

<b>Periventriculäre Veränderungen der weißen Substanz</b>	
<i>Punktzahl</i>	<i>Definition</i>
0	Keine Umrandung
1	Kappen oder dünne Umrandung der Seitenventrikel
2	Glatter Halo um die Seitenventrikel
3	Unregelmäßig geformte, bis in die tiefe weiße Substanz reichende Umrandung der Seitenventrikel
<b>Separat liegende Veränderungen innerhalb der tiefen weißen Substanz</b>	
<i>Punktzahl</i>	<i>Definition</i>
0	Keine Läsionen
1	Punktuelle einzelne Läsionen
2	Beginnendes Konfluieren der einzelnen Läsionen
3	Große konfluierende Areale

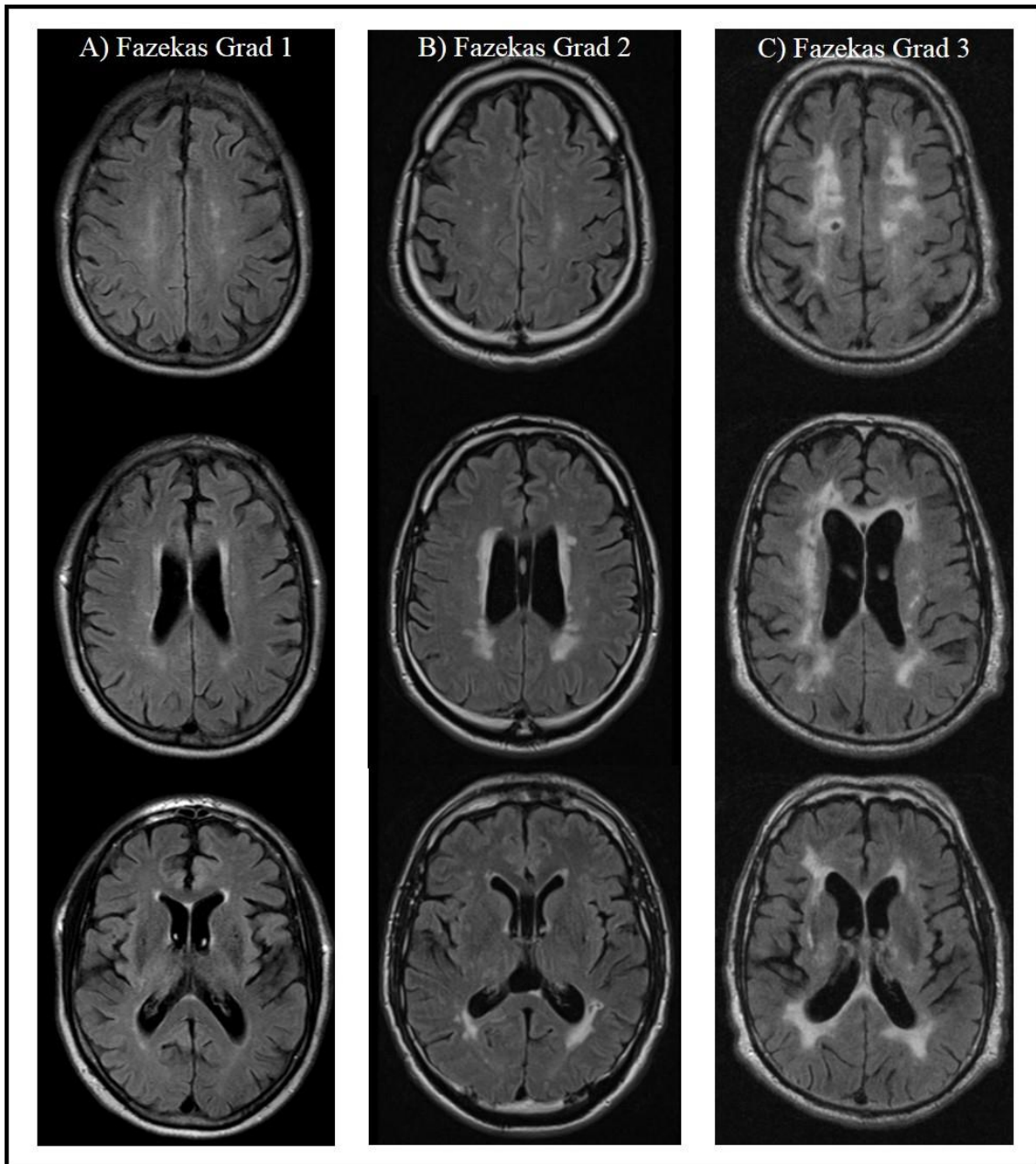
Originalfassung der Fazekas-Skala nach Franz Fazekas<sup>14</sup>

Im Rahmen der Studie zur Erfassung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen und der hier näher betrachteten Untersuchung wurde eine modifizierte Fazekas-Skala nach *Prins und Scheltens* verwendet.<sup>2</sup> Diese ist gut geeignet, um im Rahmen einer Querschnittserhebung unterschiedliche Gruppen anhand des Ausmaßes der Veränderungen der weißen Substanz einzuteilen<sup>2,111</sup> und hat sich in anderen Studien bereits bewährt.<sup>111,114,115</sup> Weiterhin zeigte sie in vorhergehenden Untersuchungen gute Korrelationen zur quantitativen volumetrischen Messung der Größe der Veränderungen der weißen Substanz.<sup>111</sup> Mit der modifizierten Fazekas-Skala werden, verglichen zur Originalfassung, periventriculäre und subkortikale (*deep white matter*<sup>2</sup>) Veränderungen der weißen Substanz gemeinsam bewertet. Es erfolgt ebenso eine Einteilung in Schweregrade von 0 (keine), 1 (leichte), 2 (mäßige) bis 3 (schwere) Veränderungen der weißen Substanz<sup>1</sup> (Tabelle 2).

**Tabelle 2.** Übersicht der Punktevergabe zur Auswertung der Veränderungen der weißen Substanz mittels modifizierter Fazekas-Skala

<i>Punktzahl</i>	<i>Definition</i>
0	Keine oder kleine punktuelle Läsionen (≤9mm, bis 3 Läsionen)
1	Fokale/punktuelle Läsionen: Einzelne Läsion ≤9mm Gruppierte Läsionen <20mm
2	Beginnend konfluierende Läsionen: Einzelne Läsion 10-20mm Gruppierte Läsionen >20mm Maximal brückenartige Verbindungen zwischen den Läsionen

Der mittels modifizierter Fazekas-Skala ermittelte Schweregrad der Veränderungen der weißen Substanz in der MRT ist beispielhaft in Abbildung 5 dargestellt.



**Abbildung 5.** Schweregrad der Veränderungen der weißen Substanz in der MRT bewertet mittels modifizierter Fazekas-Skala. Beispielhafte Bilder aus der aktuellen Untersuchung (auch publiziert in Sartor (2017)<sup>1</sup>): Grad 1 (leicht) mit fokalen oder punktuellen Läsionen (A); Grad 2 (mäßig) mit beginnend konfluierenden Läsionen (B); Grad 3 (schwer) mit konfluierenden Läsionen (C).<sup>2</sup>

#### 2.2.4.2. Scheltens-Skala

In der 1993 von *Scheltens und Kollegen* entwickelten Scheltens-Skala werden sowohl periventrikuläre und in der tiefen weißen Substanz gelegene, als auch infratentorielle und innerhalb der Basalganglien gelegene Veränderungen der weißen Substanz getrennt bewertet. Die sehr detaillierte Skala vergibt dabei Summenpunktzahlen für die vier oben genannten Bereiche entsprechend der Größe und Anzahl der Läsionen und berücksichtigt dabei auch ihre genaue Lokalisation innerhalb der tiefen weißen Substanz (frontal, parietal, okzipital, temporal). Die vier Summenpunktzahlen werden zu einer Gesamtpunktzahl addiert.<sup>2,113</sup> Die detaillierte Punktevergabe ist in Tabelle 3 beschrieben. Zu beachten ist, dass periventrikuläre Veränderungen der weißen Substanz, die sich über mehr als 10mm ausbreiten, als Veränderungen der tiefen weißen Substanz bewertet werden.<sup>113</sup> Verglichen mit der Fazekas-Skala wird für die Scheltens-Skala eine bessere Inter- und Intrarater-Reliabilität beschrieben,<sup>112,113</sup> allerdings ist die Ausführung der Scheltens-Skala sehr zeitaufwendig und setzt eine hohe Qualität der MR-Bildgebung voraus.<sup>113</sup> Weiterhin zeigte sie signifikante Übereinstimmungen mit quantitativen volumetrischen Messungen der Veränderungen der weißen Substanz.<sup>116</sup>

**Tabelle 3.** Übersicht der Punktevergabe zur Auswertung der Veränderungen der weißen Substanz mittels Scheltens-Skala

<i>Lokalisation</i>	<i>Punktzahl</i>	<i>Definition</i>
<b>Periventrikulär (0-6 Punkte)</b>		
Frontale Kappen (0-2)	0	Keine
Okzipitale Kappen (0-2)	1	Glattes Halo >1-5mm
Banden (0-2)	2	Große konfluierende Läsionen 5-10mm
<b>Veränderungen der tiefen weißen Substanz (0-24 Punkte)</b>		
Frontal (0-6 Punkte)	0	Keine Läsionen
Parietal (0-6 Punkte)		
Okzipital (0-6 Punkte)		
Temporal (0-6 Punkte)		
<b>Veränderungen der weißen Substanz innerhalb der Basalganglien (0-30 Punkte)</b>		
Nucleus caudatus (0-6 Punkte)	2	Größe <4mm; Anzahl >5
Putamen (0-6 Punkte)	3	Größe 4-10mm; Anzahl ≤5

Globus pallidus (0-6 Punkte)	4	Größe 4-10mm; Anzahl >5
Thalamus (0-6 Punkte)		
Capsula interna/externa (0-6 Punkte)	5	Größe >10mm; Anzahl ≥1
<b>Infratentorielle Veränderungen der weißen Substanz (0-24 Punkte)</b>	6	Konfluente Läsionen
Cerebellum (0-6 Punkte)		
Mesencephalon (0-6 Punkte)		
Pons (0-6 Punkte)		
Medulla (0-6 Punkte)		

Übersetzung nach Prins und Scheltens<sup>2</sup>

### 2.2.4.3. ARWMC-Skala

Wahlund und Kollegen definierten Veränderungen der weißen Substanz als hyperintense Läsionen größer gleich 5mm in der T2 oder FLAIR-gewichteten MRT.<sup>117</sup> Die von den Autoren 2001 erstbeschriebene ARWMC-Skala (*Age-Related White Matter Changes*) zur Auswertung der Veränderungen der weißen Substanz ermöglicht eine Differenzierung in Seitenbetonung, Größe und Lokalisation der Läsionen, sowohl in der MRT, als auch in der CT. Für eine Anwendung in der MRT spricht, neben einer etwas höheren Interrater-Reliabilität, vor allem bezogen auf frontale und parieto-okzipitale Hirnareale, auch eine höhere Sensitivität der MRT für kleine Veränderungen der weißen Substanz. Außerdem können infratentoriell gelegene Läsionen zuverlässiger in der MRT bestimmt werden.<sup>117</sup>

**Tabelle 4.** Übersicht der Punktevergabe zur Auswertung der Veränderungen der weißen Substanz mittels ARWMC-Skala.

<b>Veränderungen der weißen Substanz (Frontale, parieto-okzipitale, temporale, infratentorielle Läsionen)</b>	
<i>Punktzahl</i>	<i>Definition</i>
0	Keine Läsionen (beinhaltet symmetrische, gut definierte Kappen oder Banden)
1	Fokale Läsionen
2	Beginnende Konfluenz der Läsionen
3	Diffuse Beteiligung der gesamten Region, mit oder ohne Beteiligung von U-Fasern
<b>Läsionen der Basalganglien (Striatum, Globus pallidus, Thalamus, Capsula interna/externa, Insula):</b>	
<i>Punktzahl</i>	<i>Definition</i>
0	Keine Läsionen
1	1 fokale Läsion (≥ 5mm)
2	> 1 fokale Läsion
3	Konfluente Läsionen

Übersetzung nach Wahlund et. al. 2001<sup>117</sup>



Mit der ARWMC-Skala kann die Lage der Veränderungen der weißen Substanz getrennt für die linke und rechte Hemisphäre bestimmt werden. Die detaillierte Punktevergabe für jede Hirnregion ist in Tabelle 4 dargestellt. Die auszuwertenden Areale werden dabei wie folgt eingegrenzt: Als frontale Hirnregion sind die Areale anterior des Sulcus centralis beschrieben. Das parieto-okzipitale Areal besteht aus Lobus parietalis und occipitalis, die temporale Region aus dem Lobus temporalis. Zu den Basalganglien gehören die Capsulae externa und interna, sowie Globus pallidus, Striatum, Thalamus und Insula. Als infratentorielle Regionen sind der gesamte Hirnstamm mit Mesencephalon, Pons und Medulla oblongata, sowie das Kleinhirn definiert.<sup>117</sup>

### 2.3. Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mithilfe des Programms JMP® Version 11.2.0 (SAS Institute Inc.). Das Signifikanzniveau Alpha wurde auf 0.05 festgelegt.

Die in die Untersuchung eingeschlossenen Probanden wurden anhand ihres Alters (basierend auf der Publikation von *Dong et al.*<sup>81</sup> mit einem Grenzwert von 70 Jahren) und des Bestehens einer PE in die folgenden vier Gruppen eingeteilt: jüngere Personen ohne PE (jPn), jüngere Patienten mit PE (jPE), ältere Personen ohne PE (äPn) und ältere Patienten mit PE (äPE).

Zunächst wurden die vier Gruppen miteinander verglichen. Demographische und klinischen Daten, aber auch relevante Parameter der Gang- und Exekutivfunktion wurden mittels Median und Spannweite oder anhand ihrer Häufigkeit dargestellt. Die Berechnung der deskriptiven Statistik erfolgte mit dem Kruskal-Wallis-H-Test für nichtparametrische Daten, an den sich post-hoc Analysen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und Pearson Chi-Quadrat-Test bzw. Exaktem Fisher-Test anschlossen.

Die Korrelationen von Veränderungen der weißen Substanz mit Parametern der Gang- und Exekutivfunktion wurden für jede Gruppe mit Spearman-Rangkorrelationen berechnet. Signifikante Korrelationen der einzelnen Parameter innerhalb

der Gruppen wurden bildlich dargestellt und das daraus resultierende Muster anhand der Komplexität der verschiedenen Parameter visuell interpretiert.

In einem letzten Schritt wurde überprüft, inwiefern sich die vier Gruppen in den Spearman-Korrelationen signifikant unterscheiden. Dazu wurden die entsprechenden Spearman-Korrelationskoeffizienten ( $Rho$ ,  $\rho$ ) unter Berücksichtigung der Gruppengröße z-transformiert (Fischer Transformation) und dann mittels eines Z-Tests auf Gruppenunterschiede hin getestet.

### 3. Ergebnisse

Von den 138 in die Studie zur Erfassung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen eingeschlossenen Probanden waren 37 Patienten von einer PE betroffen (27%). Insgesamt 101 Probanden fielen in die Gruppe der Personen ohne PE (73%). Von den insgesamt eingeschlossenen Probanden fielen 51 Probanden (37%) in die ältere Gruppe der über 70-Jährigen. In der Gruppe der unter 70-jährigen waren 87 Probanden (63%). Die Gruppe der jPn bildete dabei den größten Teil der Probanden (N=65), gefolgt von den äPn (N=36). In der Gruppe der jPE waren 22, in der Gruppe der äPE 15 Probanden eingeschlossen.

Als Grundvoraussetzung für die Analyse der untersuchten Fragestellung wurde zunächst die Vergleichbarkeit der vier Gruppen jPn, jPE, äPn und äPE in den mittels Fazekas-Skala bewerteten Schweregraden der Veränderungen der weißen Substanz festgestellt. Dies war mit einem nicht signifikanten Unterschied ( $p=0.09$ ) gegeben. Die Häufigkeit und der Anteil der Probanden mit Fazekas-Grad 0 bis 3 innerhalb der jeweiligen Gruppe ist in Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5.** Vorhandensein und Schweregrad der Veränderungen der weißen Substanz innerhalb einzelner Gruppen nach Fazekas-Skala

	jPn		jPE		äPn		äPE	
	N	Häufigkeit [%]	N	Häufigkeit [%]	N	Häufigkeit [%]	N	Häufigkeit [%]
Grad 0	26	40	6	28	7	19	3	20
Grad 1	35	54	15	68	24	67	10	67
Grad 2	3	5	1	5	3	8	2	13
Grad 3	1	1	0	0	2	6	0	0
Ge- samt	65	100	22	100	36	100	15	100

Häufigkeit, Anteil der Probanden mit entsprechendem Fazekas-Grad innerhalb der Gruppe. Die Ergebnisse wurden gerundet. äPE, ältere Patienten mit Parkinson-Erkrankung (PE); äPn, ältere Personen ohne PE; jPE, jüngere Patienten mit PE; jPn, jüngere Personen ohne PE; N, Anzahl. Daten enthalten in Sartor (2017)<sup>1</sup>.

Anschließend wurden die demographischen und klinischen Daten auf mögliche signifikante Unterschiede sowohl zwischen jPn und jPE, als auch zwischen äPn und äPE untersucht. Die demographischen und klinischen Parameter, sowie Medikation und ausgewählte Parameter der Gang- und Exekutivfunktion werden mit Median und Spannweite bzw. mit der Häufigkeit in Tabelle 6 wiedergegeben.

**Tabelle 6.** Demographische und klinische Parameter

	<b>jPn (1)</b> <i>M (Spannweite)</i>	<b>jPE (2)</b> <i>M (Spannweite)</i>	<b>äPn (3)</b> <i>M (Spannweite)</i>	<b>äPE (4)</b> <i>M (Spannweite)</i>	
Anzahl (weiblich) *	65 (49%)	22 (41%)	36 (42%)	15 (27%)	0.44
Alter [Jahre]	57 (50 - 69)	62 (49 - 69)	77 (70 - 89) <sup>1,2</sup>	75 (70 - 89) <sup>1,2</sup>	<b>&lt;0.0001</b>
MMSE [0 - 30]	29 (15 - 30)	29 (17 - 30)	28 (16 - 30)	28 (17 - 30)	0.21
UPDRS III [0 - 132]	7 (0 - 38)	41 (16 - 78) <sup>1,3</sup>	12 (0 - 46)	38 (15 - 74) <sup>1,3</sup>	<b>&lt;0.0001</b>
BDI II [0 - 63]	11 (1 - 51)	9 (5 - 34)	11 (1 - 31)	12 (3 - 20)	0.99
LED [mg]	-	477 (200 - 1350)	-	698 (0 - 1500)	0.20
Anticholinergika [% von Gesamt] *	2	18 <sup>1</sup>	0 <sup>2</sup>	13 <sup>1,3</sup>	<b>0.004</b>
Cholinergika [% von Gesamt] *	0	5	0	7	0.12
Sedativa [% von Gesamt] *	28	59 <sup>1</sup>	19 <sup>2</sup>	53 <sup>3</sup>	<b>0.004</b>
Fazekas-Grad [0-3]	1 (0 - 3)	1 (0 - 2)	1 (0 - 3)	1 (0 - 2)	0.09
TMT-A [s]	36 (20 - 180)	51 (25 - 180)	55 (28 - 180) <sup>1</sup>	68 (36 - 180) <sup>1</sup>	<b>&lt;0.0001</b>
TMT-B [s]	104 (49 - 300)	254 (53 - 300) <sup>1</sup>	202 (64 - 300) <sup>1</sup>	300 (73 - 300) <sup>1</sup>	<b>&lt;0.0001</b>
ST Gehen [m/s]	0.95 (0.41 - 1.21)	0.91 (0.69 - 1.15)	0.87 (0.57 - 1.26)	0.83 (0.29 - 1.02)	0.08
ST 7er Subtraktion [N/s]	0.30 (0.12 - 0.66)	0.29 (0.14 - 0.63)	0.22 (0.06 - 0.93) <sup>1</sup>	0.19 (0.06 - 0.46) <sup>1,2</sup>	<b>0.012</b>
DT Gehen während 7er Subtraktion [m/s]	0.82 (0.38 - 1.14)	0.74 (0.51 - 1.05)	0.72 (0.44 - 1.37)	0.69 (0.38 - 0.86) <sup>1</sup>	<b>0.005</b>
DT 7er Subtraktion während Gehen [N/s]	0.33 (0.04 - 0.81)	0.26 (0.10 - 0.61)	0.31 (0.02 - 0.59)	0.27 (0.02 - 0.51)	0.09
DTC Gehen während 7er Subtraktion [%]	9.1 (-7.8 - 44.2)	13.1 (-8.5 - 37.1)	13.7 (-19.2 - 37.1)	19.9 (-1.2 - 43.4)	0.06
DTC 7er Subtraktion während Gehen [%]	-17.5 (-107.8 - 46.2)	-2.8 (-61.6 - 48.2)	-20.1 (-101.1 - 79.6)	-10.2 (-203.8 - 84.6)	0.43

Deskriptive Statistik und Ergebnisse des Kruskal-Wallis-H-Test / post hoc Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und \* Pearson Chi-Quadrat-Test / post hoc Exakter Fisher-Test. Signifikante Ergebnisse ( $p < 0.05$ ) sind fett gedruckt. <sup>1-4</sup> Signifikante Unterschiede ( $p < 0.05$ ) im Vergleich zu der Gruppe entsprechend der Nummerierung in der ersten Zeile; äPE, ältere Patienten mit einer Parkinson-Erkrankung (PE); äPn, ältere Personen ohne PE; BDI II, Becks-Depressions-Inventar II; DT, *Dual Task*; DTC, *Dual Task costs*; jPE, jüngere Patienten mit PE; jPn, jüngere Personen ohne PE; LED, Levodopa-Äquivalenzdosis<sup>118</sup>; M, Median; MMSE, *Mini-Mental State Examination*; N, Anzahl; ST, *Single Task*; TMT-A, *Trail Making Test Teil A*; TMT-B, *Trail Making Test Teil B*; UPDRS, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*. Daten enthalten in Sartor (2017)<sup>1</sup>.

Bedingt durch die Einteilung in altersabhängige Gruppen unterschieden sich die Gruppen signifikant hinsichtlich des Alters. Sowohl die äPn, als auch die äPE

waren signifikant älter als die jPn und signifikant älter als die jPE. Außerdem zeigten sich die erwarteten signifikanten Unterschiede im Testergebnis des motorischen Teils des UPDRS (UPDRS III). Hier zeigten die jPn und äPn signifikant bessere Ergebnisse als die Gruppen mit einer PE.

Die vier Gruppen unterschieden sich nicht signifikant im Anteil von Probanden, die cholinerge Medikamente einnahmen. Beim Anteil von Probanden, die Anticholinergika und Sedativa einnahmen, zeigten sich signifikante Unterschiede. Dabei nahmen die jPn signifikant weniger Anticholinergika ein als die jPE und die jPn; und äPn weniger als die äPE. Die jPn nahmen ebenfalls signifikant weniger Sedativa ein als die jPE, gleiches gilt für die äPn verglichen mit den äPE. Die jPE nahmen signifikant mehr Anticholinergika und Sedativa ein als die äPn. Insgesamt war der Anteil der Probanden ohne PE, die Medikamente aus diesen Substanzklassen benötigen, relativ gering.

Hinsichtlich der ausgewählten Parameter der Gang- und Exekutivfunktion unterschieden sich die Gruppen signifikant im TMT-A, im TMT-B, im ST 7er Subtraktion und im DT Gehen während 7er Subtraktion. Dabei zeigten die jPn bessere Leistungen im TMT-A, TMT-B und ST 7er Subtraktion verglichen mit den äPn und äPE, sowie im DT Gehen während 7er Subtraktion verglichen mit den äPE. Die jPn absolvierten den TMT-B auch signifikant schneller als die jPE. Die Gruppe der jPE zeigte bessere Ergebnisse im ST 7er Subtraktion als die äPE.

Die Ergebnisse der Spearman-Rangkorrelationen zwischen Veränderungen der weißen Substanz und den ausgewählten Parametern der Gang- und Exekutivfunktion werden in Tabelle 7 detailliert dargestellt.

**Tabelle 7.** Korrelationskoeffizienten zwischen Veränderungen der weißen Substanz, sowie Parametern der Gang- und Exekutivfunktion

	jPn (1) Spearman's $\rho$	jPE (2) Spearman's $\rho$	äPn (3) Spearman's $\rho$	äPE (4) Spearman's $\rho$
N	65	22	36	15
TMT-A [s]	0.19	<b>0.58**</b> ,3,4	0.07	-0.48
TMT-B [s]	<b>0.33*</b>	0.37	0.29	-0.11
ST Gehen [m/s]	0.05	<b>-0.61**</b> ,1	-0.31	-0.11
ST 7er Subtraktion [N/s]	0.03	-0.19	<b>-0.40*</b> ,1	0.19

DT Gehen während 7er Subtraktion [m/s]	-0.05	-0.02	-0.20	0.27
DT 7er Subtraktion während Gehen [N/s]	0.08	-0.37	-0.22	0.39
DTC Gehen während 7er Subtraktion [%]	0.14	-0.32	0.02	<b>-0.63<sup>*,1,3</sup></b>
DTC 7er Subtraktion während Gehen [%]	0.01	0.05	-0.33	<b>-0.56<sup>*,1</sup></b>

Veränderungen der weißen Substanz wurden mittels Fazekas-Skala ausgewertet. Korrelationskoeffizienten wurden mit *Spearman*-Rangkorrelation berechnet. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ . Signifikante ( $p < 0.05$ ) Gruppenunterschiede in der Korrelation zwischen den Gruppen sind entsprechend der Gruppennummerierung gekennzeichnet (<sup>1-4</sup>). äPE, ältere Patienten mit Parkinson-Erkrankung (PE); äPn, ältere Personen ohne PE; DT, *Dual Task*; DTC, *Dual Task costs*; jPE, jüngere Patienten mit PE; jPn, jüngere Personen ohne PE; N, Anzahl; ST, *Single Task*; TMT-A, *Trail Making Test* Teil A; TMT-B, *Trail Making Test* Teil B. Daten enthalten in *Sartor (2017)*<sup>1</sup>.

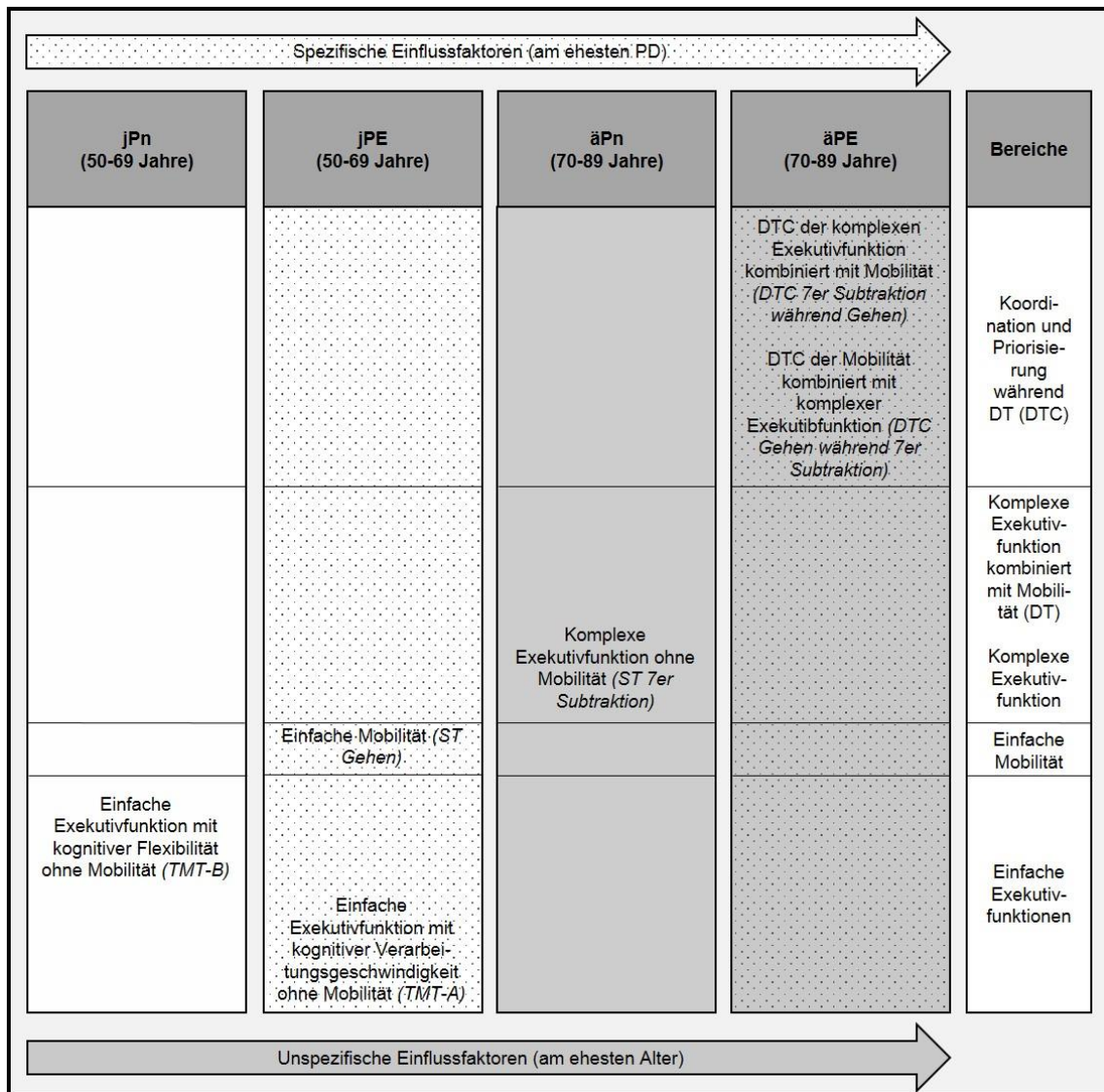
Innerhalb der verschiedenen Gruppen zeigte sich ein deutlich unterschiedliches Muster der signifikanten Korrelationen: In der Gruppe der jPn korrelierte die Punktzahl in der Fazekas-Skala mit dem TMT-B. In der post-hoc Analyse mittels Fisher Z-Transformation zeigte sich kein signifikanter Unterschied dieses Ergebnisses verglichen mit denen der anderen Gruppen.

In der Gruppe der jPE zeigte sich eine signifikante Korrelation der Punktzahl in der Fazekas-Skala mit dem TMT-A, wobei diese Gruppe sich hinsichtlich des Wertes signifikant von äPn und äPE unterschied. Außerdem korrelierte die Punktzahl in der Fazekas-Skala signifikant mit dem Ergebnis im ST Gehen in dieser Gruppe. Dieses Ergebnis unterschied sich signifikant von dem der jPn.

In der Gruppe der äPn korrelierte die Punktzahl in der Fazekas-Skala signifikant mit dem Wert des ST 7er Subtraktion. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied dieser Korrelation zu der der jPn.

In den äPE fand sich eine Korrelation der Punktzahl in der Fazekas-Skala erstens mit dem DTC Gehen während 7er Subtraktion. Dieses Ergebnis war signifikant unterschiedlich im Vergleich zu denen der jPn und der äPn. Zweitens zeigte sich in dieser Gruppe auch eine Korrelation mit dem DTC 7er Subtraktion beim Gehen, wobei sich diese signifikant zu dem Ergebnis der jPn unterschied.

Das Muster, das sich durch diese Unterschiede in den Korrelationen der vier Gruppen ergibt, ist in Abbildung 6 visualisiert.



**Abbildung 6.** Darstellung signifikanter Korrelationen von Schweregrad der Veränderungen der weißen Substanz mit Parametern von Gang- und Exekutivfunktion innerhalb der vier Gruppen mit und ohne höheres Alter und Parkinson-Erkrankung. äPE, ältere Patienten mit Parkinson-Erkrankung (PE); äPn, ältere Personen ohne PE; DT, *Dual Task*; DTC, *Dual Task costs*; ST, *Single Task*; TMT-A, *Trail Making Test* Teil A; TMT-B, *Trail Making Test* Teil B; jPE, jüngere Patienten mit PE; jPn, jüngere Personen ohne PE. Abbildung in englischer Version auch in Sartor (2017)<sup>1</sup>.

Auffällig war ein sehr unterschiedliches Agieren aller vier Gruppen in den jeweiligen Komplexitätsstufen. Während bei Probanden mit wenigen unspezifischen Einflussfaktoren, beispielsweise den jPn, die Veränderungen der weißen Substanz mit Aufgaben und Parametern niedriger Komplexität korrelierten (TMT-B), fanden sich bei den Probanden mit dem Höchstmaß an Einflussfaktoren, den äPE, Korrelationen bei den komplexesten Parametern (DTC). Bei den jPE, die

durch den spezifischen Faktor „PE“ beeinflusst wurden, zeigten sich Korrelationen der Veränderungen der weißen Substanz zu wenig bis mäßig komplexen Aufgaben (TMT-A und ST Gehen); in der Gruppe der äPn, bei denen das höhere Alter als unspezifischer Einflussfaktor vorlag, zu komplexer Exekutivfunktion (ST 7er Subtraktion).



## 4. Diskussion

### 4.1. Verschiedene Gruppen agieren auf unterschiedlichen Komplexitätsstufen

In dieser Untersuchung konnte der bereits bekannte Einfluss von Veränderungen der weißen Substanz auf Gang- und Exekutivfunktionen bestätigt werden.<sup>2,40,42,46,47,50,119,120</sup> Zusätzlich stellt diese Arbeit unseres Erachtens nach bis dato nicht bekannte Informationen vor: Unsere Ergebnisse sprechen für eine deutliche und selektive Assoziation zwischen den durch Veränderungen der weißen Substanz bedingten Defiziten der Gang- und Exekutivfunktionen und „spezifischen“ (in unserem Beispiel bedingt durch PE) und unspezifischen (altersbedingten) Hirnpathologien.<sup>1</sup>

Unterschiedliche Ergebnisse bei der Absolvierung von Aufgaben zur Testung kognitiver Fähigkeiten bei Probanden mit verschiedenen Hirnpathologien, beispielsweise in der Form von altersassoziierten Veränderungen oder von Veränderungen der weißen Substanz, wurden teilweise mit dem Konstrukt der „kognitiven Reserve“ erklärt.<sup>121–127</sup> Das Konzept der „kognitiven Reserve“ wird in der Literatur verwendet, um individuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit für altersabhängige und pathologische Hirnveränderungen zu erklären, die sich in der unterschiedlichen Absolvierung von Aufgaben zeigen kann.<sup>125</sup> Dabei werden zwei verschiedene Arten der Reserve unterschieden: Erstens beschreibt die „Hirnreserve“ einen quantitativen Messwert, wie ein größeres Gehirn bzw. eine höhere Anzahl an Neuronen, die es einem Gehirn ermöglichen, ein zunehmend akkumulierendes Ausmaß an Pathologien, beispielsweise im Rahmen der Alzheimer-Demenz, zu tolerieren, bis ein bestimmter Schwellenwert erreicht ist, ab dem klinische Symptome und Defizite sichtbar werden.<sup>124,125</sup> Zweitens beschreibt die „kognitive Reserve“, wie flexibel und effizient jemand in der Lage ist, die vorhandene „Hirnreserve“ zu nutzen<sup>124</sup> bzw. in welchem Ausmaß er in der Lage ist, alternative kognitive Prozesse zur Kompensierung vorhandener Hirnpathologien zu verwenden.<sup>125</sup> Diese Theorie wurde auch auf Veränderungen der weißen Substanz als eine Form der Hirnpathologie angewendet. Dabei scheint eine höhere

kognitive Reserve (beispielsweise erreicht durch ein höheres Bildungsniveau) den negativen Einfluss der Veränderungen der weißen Substanz auf die Kognition abzuschwächen.<sup>11</sup> *Brickman und Kollegen*<sup>123</sup> fanden auf jedem Bereich der kognitiven Funktion bei Probanden mit höherer kognitiver Reserve und höheren Schätzwerten für „Hirnreserve“ auch ein signifikant höheres Volumen der Veränderungen der weißen Substanz.<sup>123</sup> Die Theorie der „kognitiven Reserve“ kann auch erklären, warum manche Patienten, am ehesten eben die mit einer höheren „kognitiven Reserve“, einen späteren Beginn der Alzheimer-Demenz zeigen im Vergleich zu jemandem mit geringerer Reserve, dann aber eine schnellere Verschlechterung der kognitiven Funktionen zeigen nach der Erstmanifestation.<sup>125</sup> Scheinbar tolerieren sie ein höheres Ausmaß an Pathologie, bevor erste klinische Anzeichen auftreten, sie erreichen dann aber schneller den Punkt, an dem die Schwere der Pathologie ein „Funktionieren“ unmöglich machen.<sup>125</sup> *Stern und Kollegen*<sup>126</sup> beobachteten unter Verwendung von funktioneller MRT, in welchem Ausmaß bestimmte Hirnareale durch Aufgaben, die das Arbeitsgedächtnis fordern, aktiviert werden. In der Untersuchung zeigte sich eine stärkere Aktivierung dieser Areale mit zunehmender Schwierigkeit der Aufgabe, sowohl in der Gruppe der jüngeren Probanden (mittleres Alter 26 Jahre), als auch in der Gruppe der älteren Probanden (mittleres Alter 65 Jahre).<sup>126</sup> In der getrennten Betrachtung der Gruppen zeigten allerdings die älteren Probanden eine starke Aktivierung der Hirnareale bereits bei einfacheren Aufgaben, wohingegen eine ähnlich starke Aktivierung in der Gruppe der Jüngeren erst bei der schwierigsten Aufgabenstufe erreicht wurde.<sup>126</sup> Dies wurde als reduzierte Effizienz und Kapazität zerebraler Netzwerke im höheren Alter und damit als reduzierte „kognitive Reserve“ interpretiert.<sup>126</sup>

Überraschenderweise zeigt sich in unserer Untersuchung die Assoziation zwischen den durch Veränderungen der weißen Substanz bedingten Defiziten der Gang- und Exekutivfunktionen und spezifischen bzw. unspezifischen Hirnpathologien bei Probanden mit relativ wenig alters- oder PE-bedingter Hirnpathologie bereits bei eher wenig komplexen oder einfacheren Tests; bei Probanden mit einer stärkeren, relevanten alters- und PE-bedingten Hirnpathologie aber erst bei deutlich komplexeren Aufgaben. Es gab in unserer Untersuchung keinen Hinweis

darauf, dass dieser Effekt evtl. durch Störfaktoren, wie Medikamenteneinnahme oder andere Begleiterscheinungen, bedingt ist. Obwohl bei einem Teil der Gruppen die Zahl der Probanden mit Einnahme von beispielsweise Anticholinergika oder Sedativa relativ hoch war, zeigte sich bei diesen Gruppen kein vergleichbares Ergebnis in der Assoziation zwischen den durch Veränderungen der weißen Substanz bedingten Defiziten der Exekutivfunktionen und Alter bzw. PE. Auch das Konzept der kognitiven Reserve allein kann diesen Zusammenhang nicht hinreichend erklären. Im Folgenden werden alternative Erklärungsmodelle dargestellt und diskutiert.

#### 4.1.1. Einfluss der Veränderungen der weißen Substanz - Gruppe der jüngeren Personen ohne PE

In der Gruppe der jPn, die von keinerlei oder allenfalls geringer unspezifischer Hirnpathologie aufgrund des Alters betroffen sind, zeigte sich als einziges eine Assoziation der Veränderungen der weißen Substanz mit dem TMT-B. Er gilt als eher einfacher Test der kognitiven Flexibilität,<sup>86</sup> in dessen Bearbeitung eher umschriebene Hirnareale involviert sind<sup>86</sup>.

Die Beeinflussung einfacher Exekutivfunktionen durch Veränderungen der weißen Substanz ist bereits bekannt. *Zheng und Kollegen*<sup>47</sup> fanden in einer Studie bei Probanden mit hochgradigen Veränderungen der weißen Substanz signifikant schlechtere Ergebnisse im TMT verglichen mit weniger betroffenen Probanden gleichen Alters, allerdings waren die Probanden in dieser Erhebung wesentlich älter (mittleres Alter 78 Jahre).<sup>47</sup> Andere Studien stützen die negative Assoziation zwischen Veränderungen der weißen Substanz und Exekutivfunktionen bei älteren Probanden.<sup>128–130</sup> Allerdings finden sich in der Literatur kaum Daten zum Einfluss von Veränderungen der weißen Substanz auf kognitive Flexibilität und andere Exekutivfunktionen bei gesunden <70-Jährigen. Dies ist auch nicht verwunderlich, da aufgrund der geringen Prävalenz von Veränderungen der weißen Substanz in niedrigem Lebensalter<sup>14,15</sup> die Bildung einer ausreichend großen

Stichprobe jüngerer Probanden mit Veränderungen der weißen Substanz erschwert ist.

#### 4.1.2. Beeinflussung durch spezifische Hirnpathologie und Veränderungen der weißen Substanz - Gruppe der jüngeren Patienten mit PE

Als Gruppe, in der keine oder allenfalls geringe unspezifische, sehr wohl aber spezifische Hirnpathologien aufgrund des Vorliegens einer PE bekannt sind, zeigte sich bei den jPE eine Assoziation der Veränderungen der weißen Substanz mit dem Endergebnis des TMT-A und dem des ST Gehen (und somit mit einfacher Exekutivfunktion und einfacher Mobilität). Sowohl von diesen beiden Parameter, als auch vom TMT-B wird angenommen, dass sie von einer hohen kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit abhängen,<sup>86,103</sup> wobei in die Bearbeitung dieser Aufgaben eher begrenzte und umschriebene Hirnareale involviert sind<sup>86,99,101</sup>. Dass junge PE-Patienten Defizite in der Bearbeitung von Aufgaben zeigen, die von einer hohen kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit abhängen, konnte bereits gezeigt werden<sup>131</sup>. Andererseits konnte das Alters-adjustierte Volumen der Veränderungen der weißen Substanz in einer bevölkerungsbezogenen Studie<sup>81</sup> negativ assoziiert werden mit der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit. Auch eine andere Studie konnte zeigen, dass Veränderungen der weißen Substanz mit einer Abnahme der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit assoziiert sind.<sup>128</sup>

Basierend auf diesen Erkenntnissen könnte man annehmen, dass sich Veränderungen der weißen Substanz in Gehirnen mittleren Alters, die von keinen oder zusätzlich von allenfalls geringen unspezifischen oder spezifischen (in der vorliegenden Untersuchung dopaminabhängigen) Pathologien betroffen sind, vor allem und relativ selektiv auf Aufgaben auswirken, die von einer hohen kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit abhängig sind. Anders ausgedrückt: Aufgaben, die von einer hohen kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit abhängig sind, sind offensichtlich „empfindlich“ für spezifische Hirnpathologie in einem Alter von

50 bis 70 Jahren.<sup>1</sup> Diese Lebensphase wäre somit die „angreifbarste“ für Veränderungen der weißen Substanz im dorsolateralen präfrontalen Kortex, dem Gyrus frontalis medius und dem Gyrus precentralis<sup>37,86</sup>.

Diese Hypothese kann ggf. weiter gestützt werden durch die Assoziation von Veränderungen der weißen Substanz mit dem ST Gehen bei den jPE: In die vorliegende Untersuchung wurden Probanden eingeschlossen mit einem Hoehn und Yahr-Stadium von I-III<sup>72</sup> und somit relativ gut erhaltener Gehfähigkeit, aber bereits vorhandenen Defiziten des Ganges<sup>132,133</sup>. Das Vorliegen einer zusätzlichen Pathologie, wie es die Veränderungen der weißen Substanz darstellen, könnte hier auf eine Funktion zielen, die sich gerade in einer empfänglichen Lebensphase ohne ausreichend verfügbare Kompensationsmechanismen befindet und nicht, wie man annehmen könnte, durch Bodeneffekte hervorgerufen wurde.

#### 4.1.3. Beeinflussung durch unspezifische Hirnpathologie und Veränderungen der weißen Substanz - Gruppe der älteren Personen ohne PE

Die Assoziation zwischen Veränderungen der weißen Substanz und höherem Alter als unspezifische Hirnpathologie kann vermutlich am ehesten anhand von Aufgaben betrachtet werden, deren Ausführung einer erhöhten Aufmerksamkeit bedürfen. In der Gruppe der äPn fanden wir eine signifikante Assoziation der Veränderungen der weißen Substanz mit dem ST 7er Subtraktion, einem Parameter der komplexen Exekutivfunktion, der vor allem die Aufmerksamkeit eines Probanden fordert<sup>39</sup>. Die Messergebnisse des ST 7er Subtraktion in der Gruppe der äPn zeigten auch die größte Spannweite (0.06-0.93 Subtraktionen/s, siehe Tabelle 5) unter allen erhobenen Gruppen. Dies könnte darauf hinweisen, dass dieser Parameter das Ausmaß der Veränderungen der weißen Substanz bei Erwachsenen im höheren Lebensalter über einen weiten Bereich abbilden kann.

Dass das Alter als unspezifische Hirnpathologie auch Hirnareale und Aufgaben betrifft, die mit Exekutivfunktionen und v.a. auch Aufmerksamkeit verbunden wer-

den, konnte bereits gezeigt werden.<sup>57,58</sup> *Volkow und Kollegen*<sup>58</sup> fanden signifikante Korrelationen zwischen der altersabhängig verringerten zerebralen Dopamin-Aktivität und den Tests für Exekutivfunktion, Arbeitsgedächtnis, Abstraktion und Aufmerksamkeit. Die meisten Ergebnisse der Tests, darunter auch der TMT, korrelierten auch signifikant mit dem Alter der Probanden.<sup>58</sup> Allerdings wurde in dieser Studie nicht erhoben, inwiefern bei den Probanden auch Veränderungen der weißen Substanz vorlagen, es war alleinig das Alter bekannt. Betrachtet man das Muster der Komplexitätsstufen, das wir in unserer Untersuchung fanden, wäre es gut begründbar, dass Probanden mit weniger Pathologie signifikante Korrelationen mit einfachen Aufgaben der Exekutivfunktion, wie dem TMT in der Studie von *Volkow und Kollegen*<sup>58</sup> zeigen, wohingegen das Vorliegen einer zusätzlichen relevanten Pathologie, wie den Veränderungen der weißen Substanz, erst signifikante Korrelationen der älteren Probanden bei komplexen Exekutivfunktionen, wie dem ST 7er Subtraktion zeigt.

#### 4.1.4. Beeinflussung durch spezifische und unspezifische Hirnpathologien, sowie Veränderungen der weißen Substanz - Gruppe der älteren Patienten mit PE

Als Gruppe der Probanden, die sowohl von unspezifischen altersbedingten Pathologien, als auch von spezifischen Hirnpathologien durch die PE betroffen war, zeigten die äPE signifikante Korrelationen der Veränderungen der weißen Substanz mit den DTC. Diesen Parameter sahen wir als die komplexeste der hier evaluierten Aufgaben an. In deren Bewältigung sind zahlreiche Hirnareale involviert, u.a. der bilaterale Gyrus frontalis medius und der präfrontale Kortex<sup>110</sup>. Überraschenderweise waren diese Korrelationen negativ, d.h. ein höheres Ausmaß an Veränderungen der weißen Substanz führte zu niedrigeren DTC, was eine *Verbesserung* der Leistung im DT verglichen mit dem ST bedeutet.

Zu erwarten wäre eigentlich eine Verschlechterung der Leistung bei Probanden, die ein „Höchstmaß“ an Hirnpathologie aufweisen und noch dazu Aufgaben auf der höchsten Komplexitätsstufe durchführen. Zeitgleich wären auch bessere

Leistungen in Aufgaben geringerer Komplexitätsstufe zu erwarten, was aber nicht der Fall war. Die einzig sinnvolle Erklärung dafür scheint uns eine unerwartet schlechte Leistung in der Absolvierung der ST in dieser Gruppe. Wie lässt sich das erklären? Probanden mit multiplen Hirnpathologien leiden häufig unter Apathie, depressiven Verstimmungen und Motivationslosigkeit, was eine schlechte Leistung bei „einfachen Aufgaben“ erklären kann und was ggf. unter sehr herausfordernden Bedingungen in den Hintergrund treten kann<sup>134</sup>.

Eine andere mögliche Erklärung könnte sein, dass sich diese simultan ausgeführten Handlungen wechselseitig triggern und dabei als „interner Pulsgenerator“ für die jeweils andere Aufgabe dienen. Dies konnte bereits in einer Untersuchung an 10 gesunden Probanden mit einem Durchschnittsalter von 32 Jahren gezeigt werden, bei denen sich eine Überlagerung der Geschwindigkeit des Gangrhythmus mit dem schnellen Finger-Tippen unter DT Bedingungen zeigte.<sup>135</sup>

Die von *Bloem und Kollegen* begründete „*posture second*“ Theorie<sup>136</sup> kann die in unserer Untersuchung beobachteten Effekte nur teilweise erklären und nicht wesentlich zur Begründung der beschriebenen Beobachtung in der Gruppe der äPE beitragen. In der Theorie wird erklärt, dass jüngere Probanden während DT oder „multiplen Tasks“ (also Aufgaben, die gleichzeitiges Gehen und eine kognitive Aufgabe, aber auch das Vorhandensein von Hindernissen, Dunkelheit oder ähnliche Störfaktoren beinhalten) am ehesten eine „*posture first*“-Strategie anwenden.<sup>137</sup> Sie verlagern ihre Priorität auf eine der Aufgaben, am ehesten das Gehen und vernachlässigen dafür die simultane Aufgabe, was vermutlich zur Vorbeugung von Stürzen beiträgt.<sup>137</sup> Bei älteren Probanden lässt sich dieses Verhalten weniger häufig beobachten, aber insbesondere PE-Patienten scheinen eine *posture second*-Strategie anzuwenden.<sup>137</sup> Sie scheinen alle Teilaufgaben gleich zu priorisieren und vernachlässigen dabei das Gehen, beispielsweise stoppen sie das Gehen während sie sprechen, erzielen aber auch keine Erfolge in der simultanen kognitiven Aufgabe.<sup>137</sup>

Insgesamt zeigte sich im Vergleich eine unterschiedliche Leistungsfähigkeit der Gruppen in den verschiedenen Aufgaben, so dass die Assoziationen mit Veränderungen der weißen Substanz an verschiedenen „Leistungs“-Bereichen der

Tests erhoben wurden. Die äPE zeigten insgesamt eher schlechtere Ergebnisse, beispielsweise die niedrigste mediane Geschwindigkeit im ST Subtraktion in 7er Schritten, im ST Gehen oder im DT Gehen beim Subtrahieren verglichen mit den anderen Gruppen. Andere Gruppen zeigten zum Teil höhere Schwankungen der Werte um den Median, beispielsweise zeigte sich in der Gruppe der jPn im TMT-B die größte Spannweite verglichen mit den anderen Gruppen. Die unterschiedliche Charakteristik der Tests zielt dabei scheinbar auf verschiedene Bereiche in den Gruppen.

Wir haben keine signifikanten Assoziationen zwischen Veränderungen der weißen Substanz und dem Endergebnis des ST Gehen in den Gruppen der äPn und äPE gefunden. Bodeneffekte könnten zumindest teilweise das Fehlen der Assoziationen von Veränderungen der weißen Substanz mit einigen anderen Parametern erklären, beispielsweise dem TMT-B in den äPE (siehe auch Tabelle 7).<sup>1</sup>

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass unspezifische (altersbedingte), sowie spezifische (PE-bedingte) Hirnpathologien mit den durch Veränderungen der weißen Substanz bedingten Defiziten der Gang- und Exekutivfunktionen interagieren. Keiner der dargestellten Erklärungsansätze kann das in dieser Untersuchung gefundene Muster von selektiven Assoziationen dieser Faktoren vollständig erklären. Unsere Ergebnisse sollten aber berücksichtigt werden bei der Erstellung von Testbatterien und klinischen Prüfplänen für Studien, die den Einfluss von Veränderungen der weißen Substanz auf Gang- und Exekutivfunktionen bei älteren Probanden und Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen untersuchen. Sollten diese Ergebnisse in zukünftigen Studien bestätigt werden, können sie auch den praktischen Umgang und das klinische Management von älteren Personen mit Veränderungen der weißen Substanz und neurodegenerativen Erkrankungen in Kombination mit Defiziten der Gang- und Exekutivfunktionen beeinflussen.



## 4.2. Limitationen der Studie

Eine generelle Limitation der Studie ist bedingt durch die Erhebung der Daten im klinischen Alltag. Das Vorhandensein einer Erkrankung, die den stationären Aufenthalt nötig macht, und die Bewegung in einem ungewohnten Umfeld beeinflussen das Verhalten von Probanden, auch wenn quantitative Messungen standardisiert erfolgen und die klinische Erhebung relevante Beeinträchtigungen durch depressive Stimmung, eingeschränkte Kognition oder Schmerzen ausschließen (oder zumindest, wenn vorhanden, auch diagnostizieren) soll. Probanden zeigen auch unterschiedliche Motivationsniveaus, an den jeweiligen Untersuchungsabschnitten teilzunehmen. Mancher Proband beantwortet gerne Fragen im Gespräch mit dem Untersucher oder absolviert beispielsweise den TMT wie ein Rätsel mit einem gewissen Ehrgeiz. Andere können peinlich berührt reagieren, wenn sie mit Sensoren versehen den Stationsflur mehrmals auf und abgehen müssen. Ein Proband mit PE und schon bestehender Klinikerfahrung kann eine höhere Motivation haben, an einer Studie zu Gang- und Gleichgewichtsstörungen teilzunehmen, da er das Risiko genau solche Einschränkungen zu entwickeln, bereits selbst verspürt hat oder aber für sich als realistisch einschätzt.

Die breit gefächert angelegte Erhebung ermöglicht es zwar, vielfältige Gang- und Gleichgewichtsstörungen zu erfassen, für die Betrachtung einzelner Kohorten entstehen aber teilweise zu kleine Gruppengrößen. Auch könnten einzelne Bestandteile des klinischen Prüfplans zielgerichteter und detaillierter erhoben werden, wenn nur einzelne Probandengruppen betrachtet werden. Beispielsweise haben in der vorliegenden Studie alle Probanden den UPDRS absolviert, unabhängig davon, ob sie an PE erkrankt waren oder nicht. Auch wenn diese Untersuchung eine Vielzahl motorischer Funktionen untersucht, gibt sie beispielsweise keine detaillierte Information zu Muskelatrophien, Muskeltonus oder genauen Kraftgraden, was je nach Erkrankungsbild relevant sein kann. Die Erhebung der Daten inklusive klinischer Untersuchung, quantitativer Gangmessung und Ausfüllen des Fragebogens hat pro Probanden aber bereits 60 bis 90 Minuten gedauert und nur wenige engagierte Probanden wären laut unseren Erfahrungen

wohl gewillt gewesen, weitere zeitlich aufwendige Untersuchungen auf sich zu nehmen.

Auch die hier näher betrachtete Untersuchung soll im Folgenden kritisch betrachtet werden. Durch die Rekrutierung der Probanden im Rahmen des stationären Aufenthalts muss davon ausgegangen werden, dass die Gruppen der jPn und äPn nicht genau die Allgemeinbevölkerung widerspiegeln. Auch diese Probanden waren, wie bereits erwähnt, erkrankt und bedurften der stationären neurologischen Betreuung.

Ein weiterer Nachteil sind die ungleichmäßigen Gruppengrößen. Dies kann auch erklären, warum nicht alle Werte mit signifikanten Korrelationen innerhalb der jeweiligen Gruppe sich auch signifikant von den jeweiligen Werten der anderen Gruppen unterscheiden. Dennoch halten wir unsere Ergebnisse für valide und relevant, denn es scheint ein bestimmtes Prinzip zu geben, das dieses stabile Muster der gefunden signifikanten Assoziationen zwischen Veränderungen der weißen Substanz und Defiziten der Exekutivfunktionen über die vier Gruppen hinweg bedingt. Wir waren in der Lage, die klinische und neurologische Leistung der teilnehmenden Probanden umfangreich zu erfassen und nutzten auch zusätzliche Informationen, wie die MR-Bildgebung, um eventuelle zusätzliche Hirnpathologien unserer Probanden zu erfassen bzw. auszuschließen. Dennoch wäre eine Reevaluation unserer Erkenntnisse mit einer größeren Stichprobe, einer bevölkerungsbezogenen Kontrollgruppe und ausgewogenen Gruppengrößen, ggf. auch im Rahmen einer longitudinalen Beobachtung empfehlenswert, um die von uns beobachteten Erkenntnisse zu bestärken. In diesem Zusammenhang könnten auch Assoziationen zwischen höherem Lebensalter und dem Vorliegen einer PE, sowie Medikamenten-Interaktionen näher untersucht werden, was nicht Ziel dieser Studie war. Auch eine zusätzliche Auswertung der MR-Bildgebung hinsichtlich kortikaler Atrophie mittels geeigneter visueller Skalen oder volumetrischer Messmethoden wäre eine sinnvolle Ergänzung zukünftiger Studien.

Generell sollten die in dieser Untersuchung beobachteten Ergebnisse im Kontext der zu erwartenden medianen Unterschiede in den Testresultaten der verschiedenen Gruppen (siehe Tabelle 6) interpretiert werden. Die Gruppen, die keine oder nur minimale zusätzliche Hirnpathologien aufwiesen, zeigten generell bessere Testergebnisse in den Parametern der Gang- und Exekutivfunktion, als die Gruppe mit gleichzeitigem Vorliegen von spezifischen und unspezifischen Hirnpathologien. Außerdem soll hier angemerkt werden, dass die generelle Kognition der Probanden oder ihre Stimmung die Ergebnisse nicht relevant beeinflusst haben sollten, da sowohl die Ergebnisse des MMSE, als auch des BDI in den verschiedenen Gruppen vergleichbar waren.

## 5. Zusammenfassung

Veränderungen der weißen Substanz finden sich häufig in der zerebralen MRT, vor allem mit zunehmendem Alter und entstehen auf dem Boden einer zerebralen Mikroangiopathie. Sie werden mit der Entstehung von Behinderungen und mit Störungen der Exekutivfunktion, sowie Gang- und Gleichgewichtsstörungen assoziiert. In der Literatur konnten diese Assoziationen sowohl für ältere Probanden, als auch für Patienten mit einer PE nachgewiesen werden.

In unserer Studie zur Erfassung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen wurde die Häufigkeit, Ursachen und Risikofaktoren von Gang- und Gleichgewichtsstörungen der Patienten einer akut-neurologischen Klinik untersucht. In der vorliegenden Untersuchung sollte gezeigt werden, inwiefern die Faktoren „höheres Lebensalter“ (hier als Form einer unspezifischen Hirnpathologie) und „Vorliegen einer PE“ (hier als Form der spezifischen Hirnpathologie) assoziiert sind mit bestimmten, durch Veränderungen der weißen Substanz beeinflussten Defiziten der Gang- und Exekutivfunktionen.

Dazu wurden 138 Probanden untersucht (65 junge Personen ohne PE (50-69 Jahre, jPn), 22 jüngere Patienten mit PE (50-69 Jahre, jPE), 36 ältere Personen ohne PE (70-89 Jahre, äPn) und 15 ältere Patienten mit PE (70-89 Jahre, äPE)). Das Vorhandensein und der Schweregrad der Veränderungen der weißen Substanz wurde anhand der Fazekas-Skala im zerebralen MRT beurteilt. Die Gehgeschwindigkeit unter *Single*, sowie *Dual Task* Konditionen mit der Subtraktion in 7er Schritten, sowie der *Trail Making Test* wurden als Parameter der Gang- und Exekutivfunktionen verwendet. Die Korrelationen zwischen Veränderungen der weißen Substanz und den Parametern der Gang- und Exekutivfunktion wurden mittels Spearman-Rangkorrelationen berechnet und mittels eines Z-Tests (Fischer Transformation) auf Gruppenunterschiede hin getestet.

Die vier Gruppen unterschieden sich nicht relevant hinsichtlich ihrer demographischen und klinischen Parameter, sowie des Schweregrads der Veränderungen der weißen Substanz. jPn und jPE zeigten signifikante Korrelationen von Veränderungen der weißen Substanz mit eher einfachen Parametern der Gang- und

Exekutivfunktionen, äPn mit Parametern höherer Komplexitätsstufe und äPE mit den komplexesten Parametern dieser Untersuchung.

In dieser Untersuchung zeigte sich eine deutliche und selektive Assoziation zwischen den durch Veränderungen der weißen Substanz bedingten Defiziten der Gang- und Exekutivfunktionen und „spezifischen“ (in unserem Beispiel bedingt durch PE) und unspezifischen (altersbedingten) Hirnpathologien. Dieser Zusammenhang kann nicht allein durch das Konzept der kognitiven Reserve erklärt werden und auch die „posture second“ Theorie erklärt nur einen Teil der beobachteten Effekte. Teilweise scheint die unterschiedliche Leistungsfähigkeit der Gruppen in den verschiedenen Aufgaben eine Rolle zu spielen. Keiner der dargestellten Erklärungsansätze kann das in dieser Untersuchung gefundene Muster von selektiven Assoziationen vollständig erklären. Unsere Ergebnisse sollten dennoch in zukünftigen Studien zur Untersuchung des Einflusses von Veränderungen der weißen Substanz auf Gang- und Exekutivfunktionen bei älteren Probanden und Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen Berücksichtigung finden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Sartor, J. *et al.* White matter changes-related gait and executive function deficits: Associations with age and Parkinson's disease. *Front. Aging Neurosci.* **9**, 1–9 (2017).
2. Prins, N. D. & Scheltens, P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat. Rev. Neurol.* **11**, 157–165 (2015).
3. Hachinski, V. C., Potter, P. & Merskey, H. Leuko-Araiosis. *Arch Neurol* **44**, 21–23 (1987).
4. Pantoni, L. & Garcia, J. H. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. A review. *Stroke.* **26**, 1293–301 (1995).
5. Wardlaw, J. M. *et al.* Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* **12**, 822–838 (2013).
6. Pantoni, L. 2001-2011: A decade of the LADIS (leukoaraiosis and DISability) study: What have We learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovascular Diseases* **32**, 577–588 (2011).
7. Fazekas, F. *et al.* Pathologic correlates of signal hyperintensities. *Neurology* **43**, 1683–1689 (1993).
8. Poggesi, A. *et al.* Neurological abnormalities predict disability: The LADIS (Leukoaraiosis and DISability) study. *J. Neurol.* **261**, 1160–1169 (2014).
9. Gouw, A. A. *et al.* Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **82**, 126–135 (2011).
10. Jansen, O., Forsting, M. & Sartor, K. *RRR Neuroradiologie.* (Thieme Verlag, 2008).
11. Pinter, D., Enzinger, C. & Fazekas, F. Cerebral small vessel disease, cognitive reserve and cognitive dysfunction. *J. Neurol.* **262**, 2411–2419 (2015).
12. Schmidt, R. *et al.* White matter lesion progression: a surrogate endpoint for trials in cerebral small-vessel disease. *Am. Acad. Neurol.* **63**, 139–144 (2004).
13. Pinter, D. *et al.* Impact of small vessel disease in the brain on gait and balance. *Sci. Rep.* **7**, 1–8 (2017).
14. Fazekas, F., Chawluk, J. B., Alavi, A., Hurtig, H. I. & Zimmerman, R. a. MR Signal Abnormalities at 1 . 5 T in Alzheimer ' s Dementia and Normal Aging deficiency. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* **149**, 351–56 (1987).

15. Breteler, M. M. B. *et al.* Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: The Rotterdam Study. *Neurology* **44**, 1246–1246 (1994).
16. Pantoni, L. & Simoni, M. Pathophysiology of cerebral small vessels in vascular cognitive impairment. *Int. Psychogeriatrics* **15**, 59–65 (2003).
17. de Leeuw, F. E. *et al.* Aortic atherosclerosis at middle age predicts cerebral white matter lesions in the elderly. *Stroke* **31**, 425–429 (2000).
18. Verhaaren, B. F. J. *et al.* High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension* **61**, 1354–1359 (2013).
19. Gottesman, R. F. *et al.* Blood pressure and white-matter disease progression in a biethnic cohort: Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Stroke* **41**, 3–8 (2010).
20. de Leeuw, F.-E. *et al.* Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* **125**, 765–72 (2002).
21. Tiehuis, A. M. *et al.* Metabolic syndrome, prediabetes, and brain abnormalities on mri in patients with manifest arterial disease: The smart-mr study. *Diabetes Care* **37**, 2515–2521 (2014).
22. Park, K. *et al.* Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects. *Neurology* **69**, 974–978 (2007).
23. Knopman, D. S. *et al.* Vascular risk factors and longitudinal changes on brain MRI: The ARIC study. *Neurology* **76**, 1879–1885 (2011).
24. Schmidt, R. *et al.* Magnetic Resonance Imaging of the Brain in Diabetes. *Diabetes* **53**, 687 LP-692 (2004).
25. Pantoni, L. *et al.* Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability - The LADIS study: Rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology* **24**, 51–62 (2005).
26. Inzitari, D. Risk of Rapid Global Functional Decline in Elderly Patients With Severe Cerebral Age-Related White Matter Changes The LADIS Study. *Arch Intern Med* (2007).
27. Inzitari, D. *et al.* Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *BMJ* **339**, b2477 (2009).
28. Hofmann, A., Grobbee, D. E., de Jong, P. T. V. M. & Van Den Ouweland, F. A. Determinants of Disease and Disability in the Elderly : The Rotterdam Elderly Study. *Eur. J. Epidemiol.* **7**, 403–422 (1991).
29. Wharton, S. B., Simpson, J. E., Brayne, C. & Ince, P. G. Age-Associated white matter lesions: The MRC cognitive function and ageing study. *Brain Pathol.* **25**, 35–43 (2015).

30. Pohjasvaara, T. I. *et al.* White matter lesions are related to impaired instrumental activities of daily living poststroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **16**, 251–8 (2007).
31. Longstreth, W. T. *et al.* Clinical Correlates of White Matter Findings on Cranial Magnetic Resonance Imaging of 3301 Elderly People. *Stroke* **27**, 1274 LP-1282 (1996).
32. Ylikoski, A. *et al.* White Matter Hyperintensities on MRI in the Neurologically Nondiseased Elderly. *Stroke* **26**, 1171 LP-1177 (1991).
33. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study, M. C. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet* **357**, 169–175 (2001).
34. George, A. E. *et al.* Leukoencephalopathy in normal and pathologic aging. *Am. J. Neuroradiol.* **7**, 561–566 (1986).
35. Kalaria, R. N. Small vessel disease and Alzheimer's dementia: Pathological considerations. *Cerebrovasc. Dis.* **13**, 48–52 (2002).
36. Vemuri, P. *et al.* Vascular and amyloid pathologies are independent predictors of cognitive decline in normal elderly. *Brain* 761–771 (2015). doi:10.1093/brain/awu393
37. Smith, E. E. *et al.* Correlations between MRI white matter lesion location and executive function and episodic memory. *Neurology* **76**, 1492–1499 (2011).
38. Gunning-Dixon, F. M. & Raz, N. Neuroanatomical correlates of selected executive functions in middle-aged and older adults: A prospective MRI study. *Neuropsychologia* **41**, 1929–1941 (2003).
39. Yogev, G., Hausdorff, J. M. & Giladi, N. The Role of executive Function and attention in gait. *Mov. Disord.* **23**, 329–472 (2008).
40. Blahak, C. *et al.* 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**, 608–613 (2009).
41. Blahak, C. & Bänzner, H. Gangstörungen und Stürze bei älteren Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie - Klinische Präsentation, Klassifikation, Diagnostik und Therapie. *Aktuelle Neurol.* **41**, 107–115 (2014).
42. Baezner, H. *et al.* Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: The LADIS Study. *Neurology* **70**, 935–942 (2008).
43. Soumaré, A. *et al.* White matter lesions volume and motor performances in the elderly. *Ann. Neurol.* **65**, 706–15 (2009).
44. Zheng, J. J. J., Delbaere, K., Close, J. C. T., Sachdev, P. S. & Lord, S. R.



- Impact of white matter lesions on physical functioning and fall risk in older people: a systematic review. *Stroke*. **42**, 2086–2090 (2011).
45. Marshall, G. A., Hendrickson, R., Kaufer, D. I., Ivanco, L. S. & Bohnen, N. I. Cognitive correlates of brain MRI subcortical signal hyperintensities in non-demented elderly. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **21**, 32–35 (2006).
  46. de Laat, K. F. *et al.* Gait in Elderly With Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke* **41**, 1652–1658 (2010).
  47. Zheng, J. J. *et al.* Brain white matter hyperintensities, executive dysfunction, instability, and falls in older people: a prospective cohort study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **67**, 1085–1091 (2012).
  48. Sohn, Y. H. & Kim, J.-S. The Influence of White Matter Hyperintensities on the Clinical Feature of Parkinson's Disease. *Yonsei Medical Journal* **39**, 50–55 (1998).
  49. Kandiah, N. *et al.* Cerebral white matter hyperintensity in Parkinson's disease: a major risk factor for mild cognitive impairment. *Parkinsonism Relat. Disord.* **19**, 680–3 (2013).
  50. Theilmann, R. J. *et al.* White-matter changes correlate with cognitive functioning in Parkinson's disease. *Front. Neurol.* **4**, 1–10 (2013).
  51. Veselý, B., Antonini, A. & Rektor, I. The contribution of white matter lesions to Parkinson's disease motor and gait symptoms: a critical review of the literature. *J. Neural Transm.* 241–250 (2015). doi:10.1007/s00702-015-1470-9
  52. Veselý, B. & Rektor, I. The contribution of white matter lesions (WML) to Parkinson's disease cognitive impairment symptoms: A critical review of the literature. *Park. Relat. Disord.* **22**, 166–170 (2016).
  53. Bischoff, C. & Gräfin von Einsiedel, H. Bedeutung der Leukoaraiosis. *Nervenarzt* **68**, 609–619 (1997).
  54. Reiser, M., Kuhn, F.-P. & Debus, J. *Radiologie*. (Georg Thieme Verlag, 2017). doi:10.1055/b-004-132212
  55. Davous, P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur. J. Neurol.* **5**, 219–233 (1998).
  56. Fearnley, J. M. & Lees, a J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* **114** ( Pt 5, 2283–2301 (1991).
  57. Moeller, J. R. *et al.* The metabolic topography of normal aging. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **16**, 385–398 (1996).
  58. Volkow, N. D. *et al.* Association between declines in Brain Dopamine Activity with age and Cognitive and Motor Impairment in Healthy Individuals. *Am. J. Psychiatry* **155**, 344–349 (1998).
  59. Raji, C. A., Lopez, O. L., Kuller, L. H., Carmichael, O. T. & Becker, J. T.

- Age, Alzheimer disease, and brain structure. *Neurology* **73**, 1899–1905 (2009).
60. Smith, C. D., Chebrolu, H., Wekstein, D. R., Schmitt, F. A. & Markesbery, W. R. Age and gender effects on human brain anatomy: A voxel-based morphometric study in healthy elderly. *Neurobiol. Aging* **28**, 1075–1087 (2007).
  61. Raz, N. in *Handbook of Aging and Cognition* (eds. Craik, F. I. M. & Salthouse, T. A.) **2**, 1–90 (2000).
  62. Hodge, C. F. Changes in Ganglion Cells from Birth to Senile Death. Observations on Man an Honey-Bee. *J. Physiol.* **17**, 129–134 (1894).
  63. Parkinson, J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **14**, 223–236; discussion 222 (2002).
  64. Goetz, C. G. The history of Parkinson's disease: Early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **1**, (2011).
  65. Kalia, L. V. & Lang, A. E. Parkinson's disease. *Lancet* **386**, 896–912 (2015).
  66. Ascherio, A. & Schwarzschild, M. A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology* **15**, 1257–1272 (2016).
  67. Elbaz, A., Carcaillon, L., Kab, S. & Moisan, F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev. Neurol. (Paris)*. **172**, 14–26 (2015).
  68. de Lau, L. M. L. & Breteler, M. M. B. The Epidemiology of Parkinson's Disease. *Lancet Neurol.* **5**, 525–35 (2006).
  69. Gibb, W. R. G. & Lees, A. J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurgery, Psychiatry* **51**, 745–752 (1988).
  70. Postuma, R. B. *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **30**, 1591–1601 (2015).
  71. Maetzler, W., Liepelt, I. & Berg, D. Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurol.* **8**, 1158–1171 (2009).
  72. Hoehn, M. M. & Yahr, M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* **17**, 427–442 (1967).
  73. Noyce, A. J. *et al.* Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann. Neurol.* **72**, 893–901 (2012).
  74. Nalls, M. A. *et al.* Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat. Genet.* **46**, 989–993 (2014).

75. Gustavsson, A. *et al.* Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **21**, 718–779 (2011).
76. Stolze, H. *et al.* Prevalence of Gait disorders in hospitalized neurological patients. *Mov. Disord.* **20**, 89–94 (2005).
77. Bohannon, R. W. & Williams Andrews, A. Normal walking speed: A descriptive meta-analysis. *Physiotherapy* **97**, 182–189 (2011).
78. Amadori, K., Püllen, R. & Steiner, T. Gangstörungen im Alter. *Nervenarzt* **85**, 761–772 (2014).
79. Guralnik, J. M., Ferrucci, L., Simonsick, E. M., Salive, M. E. & Wallace, R. B. Lower-Extremity Function in Persons over the Age of 70 Years as a Predictor of Subsequent Disability. *N. Engl. J. Med.* **332**, 556–562 (1995).
80. Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* **12**, 189–198 (1975).
81. Dong, C. *et al.* Cognitive correlates of white matter lesion load and brain atrophy. *Neurology* **85**, 441–449 (2015).
82. Goetz, C. G. *et al.* Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov. Disord.* **23**, 2129–2170 (2008).
83. Gobbens, R. J. J., Van Assen, M. A. L. M., Luijkx, K. G. & Schols, J. M. G. A. The predictive validity of the tilburg frailty indicator: Disability, health care utilization, and quality of life in a population at risk. *Gerontologist* **52**, 619–631 (2012).
84. Lachs, M. S. *et al.* A Simple Procedure for General Screening for Functional Disability in Elderly Patients. *Ann. Intern. Med.* **112**, 699–706 (1990).
85. Bellmann, J. K., Bleich, S. B.-W., Doufrain, M. K.-B. gGmbH; & Al., E. Identifikation des geriatrischen Patienten. (2013). at <[http://www.bwkg.de/index.php?eID=tx\\_nawsecuredl&u=0&g=0&t=1459874629&hash=b4059931832b0b02d0ab26b50d7370c9545cd54b&file=fileadmin/RELAUNCH/Downloads/04\\_Aufgaben-und-Services/BWKG\\_Arbeitshilfe\\_IdentifikationgerPatient.pdf](http://www.bwkg.de/index.php?eID=tx_nawsecuredl&u=0&g=0&t=1459874629&hash=b4059931832b0b02d0ab26b50d7370c9545cd54b&file=fileadmin/RELAUNCH/Downloads/04_Aufgaben-und-Services/BWKG_Arbeitshilfe_IdentifikationgerPatient.pdf)>
86. Bowie, C. R. & Harvey, P. D. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat. Protoc.* **1**, 2277–2281 (2006).
87. Vazzana, R. *et al.* Trail Making Test predicts physical impairment and mortality in older persons. *J Am Geriatr Soc* **58**, 719–723 (2010).
88. Drane, D. L., Yuspeh, R. L., Huthwaite, J. S. & Klingler, L. K. Derived Trail Making Test indices: normative observations. *Neuropsychiatry. Neuropsychol. Behav. Neurol.* **15**, 39–43 (2002).

89. Ble, A. *et al.* Executive function correlates with walking speed in older persons: The InCHIANTI study. *J. Am. Geriatr. Soc.* **53**, 410–415 (2005).
90. Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R. & Ranieri, W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J. Pers. Assess.* **67**, 588–597 (1996).
91. Hill, H., McMeekin, P. & Parry, S. W. Does the falls efficacy scale international version measure fear of falling: A reassessment of internal validity using a factor analytic approach. *Age Ageing* **43**, 559–562 (2014).
92. Siderowf, A. D. & Werner, R. M. The EQ-5D--a generic quality of life measure-is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* **70**, 812–827 (2001).
93. Donath, L. *et al.* Mobile inertial sensor based gait analysis: Validity and reliability of spatiotemporal gait characteristics in healthy seniors. *Gait Posture* **49**, 371–374 (2016).
94. Donath, L., Faude, O., Lichtenstein, E., Nüesch, C. & Mündermann, A. Validity and reliability of a portable gait analysis system for measuring spatiotemporal gait characteristics: comparison to an instrumented treadmill. *J. Neuroeng. Rehabil.* **13**, 6 (2016).
95. Hobert, M. A. *et al.* 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).
96. Hasmann, S. Functional reach test differentiates individuals at high risk for Parkinson's disease from controls. *Front. Aging Neurosci.* (2014).
97. Yogev-Seligmann, G. *et al.* How does explicit prioritization alter walking during dual-task performance? Effects of age and sex on gait speed and variability. *Phys. Ther.* **90**, 177–186 (2010).
98. Grillner, S. The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. *Nat. Rev. Neurosci.* **4**, 573–586 (2003).
99. Jahn, K. *et al.* Brain activation patterns during imagined stance and locomotion in functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* **22**, 1722–1731 (2004).
100. Grillner, S. & Jessell, T. M. Measured motion: searching for simplicity in spinal locomotor networks. *Curr. Opin. Neurobiol.* **19**, 572–586 (2009).
101. Maetzler, W., Nieuwhof, F., Hasmann, S. E. & Bloem, B. R. Emerging therapies for gait disability and balance impairment: Promises and pitfalls. *Mov. Disord.* **28**, 1576–1586 (2013).
102. Hollman, J. H., McDade, E. M. & Petersen, R. C. Normative spatiotemporal gait parameters in older adults. *Gait Posture* **34**, 111–118 (2011).
103. Rosano, C. *et al.* Gait Measures Indicate Underlying Focal Gray Matter

- Atrophy in the Brain of Older Adults. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **63**, 1380–1388 (2008).
104. Patel, P. & Bhatt, T. Task Matters: Influence of Different Cognitive Tasks on Cognitive-Motor Interference During Dual-Task Walking. *Top. Stroke Rehabil.* **21**, 347–357 (2014).
  105. Szameitat, A. J., Schubert, T., Müller, K. & Von Cramon, D. Y. Localization of executive functions in dual-task performance with fMRI. *J. Cogn. Neurosci.* **14**, 1184–99 (2002).
  106. Nebel, K. *et al.* On the neural basis of focused and divided attention. *Cogn. Brain Res.* **25**, 760–776 (2005).
  107. Collette, F. *et al.* Involvement of both prefrontal and inferior parietal cortex in dual-task performance. *Cogn. Brain Res.* **24**, 237–251 (2005).
  108. Deprez, S. *et al.* The functional neuroanatomy of multitasking: Combining dual tasking with a short term memory task. *Neuropsychologia* **51**, 2251–2260 (2013).
  109. Buss, A. T., Wifall, T., Hazeltine, E. & Spencer, J. P. Integrating the Behavioral and Neural Dynamics of Response Selection in a Dual-task Paradigm: A Dynamic Neural Field Model of Dux *et al.* (). *J. Cogn. Neurosci.* **26**, 334–351 (2014).
  110. Szameitat, A. J., Vanloo, A. & Muller, H. J. Central as well as Peripheral Attentional Bottlenecks in Dual-Task Performance Activate Lateral Prefrontal Cortices. *Front. Hum. Neurosci.* **10**, 1–14 (2016).
  111. Van Straaten, E. C. W. *et al.* Impact of White Matter Hyperintensities Scoring Method on Correlations With Clinical Data: The LADIS Study. *Stroke* **37**, 836–840 (2006).
  112. Scheltens, P. *et al.* White matter changes on CT and MRI: an overview of visual rating scales. European Task Force on Age-Related White Matter Changes. *Eur. Neurol.* **39**, 80–89 (1998).
  113. Scheltens, P. *et al.* A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J. Neurol. Sci.* **114**, 7–12 (1993).
  114. Linortner, P. *et al.* White matter hyperintensities alter functional organization of the motor system. *Neurobiol. Aging* **33**, 197.e1-197.e9 (2012).
  115. Lee, S. J. & Lee, D. G. The cross-sectional and longitudinal relationships between white matter hyperintensities and dementia in patients with Parkinson's disease: A retrospective analysis of 132 patients in a single center. *Arch Gerontol Geriatr* **62**, 133–137 (2016).
  116. Kapeller, P. *et al.* Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: Scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke* **34**, 441–445

- (2003).
117. Wahlund, L. O. *et al.* A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. **32**, 1318–1322 (2001).
  118. Tomlinson, C. L. *et al.* Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **25**, 2649–2685 (2010).
  119. Schmidt, R. *et al.* Neuropsychologic correlates of MRI white matter hyperintensities: a study of 150 normal volunteers. *Neurology* **43**, 2490–4 (1993).
  120. De Laat, K. F. *et al.* Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease. *Brain* **134**, 73–83 (2011).
  121. Scarmeas, N. *et al.* Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: A PET study in healthy young and elderly subjects. *Neuroimage* **19**, 1215–1227 (2003).
  122. Steffener, J., Brickman, A. M., Rakitin, B. C., Gazes, Y. & Stern, Y. The impact of age-related changes on working memory functional activity. *Brain Imaging Behav.* **3**, 142–153 (2009).
  123. Brickman, A. M. *et al.* White matter hyperintensities and cognition: Testing the reserve hypothesis. *Neurobiol. Aging* **32**, 1588–1598 (2011).
  124. Tucker, A. M. & Stern, Y. Cognitive reserve in aging. *Curr. Alzheimer Res.* **8**, 354–60 (2011).
  125. Stern, Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* **11**, 1006–1012 (2012).
  126. Stern, Y. *et al.* Task difficulty modulates young-old differences in network expression. *Brain Res.* **1435**, 130–145 (2012).
  127. Fernandez-Cabello, S. *et al.* White matter hyperintensities and cognitive reserve during a working memory task: a functional magnetic resonance imaging study in cognitively normal older adults. *Neurobiol. Aging* **48**, 23–33 (2016).
  128. Prins, N. D. *et al.* Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain* **128**, 2034–2041 (2005).
  129. Tullberg, M. *et al.* White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology* **63**, 246–253 (2004).
  130. Murray, M. E. *et al.* Functional impact of white matter hyperintensities in cognitively normal elderly subjects. *Arch Neurol* **67**, 1379–1385 (2011).
  131. Lee, C., Grossman, M., Morris, J., Stern, M. B. & Hurtig, H. I. Attentional resource and processing speed limitations during sentence processing in Parkinson's disease. *Brain Lang.* **85**, 347–356 (2003).
  132. Mancini, M., Zampieri, C., Carlson-Kuhta, P., Chiari, L. & Horak, F. B.

Anticipatory postural adjustments prior to step initiation are hypometric in untrated Parkinson disease: an accelerometer based approach. *Eur. J. Neurol.* **16**, 1028–1034 (2009).

133. King, L. a *et al.* Do clinical scales of balance reflect turning abnormalities in people with Parkinson's disease? *J. Neurol. Phys. Ther.* **36**, 25–31 (2012).
134. Metzger, F. G. *et al.* Dual tasking for the differentiation between depression and mild cognitive impairment. *Front. Aging Neurosci.* **8**, 1–9 (2016).
135. Ebersbach, G., Dimitrijevic, M. R. & Poewe, W. Influence of concurrent tasks on gait: a dual-task approach. *Percept. Mot. Skills* **81**, 107–13 (1995).
136. Bloem, B. R., Grimbergen, Y. A., van Dijk, J. G. & Munneke, M. The 'posture second' strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* **248**, 196–204 (2006).
137. Bloem, B. R., Grimbergen, Y. A. M., van Dijk, J. G. & Munneke, M. The 'posture second' strategy: A review of wrong priorities in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **248**, 196–204 (2006).

## 7. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Neurologie Tübingen in der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen unter der Betreuung von Prof. Dr. Walter Maetzler durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Walter Maetzler in Zusammenarbeit mit Dr. Markus Hobert. An der Erstellung des klinischen Prüfplans waren ebenfalls Dr. Kristina Bettecken, Felix Bernhard und ich beteiligt.

Die Datenerhebung wurde (nach Einarbeitung in die Methodik der Fragebögen durch Dr. Sandra Hasmann, Dr. Markus Hobert, Tanja Heger und Susanne Nussbaum, sowie Einarbeitung in die Nutzung des Ganganalyse-Systems durch Marc Hofmann,) von mir in Zusammenarbeit mit Felix Bernhard und Dr. Kristina Bettecken durchgeführt. Dabei wurden von mir 266 Patienten über die Studie aufgeklärt und nach schriftlicher Einwilligung die Daten von 154 Probanden durch mich erhoben und dokumentiert. Die medizinische Geschichte aller teilnehmenden Probanden einschließlich Vorerkrankungen wurde von mir erhoben mit Hilfestellung durch Felix Bernhard und Prof. Dr. Walter Maetzler. Meltem Ciliz unterstützte mich in der Auswertung der Medikamentenanamnese der Probanden.

Die Auswertung der MRT-Bildgebungen erfolgte eigenständig nach Einarbeitung in die Methodik durch Marije Benedictus und Mara ten Kate. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Anleitung durch Prof. Dr. Walter Maetzler und Dr. Markus Hobert und mit Hilfestellung von Dr. Sebastian Heinzl, sowie Johanna Geritz. Die vorliegenden Abbildungen 1, 5 und 6 wurden eigenständig erstellt mit Hilfestellung durch Prof. Dr. Walter Maetzler. Die Abbildungen 2, 3 und 4 erstellte ich in Zusammenarbeit mit Dr. Kristina Bettecken. Die Tabellen 5, 6 und 7 erstellte ich in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Walter Maetzler und Dr. Markus Hobert.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Weil der Stadt, den 15.04.2018



## 8. Veröffentlichungen

Aus der hier vorgestellten Arbeit und der Mitarbeit der Promovendin in der Studie zur Erfassung von Gang- und Gleichgewichtstötungen gingen die untenstehenden Publikationen hervor. Die Publikation Sartor et al. (2017)<sup>1</sup> enthält im Wesentlichen die in dieser Arbeit vorgelegten Analysen. Identisch bzw. ähnlich zu den dort publizierten Ergebnissen sind somit die Tabellen 5, 6 und 7, sowie die Abbildungen 5 und 6.

Jennifer Sartor\*, Kristina Bettecken\*, Felix P. Bernhard\*, Marc Hofmann, Till Gladow, Tobias Lindig, Meltem Ciliz, Mara ten Kate, Johanna Geritz, Sebastian Heinzl, Marije Benedictus, Philip Scheltens, Markus A. Hobert, Walter Maetzler (2017) White matter changes-related gait and executive function deficits: Associations with age and Parkinson's disease. *Front. Aging Neurosci.* 9:213. doi:10.3389/fnagi.2017.00213. eCollection 2017. Erratum in: *Front Aging Neurosci.* 2017 Oct 17;9:342.

Mit Corrigendum wegen einem vergessenen Sternchens bei der Beschreibung der gleichwertigen Erstautorschaften: Jennifer Sartor\*, Kristina Bettecken\*, Felix P. Bernhard\*, Marc Hofmann, Till Gladow, Tobias Lindig, Meltem Ciliz, Mara ten Kate, Johanna Geritz, Sebastian Heinzl, Marije Benedictus, Philip Scheltens, Markus A. Hobert, Walter Maetzler (2017) Corrigendum: White matter changes-related gait and executive function deficits: Associations with age and Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci.* 2017 Oct 17;9:342. doi:10.3389/fnagi.2017.00342. eCollection 2017.

Kristina Bettecken\*, Felix P. Bernhard\*, Jennifer Sartor\*, Markus Hobert, Marc Hofmann, Till Gladow, Janet M. T. van Uem, Inga Liepelt-Scarfone, Walter Maetzler (2017) No relevant association of kinematic gait parameters with Health-related Quality of Life in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2017 May 22;12(5):e0176816. doi: 10.1371/journal.pone.0176816. eCollection 2017.

Felix P. Bernhard\*, Jennifer Sartor\*, Kristina Bettecken\*, Markus A. Hobert, Carina Arnold, Yvonne Weber, Sven Poli, Nils G. Margraf, Christian Schlenstedt,

Clint Hansen, Walter Maetzler (2018) Wearables for gait and balance assessment at the neurological ward - Study design and first results of a prospective cross-sectional feasibility study with 384 inpatients. Eingereicht in BMC Neurology.

\*Die markierten Autoren haben gleichberechtigt zur entsprechenden Arbeit beigetragen.

Markus A. Hobert, Felix P. Bernhard, Kristina Bettecken, Jennifer Sartor, Walter Maetzler, Michael Jamour (2018) Validierung des Geriatrie-Checks in einer Kohorte von stationären neurologischen Patienten. Eingereicht in Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie.

## Danksagung

Ich bedanke mich bei allen Probanden und Patienten der Studie zur Erfassung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen für Ihre Teilnahme und die weitreichenden klinischen Erfahrungen, die ich im Rahmen der Studie machen durfte.

Mein ausdrücklicher Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Walter Maetzler, für die engagierte Betreuung, sowohl während der Studie, aus der diese Arbeit hervorgehen konnte, als auch bei der Anfertigung der daraus hervorgegangenen Veröffentlichung. Eine so kompetente und umfassende Betreuung, jederzeit erreichbar und bereit zu Rat und Hilfeleistung zu sein, einschließlich moralischer Unterstützung und kontinuierlicher Motivation, ist nicht selbstverständlich und dafür meinen herzlichen Dank!

Weiterhin möchte ich meinem Zweitbetreuer, Dr. Markus Hobert, danken für die umfangreiche Unterstützung in der Einarbeitung in das Themengebiet, die Anleitung in der statistischen Auswertung und die viele konstruktive Kritik, sowie die große Bereitschaft zu weiterer Unterstützung.

Ich danke Kristina Bettecken und Felix Bernhard für die gegenseitige Unterstützung in der Datensammlung, sowie in der anschließenden Auswertung der Daten und für die gemeinsame Ko-Autorenschaften, die daraus hervorgingen.

Auch dem gesamten Team der Arbeitsgruppe Funktionelle Neurogeriatrie, einschließlich Tanja Heger, Corina Maetzler und Susanne Nussbaum, danke ich für die organisatorischen Hilfestellungen und die vielen wertvollen Hinweise.

Mein besonderer Dank gilt meinem Verlobten, Oliver Pfeiffer und sowohl seiner, als auch meiner Familie für die wertvolle Unterstützung im Hintergrund, die Motivation auch in schwierigen Momenten und die vielen kleinen Hilfestellungen, die mir jederzeit den Rücken freigehalten und die ausführliche Beschäftigung mit der Neurologie und der vorliegenden Arbeit erst möglich gemacht haben.

# Anhang

## Klinischer Prüfplan

### 1. Studienprotokoll zur Dokumentation durch den Untersucher

#### Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik

Probanden-ID:         Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_  
 Geburtsjahr     M  W

Einschlusskriterien	ja	nein
• Einverständnis seitens des Patienten bzw. des gesetzlich bestellten Betreuers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Alter zwischen 40 und 89 Jahren, keine Bewusstseins Einschränkung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Selbständig steh- und gehfähig (Hilfsmittel erlaubt) Welches Hilfsmittel? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Vorliegen einer Gang- und Gleichgewichtsstörung (Eine Gangstörung wird definiert durch Vorliegen einer verlangsamten normalen Gehgeschwindigkeit (Mittelwert -15% = für Männer bis 59 Jahre 1.19m/s und für Frauen 1.10m/s, für Männer zwischen 60-69 Jahren 1.14m/s und für Frauen 1.05m/s, für Männer zwischen 70-79 Jahren 1.06m/s und für Frauen 0.97m/s, und für Männer zwischen 80-89 Jahren 0.82m/s und für Frauen 0.79m/s (Bohannon & Williams Andrews, 2011)), abnormes Gangmuster (klinische Einschätzung) und/oder das Verwenden von Hilfsmitteln. Armschwung wird nicht bewertet da unspezifisch; 4m-Gehstrecke: _____ sec., Gehgeschwindigkeit: _____ m/s Eine Gleichgewichtsstörung wird definiert durch zumindest einen unerklärten Sturz ohne Bewusstlosigkeit im Verlauf der letzten 2 Jahre, oder die Unfähigkeit den Tandemstand (ein Fuß vor dem anderen) für 10 Sekunden durchzuführen (Amadori et al., 2014; Guralnik, Ferrucci, Simonsick, Salive, & Wallace, 1995).) Stürze im Verlauf der letzten 2 Jahre: _____  <b>Kommentare / Art des Hilfsmittels:</b> (falls benötigt)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tandemstand 10 Sekunden mgl. Ja <input type="checkbox"/> , nein <input type="checkbox"/> (bitte ankreuzen)		

**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_  
 Geburtsjahr  M  W

<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>ja</b>	<b>nein</b>
• Jede Beeinträchtigung, die den Probanden davon abhält, seine selbstständige Einverständniserklärung zu geben bzw. fehlendes Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung seitens des gesetzlichen Betreuers.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Ausgeprägte Sturzneigung (>1 Sturz / Woche; aufgrund der damit erhöhten Sturzgefahr während der Untersuchung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• MMSE <10 Punkte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Pallästhesie**

	rechts (x/8)	links (x/8)
Daumengrundgelenk		
Malleolus lat.		

**Grip Force**

**rechts** Test 1 \_\_\_\_\_ kg      **links** Test 1 \_\_\_\_\_ kg  
 Test 2 \_\_\_\_\_ kg                      Test 2 \_\_\_\_\_ kg

**Kommentare:**

**Körpermaße (vom Untersucher gemessen, nicht erfragt!)**

**Größe**                      \_\_\_\_\_ m  
**Gewicht**                      \_\_\_\_\_ kg  
**BMI**                                      \_\_\_\_\_ kg/cm<sup>2</sup>  
**Trochanterhöhe**                      \_\_\_\_\_ cm  
**Höhe Sensor LWS**                      \_\_\_\_\_ cm

**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_  
Geburtsjahr  M  W

**Dauer der Gang-/Gleichgewichtstörung**

**Erstmanifestation:** \_\_\_\_\_

**Erstdiagnose:** \_\_\_\_\_

**Zuweisungsgrund in die Neurologie**

**Hauptdiagnose:** \_\_\_\_\_

**Erstmanifestation:** \_\_\_\_\_

**Nebendiagnose 1:** \_\_\_\_\_

**Erstmanifestation:** \_\_\_\_\_

**Nebendiagnose 2:** \_\_\_\_\_

**Erstmanifestation:** \_\_\_\_\_

**Nebendiagnose 3:** \_\_\_\_\_

**Erstmanifestation:** \_\_\_\_\_

**Nebendiagnose 4:** \_\_\_\_\_

**Erstmanifestation:** \_\_\_\_\_

**Nebendiagnose 5:** \_\_\_\_\_

**Erstmanifestation:** \_\_\_\_\_

Arztbrief vorhanden?

MRT Bildgebung(en) (höchstens 5 Jahre alt) vorhanden?

Ja / nein

Wo erhältlich?

**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:        Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_  
 Geburtsjahr     M  W

**Stürze & Gangunsicherheit**

Stürze	½ Jahr	1 Jahr	2 Jahre	Sturzdetails (Tätigkeit, Verletzungen/Sturzfolgen, Sturzrichtung/vegetative Symptome/Bewusstseinsverlust):
ja/Anzahl				
nein				

**Gangunsicherheit:**  ja  
 nein

**Kommentare:**

**BIA (Bioimpedanz-Messung)**

Rz \_\_\_\_\_  
 Xc \_\_\_\_\_

**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_  
 Geburtsjahr  M  W

**UPDRS Part III**

UPDRS Part III	Neck/Lip/Jaw	Upper Extremities		Lower Extremities		other
		right	left	right	left	
<input type="checkbox"/> Patient / <input type="checkbox"/> Caregiver / <input type="checkbox"/> Both						
<input type="checkbox"/> ON STATE / <input type="checkbox"/> OFF STATE						
3.1 Speech						
3.2 Facial expression						
3.3 Rigidity						
3.4 Finger Tapping						
3.5 Hand movements						
3.6 Rapid alternating move.						
3.7 Toe Tapping						
3.8 Leg agility						
3.9 Arising from chair						
3.10 Gait						
3.11 Freezing of gait						
3.12 Postural stability						
3.13 Posture						
3.14 Body bradykinesia						
3.15 Postural Tremor						
3.16 Kinetic Tremor						
3.17 Rest Tremor Amplitude						
3.18 Constancy of Rest Tremor						
<b>Gesamt</b>						
Dyskinesias present during rating?	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> interfere with Rating	<input type="checkbox"/> no				
Hoehn & Yahr						

**Tilburg Frailty Indicator (TFI) (Auszug)**

Is your patient living alone? Yes  No  Unknown   
 Involuntary weight loss in the past 3 months? Yes  No  Unknown   
 Fatigability from the past 3 months? Yes  No  Unknown   
 Have some mobility difficulties for the past 3 months? Yes  No  Unknown   
 Memory complaints? Yes  No  Unknown



**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Geburtsjahr  M  W

**Geriatrisches Screening nach Lachs**

Die markierten Items sind im Patientenbogen zum Selbstauffüllen zu finden. Alle anderen Items sind bereits in anderen Skalen enthalten und können von dort übernommen werden.

PROBLEM	UNTERSUCHUNG	PATHOLOGISCHES RESULTAT	
1. Sehen	-Fingerzahl mit Brille in 2m Entfernung erkennen -Nahvisus oder Lesen einer Überschrift -Frage: Hat sich Ihre Sehfähigkeit in letzter Zeit verschlechtert?	Kein korrektes Erkennen bzw. Lesen möglich oder die Frage wird mit JA beantwortet.	<input type="checkbox"/>
2. Hören	Flüstern der folgenden Zahlen in ca. 50 cm Entfernung nach Ausatmung in das angegebene Ohr, während das andere zugehalten wird: 6 1 9 - linkes Ohr 2 7 3 - rechtes Ohr	Mehr als eine Zahl wird falsch erkannt.	<input type="checkbox"/>
3. Arme	Bitten Sie den Patienten, beide Hände hinter den Kopf zu legen und einen Kugelschreiber vom Tisch/Bettdecke aufzuheben.	Mindestens eine Aufgabe wird nicht gelöst.	<input type="checkbox"/>
4. Beine	Bitten Sie den Patienten, aufzustehen, einige Schritte zu gehen und sich wieder zu setzen.	Patient ist nicht in der Lage, eine dieser Tätigkeiten selbständig auszuführen.	<input type="checkbox"/>
5. Blasenkontinenz	Frage: Konnten Sie in letzter Zeit den Urin versehentlich nicht halten?	Antwort des Patienten: JA	<input type="checkbox"/>
6. Stuhlkontinenz	Frage: Konnten Sie in letzter Zeit den Stuhl versehentlich nicht halten?	Antwort des Patienten: JA	<input type="checkbox"/>
7. Ernährung	Schätzen Sie das Patientengewicht.	Nicht normalgewichtig (untergewichtig?)	<input type="checkbox"/>
8.a. Kognitiver Status	Nennen Sie dem Patienten die folgenden Begriffe und bitten Sie ihn, sich zu merken: Zitrone - Schlüssel - Ball Bitten Sie den Patienten, die Begriffe zu wiederholen.		<input type="checkbox"/>
9. Aktivität	Fragen Sie den Patienten: -Können Sie sich selbst anziehen? -Können Sie mindestens eine Treppe steigen? -Können Sie selbst einkaufen gehen?	Eine oder mehrere Frage(n) wird mit NEIN beantwortet.	<input type="checkbox"/>
10. Depression	Fragen Sie den Patienten: Fühlen Sie sich oft traurig oder niedergeschlagen?	Bei Antwort JA oder ggf. Eindruck des Arztes	<input type="checkbox"/>
8.b. Kognitiver Status	Fragen Sie die Begriffe aus 8a ab: Zitrone - Schlüssel - Ball	Einen oder mehrere Begriffe vergessen.	<input type="checkbox"/>
11. Soziale Unterstützung	Frage: Haben Sie Personen, auf die Sie sich verlassen und die Ihnen zu Hause regelmäßig helfen können?	Bei Antwort des Patienten: NEIN.	<input type="checkbox"/>
12. Allgemeine Risikofaktoren	Frage: Wann waren Sie zum letzten Mal im Krankenhaus?	Vor weniger als 3 Monaten	<input type="checkbox"/>
13. Allgemeine Risikofaktoren	Sind Sie in den letzten Monaten gestürzt?	Antwort: JA	<input type="checkbox"/>
14. Allgemeine Risikofaktoren	Nehmen Sie regelmäßig mehr als 5 verschiedene Medikamente?	Antwort: JA	<input type="checkbox"/>
15. Allgemeine Risikofaktoren	Leiden Sie häufig unter Schmerzen?	Antwort: JA	<input type="checkbox"/>

**SUMME** pathologische Antworten

**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_  
 Geburtsjahr  M  W

**MMSE**

**QUELLENDOKUMENT FÜR PRUFZENTREN – PRÜFPLAN Nr.**  
 Patienten-Initialen: \_\_\_\_\_ Randomisierungsnr. \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_ Besuch: \_\_\_\_\_  
 Seite 1 von 4

**Mini-Mental State Examination (MMSE)**

**Anleitungen:** Worte/Sätze im **Fettdruck** sind dem Patienten/der Patientin laut und deutlich vorzulesen. Ersetzungen von Items erscheinen in Klammern. Die Testabnahme sollte ungestört erfolgen und in der vom Patienten/von der Patientin hauptsächlich verwendeten Sprache durchgeführt werden. Bei einer falschen Antwort wird ein Kreis um die „0“ gesetzt, bei einer richtigen Antwort wird die „1“ eingekreist. Beginnen Sie die Testabnahme, indem Sie die beiden folgenden Fragen stellen:  
**Haben Sie irgendwelche Schwierigkeiten mit Ihrem Gedächtnis?**  
**Kann ich Ihnen einige Fragen über Ihr Gedächtnis stellen?**

ZEITLICHE ORIENTIERUNG	ANTWORT	SCORE (einkreisen)	
<b>Welches Jahr haben wir?</b>	_____	0	1
<b>Welche Jahreszeit haben wir?</b>	_____	0	1
<b>Welchen Monat haben wir?</b>	_____	0	1
<b>Welchen Wochentag haben wir?</b>	_____	0	1
<b>Welches Datum haben wir?</b>	_____	0	1

**RÄUMLICHE ORIENTIERUNG\***

<b>Wo sind wir im Moment? Wie heißt das Land (der Staat)?</b>	_____	0	1
<b>Wie heißt das Bundesland (die Stadt)?</b>	_____	0	1
<b>Wie heißt die Stadt (der Stadtteil)?</b>	_____	0	1
<b>Wie heißt das Gebäude (Klinik/Praxis/Altersheim)?</b>	_____	0	1
<b>In welchem Stockwerk befinden wir uns (Zimmernummer oder Anschrift)?</b>	_____	0	1

\* Es können alternative Bezeichnungen genutzt und schriftlich festgehalten werden, die für die Umfeldgegebenheiten angemessen sind und die Lokation zunehmend präzisieren.

**MERKFÄHIGKEIT**

**Hören Sie mir aufmerksam zu. Ich werde drei Worte sagen. Wenn ich mit dem Sprechen fertig bin, werden Sie diese Worte wiederholen. Sind Sie bereit? Hier sind die Worte... APFEL [Pause], LAMPE [Pause], TISCH [Pause]. Wiederholen Sie jetzt diese Worte.**  
 [Bis zu 5 Mal wiederholen, Punkte jedoch nur für den ersten Versuch vergeben.]

<b>APFEL</b>	_____	0	1
<b>LAMPE</b>	_____	0	1
<b>TISCH</b>	_____	0	1

**Bitte merken Sie sich jetzt diese Worte. Ich werde Sie in ein paar Minuten bitten, sie zu wiederholen.**

PAR Psychological Assessment Resources, Inc. P.O. Box 998, Iodessa, FL 33556 Toll-Free 1 800 331 TEST  
 MMSE Copyright © 1975, 1988, 2001 by MiniMental, LLC. Alle Rechte vorbehalten. Veröffentlichung 2001 durch: Psychological Assessment Resources, Inc. Darf weder teilweise oder als Ganzes ohne vorherige schriftliche Genehmigung durch Psychological Assessment Resources, Inc. in jedweder Form oder mit jedweden Mitteln reproduziert werden. Weitere Reproduktion dieser Materialien ist untersagt.

**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

Geburtsjahr  M  W

**QUELLENDOKUMENT FÜR PRÜFZENTREN – PRÜFPLAN Nr.**

Patienten-Initialen: \_\_\_\_\_ Randomisierungsnr. \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_ Besuch: \_\_\_\_\_

Seite 2 von 4

**AUFMERKSAMKEIT UND RECHENFÄHIGKEIT [ 7ner Serie]\***

Ich möchte Sie jetzt bitten, dass Sie 7 von 100 abziehen. Fahren Sie dann damit fort, von jeder Antwort jeweils 7 abzuziehen, bis ich Sie auffordere aufzuhören.

<b>Wieviel ist 100 weniger 7?</b>	(93)	_____	0	1
<i>Falls erforderlich: Machen Sie weiter</i>	(86)	_____	0	1
<i>Falls erforderlich: Machen Sie weiter</i>	(79)	_____	0	1
<i>Falls erforderlich: Machen Sie weiter</i>	(72)	_____	0	1
<i>Falls erforderlich: Machen Sie weiter</i>	(65)	_____	0	1

\* Das alternative Item (rückwärts Buchstabieren) sollte nur abgenommen werden, wenn sich der Patient/die Patientin weigert, die 7ner Serie durchzuführen. Dieses alternative Item wird nur ersatzweise abgenommen, wenn sich der Patient/die Patientin weigert, die 7ner Serie durchzuführen.

**Buchstabieren Sie das Wort PFERD zuerst vorwärts und dann rückwärts.**  
 Falls das Wort in Vorwärtsrichtung falsch buchstabiert wird, wird dies korrigiert, eine Punkvergabe erfolgt jedoch nur für das rückwärts Buchstabieren.

_____	_____	_____	_____	_____	_____
(D=1)	(R=1)	(E=1)	(F=1)	(P=1)	(0 bis 5)

**ERINNERUNGSFÄHIGKEIT**

**Wie hießen die Worte, an die Sie sich erinnern sollten?** [Keine Hilfestellung geben]

APFEL	_____	0	1
LAMPE	_____	0	1
TISCH	_____	0	1

**SPRACHLICHE BENENNUNG**

**Was ist das?** \_\_\_\_\_ 0 1  
 [Auf einen Bleistift oder Kugelschreiber deuten]

**Was ist das?** \_\_\_\_\_ 0 1  
 [Auf eine Armbanduhr deuten]

**NACHSPRECHEN**

**Ich werde Sie jetzt bitten, das was ich sage nachzusprechen. Sind Sie bereit? „KEIN WENN, UND ODER ABER“.** Wiederholen Sie dies jetzt.  
 [Bis zu 5 Mal wiederholen, Punkte jedoch nur für den ersten Versuch vergeben.]

KEIN WENN, UND ODER ABER \_\_\_\_\_ 0 1

**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

Geburtsjahr  M  W

**QUELLENDOKUMENT FÜR PRÜFZENTREN – PRÜFPLAN Nr.**

Patienten-Initialen: \_\_\_\_\_ Randomisierungsnr. \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_ Besuch: \_\_\_\_\_

Seite 3 von 4

**VERSTÄNDNIS**

Hören Sie mir aufmerksam zu, weil ich Sie auffordern werde, etwas zu tun.  
Nehmen Sie dieses Blatt in die rechte Hand (Pause), falten Sie es in der Mitte (Pause), legen Sie es auf den Boden (oder Tisch).

Nehmen Sie dieses Blatt in die rechte Hand	_____	0	1
Falten Sie es in der Mitte	_____	0	1
Legen Sie es auf den Boden (oder Tisch)	_____	0	1

**LESEN**

Bitte lesen Sie dies durch und tun Sie, wozu Sie aufgefordert werden. (Dem Patienten/der Patientin die Worte auf dem Stimulusvordruck zeigen.)

SCHLIESSEN SIE IHRE AUGEN 0 1

**SCHREIBEN**

Bitte schreiben Sie einen Satz. (Falls der Patient/en/die Patientin nicht reagiert, stimulieren mit Schreiben Sie etwas über das Wetter.)

0 1

Das leere Papier (ungefaltet) vor den Patienten/die Patientin legen und einen Bleistift oder Kugelschreiber bereitstellen. Score: 1 Punkt vergeben, wenn der Satz verständlich ist und ein Subjekt und ein Verb enthält. Grammatik- oder Orthographiefehler werden ignoriert.

**ZEICHNEN**

Bitte kopieren Sie diese Figur. (Die sich überschneidenden Fünfecke auf dem Stimulusvordruck vorlegen.)

0 1

Score: 1 Punkt vergeben, wenn die Zeichnung aus zwei Figuren mit 5 Seiten besteht, die in ihrer Überschneidung eine Figur mit 4 Seiten bilden.

Bitte tragen Sie die Punktzahl auf der Seite "Assessment Scores" im Prüfbogen ein.

**Gesamtscore =** \_\_\_\_\_ (max. 30 Punkte)

(Summe aller ItemScores)

Name des Prüfers: \_\_\_\_\_

Unterschrift des Prüfers: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

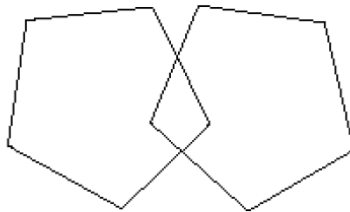
Beginn des Patienteninterviews: \_\_\_\_\_  
(00:00 – 23:59)

**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

Geburtsjahr  M  W

**QUELLENDOKUMENT FÜR PRÜFZENTREN – PRÜFPLAN Nr.**  
Patienten-Initialen: \_\_\_\_\_ Randomisierungsnr. \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_ Besuch: \_\_\_\_\_  
Seite 4 von 4



**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

Geburtsjahr  M  W

**SCHLIESSEN SIE IHRE  
AUGEN**

**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_

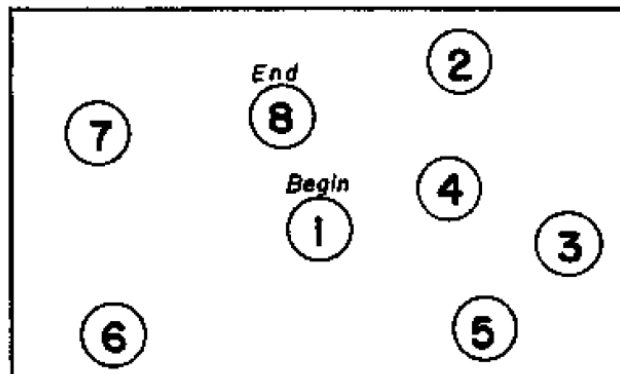
Geburtsjahr  M  W

**Trail Making Test**

**TRAIL MAKING**

Port A

SAMPLE





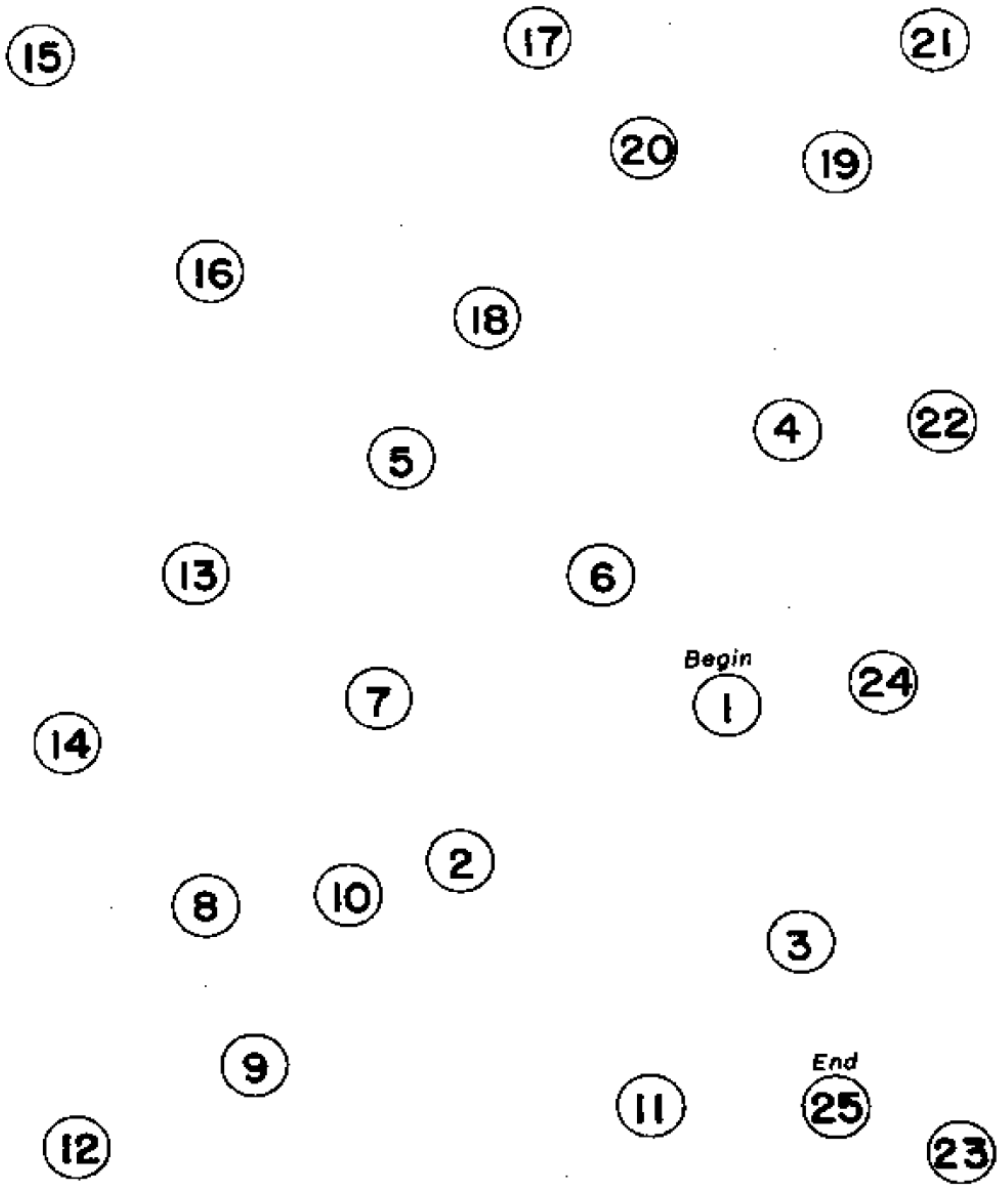
Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik

Probanden-ID:

Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_

Geburtsjahr

M  W



Benötigte Zeit: \_\_\_\_\_

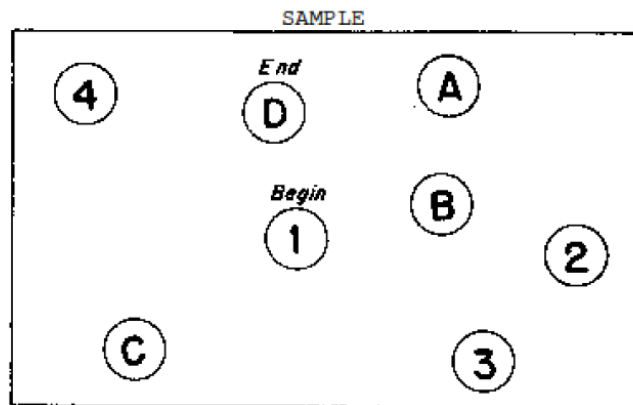


**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_  
Geburtsjahr  M  W

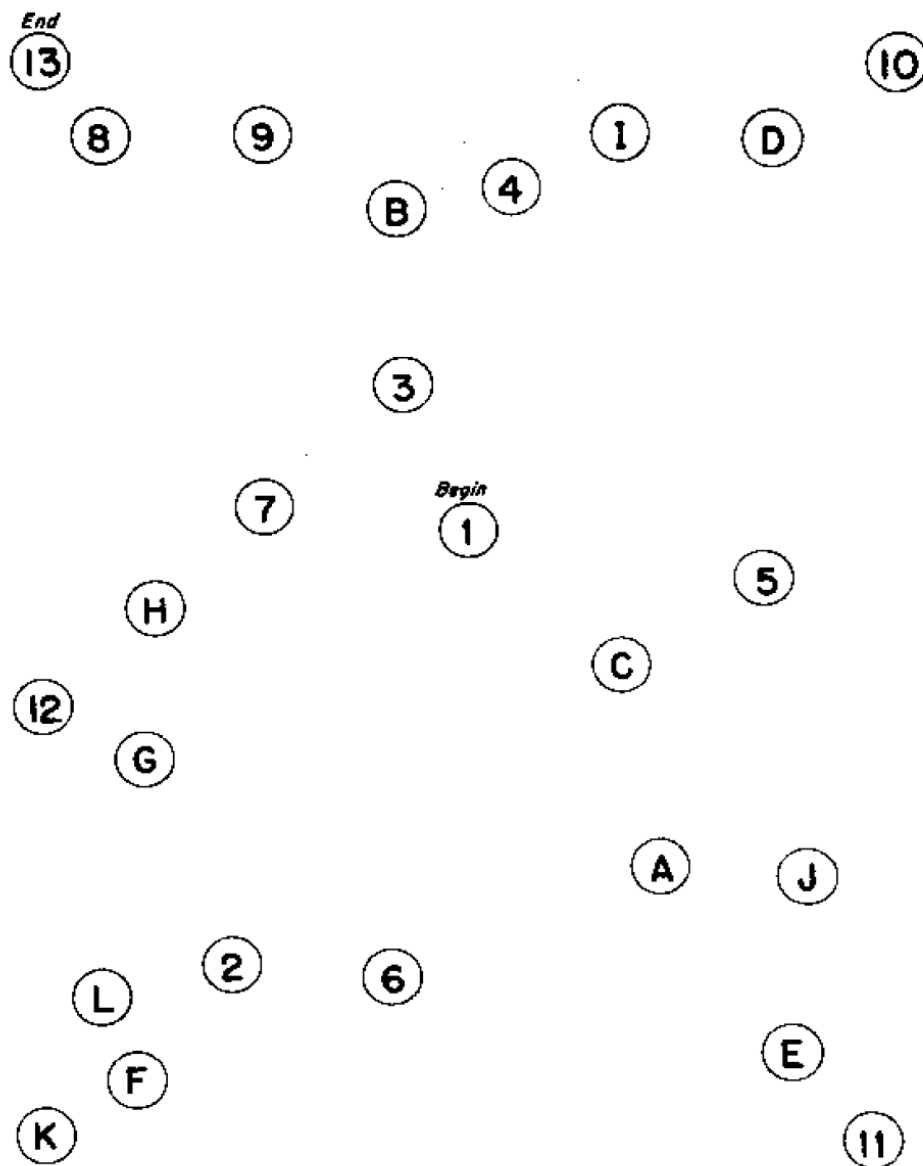
**TRAIL MAKING**

**Port B**



**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_  
Geburtsjahr  M  W



Benötigte Zeit: \_\_\_\_\_

**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

Geburtsjahr  M  W

**Messung der axialen Motorik (Hasomed Sensor)**

Kognitiver Task alleine:

- Im Stehen: So schnell wie möglich in 7er-Schritten subtrahieren, Beginn 153, 10x, (falls das zu schwierig ist: 3er-Schritte, dieselben Zahlen, dann hier ankreuzen )

Zeit: \_\_\_\_\_ Sekunden

- Im Stehen: So schnell wie möglich je ein Kreuz in die weißen Boxen setzen bis Blatt voll, Single task; Stehen, Kreuzchen so schnell wie möglich


Zeit: \_\_\_\_\_ Sekunden

**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

Geburtsjahr  M  W

**Timed up and Go Test**

1. Schnelles Gehtempo, (3m) **Zeitdauer** \_\_\_\_\_ sec.
2. Normales Gehtempo, (3m) **Zeitdauer** \_\_\_\_\_ sec.

**Kommentar/Notizen/Gehilfe:**

**Sway**

mit offenen Augen auf festen Boden, 30sec:

Nr	Stand	durchführbar	Abbruch nach ? Sek.	Bemerkungen
1	Offen	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
2	Geschlossen	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
3	Semitandem	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
4	Tandem	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		

Mit Matte durchgeführte Bedingung: \_\_\_\_\_ (eine Nummer niedriger, als die zuletzt erfolgreich durchgeführte Bedingung auf festem Boden), 30sec.

Nr	Augen	durchführbar	Abbruch nach ? Sek.	Bemerkungen
	Offen	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		

**Kommentar/Notizen/Gehilfe:**

**Functional Reach Test** (ohne anschließende „Ruhephase“)

Funktionelle Reichweite: \_\_\_\_\_ cm

**Kommentar/Notizen**

**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

Geburtsjahr  M  W

**Gehen**

Bitte auf die richtige Einstellung im Hasomed-Grundgerät achten!

1. Schnelles Gehtempo, 20 m, Zeitdauer \_\_\_\_\_ sec.
2. Mittleres Gehtempo, 20 m, Zeitdauer \_\_\_\_\_ sec.
3. Langsames Gehtempo, 20 m, Zeitdauer \_\_\_\_\_ sec.
4. Schnelles Gehtempo, 20 m, Kreuzchen so schnell wie möglich setzen „Gehen mit normalem Gehtempo, Kreuzchen so schnell wie möglich“ (Wichtig bei allen Dual Task Aufgaben: in der Anweisung keine (versteckte) Priorisierung geben)  
Zeitdauer \_\_\_\_\_ sec.
5. Schnelles Gehtempo 20 m, so schnell wie möglich in 7er-Schritten subtrahieren, Start bei 199 „Gehen mit normalem Gehtempo, in 7er-Schritten subtrahieren so schnell wie möglich“  
Zeitdauer \_\_\_\_\_ sec. Anzahl Subtraktionen \_\_\_\_\_ Fehler \_\_\_\_\_  
Es wurde gerechnet in  7er-Schritten,  3er-Schritten,  Rechnen nicht möglich
6. Mittleres Gehtempo 20 m, Kreuzchen so schnell wie möglich setzen „Gehen so schnell wie möglich, Kreuzchen so schnell wie möglich“  
Zeitdauer \_\_\_\_\_ sec.
7. Mittleres Gehtempo 20 m, Start mit rechtem Bein, so schnell wie möglich in 7er-Schritten subtrahieren, Start bei 176, „Gehen so schnell wie möglich, Subtrahieren in 7er Schritten so schnell wie möglich“  
Zeitdauer \_\_\_\_\_ sec. Anzahl Subtraktionen \_\_\_\_\_ Fehler \_\_\_\_\_  
Es wurde gerechnet in  7er-Schritten,  3er-Schritten,  Rechnen nicht möglich

**Kommentar/Notizen:**

**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

Geburtsjahr  M  W

4. „Gehen mit schnellem Gehtempo, Kreuzchen so schnell wie möglich“


Zeitdauer \_\_\_\_\_ sec.

**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

Geburtsjahr  M  W

6. „Gehen mit mittlerem Gehtempo, Kreuzchen so schnell wie möglich“


Zeitdauer \_\_\_\_\_ sec.

## 2. Fragebogen zur Dokumentation durch den Probanden

### Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

Geburtsjahr  M  W

#### Beck-Depressions-Inventar II (BDI II)

**Anleitung:** Dieser Fragebogen besteht aus 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede dieser Gruppen von Aussagen sorgfältig durch und suchen Sie sich dann in jeder Gruppe **eine Aussage** aus, die am besten beschreibt, wie Sie sich **in den letzten zwei Wochen, einschließlich heute**, gefühlt haben. Kreuzen Sie die Zahl neben der Aussage an, die Sie sich herausgesucht haben. Wenn in einer Gruppe mehrere Aussagen gleichermaßen auf Sie zutreffen, kreuzen Sie die Aussage mit der höheren Zahl an. Bitte achten Sie darauf, dass Sie in jeder Gruppe nicht mehr als eine Aussage ankreuzen. Das gilt auch für Gruppe 16 (Veränderungen der Schlafgewohnheiten) oder Gruppe 18 (Veränderungen des Appetits).

#### 1. Traurigkeit

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin oft traurig.
- 2 Ich bin ständig traurig.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalten kann.

#### 2. Pessimismus

- 0 Ich bin nicht mutlos, was meine Zukunft angeht.
- 1 Ich bin mutloser als früher, was meine Zukunft angeht.
- 2 Ich glaube nicht, dass sich meine Lage verbessert.
- 3 Ich habe das Gefühl, dass es keine Hoffnung gibt für meine Zukunft und es nur noch schlimmer wird.

#### 3. Frühere Misserfolge

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe öfter versagt als ich sollte
- 2 Wenn ich zurückblicke, sehe ich eine Menge Misserfolge.
- 3 Ich fühle mich persönlich als totaler Versager.

#### 4. Verlust von Freude

- 0 Ich habe so viel Freude wie früher an den Dingen, die mir Spaß machen.
- 1 Ich habe nicht mehr so viel Spaß an den Dingen wie früher.
- 2 Ich habe sehr wenig Freude an den Dingen, die mir früher Spaß gemacht haben.
- 3 Ich habe keine Freude an den Dingen, die mir früher Spaß gemacht haben.

#### 5. Schuldgefühle

- 0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle.
- 1 Ich habe bei vielen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen, Schuldgefühle.
- 2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle.
- 3 Ich habe ständig Schuldgefühle.

#### 6. Gefühle, bestraft zu werden

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu werden.
- 1 Ich habe das Gefühl, dass ich vielleicht für etwas bestraft werde.
- 2 Ich glaube, dass ich für etwas bestraft werde.
- 3 Ich habe das Gefühl, für etwas bestraft zu werden.

#### 7. Abneigung gegen sich selbst

- 0 Meine Gefühle mir gegenüber sind die gleichen geblieben.
- 1 Ich habe das Vertrauen in mich verloren.
- 2 Ich bin von mir selbst enttäuscht.
- 3 Ich mag mich nicht

#### 8. Selbstvorwürfe

- 0 Ich bin mir selbst gegenüber nicht kritischer als sonst und mache mir nicht mehr Vorwürfe als sonst.
- 1 Ich bin mir selbst gegenüber kritischer als früher.
- 2 Ich mache mir Vorwürfe für alle meine Fehler.
- 3 Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert.



**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:

Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_

Geburtsjahr

M  W

<p><b>9. Selbstmordgedanken</b></p> <p>0 Ich denke nie daran, mich umzubringen.</p> <p>1 Ich habe Selbstmordgedanken, aber ich würde sie nicht ausführen.</p> <p>2 Ich möchte mich umbringen.</p> <p>3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Möglichkeit hätte.</p> <p><b>10. Weinen</b></p> <p>0 Ich weine nicht mehr als früher.</p> <p>1 Ich weine mehr als früher.</p> <p>2 Ich weine wegen jeder Kleinigkeit.</p> <p>3 Mir ist nach Weinen zumute, aber ich kann nicht.</p> <p><b>11. Unruhe</b></p> <p>0 Ich bin nicht unruhiger oder erregter als sonst.</p> <p>1 Ich bin unruhiger oder erregter als sonst.</p> <p>2 Ich bin so unruhig oder erregt, dass es schwer ist, mich nicht zu bewegen.</p> <p>3 Ich bin so unruhig oder erregt, dass ich ständig in Bewegung bleiben oder etwas tun muss</p> <p><b>12. Interessenlosigkeit</b></p> <p>0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder Dingen nicht verloren.</p> <p>1 Ich bin weniger an anderen Menschen oder Dingen interessiert als vorher.</p> <p>2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen oder Dingen zum größten Teil verloren.</p> <p>3 Es ist schwer, für irgendetwas Interesse aufzubringen.</p> <p><b>13. Entschlussfähigkeit</b></p> <p>0 Ich treffe Entscheidungen etwa so leicht wie immer.</p> <p>1 Es fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.</p> <p>2 Ich habe viel größere Schwierigkeiten, Entscheidungen zu treffen, als früher.</p> <p>3 Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen.</p>	<p><b>14. Wertlosigkeit</b></p> <p>0 Ich fühle mich nicht wertlos.</p> <p>1 Ich halte mich nicht für so wertvoll und nützlich wie früher.</p> <p>2 Ich habe das Gefühl, weniger wert zu sein als andere Menschen.</p> <p>3 Ich habe das Gefühl, völlig wertlos zu sein.</p> <p><b>15. Verlust an Energie</b></p> <p>0 Ich habe so viel Energie wie immer.</p> <p>1 Ich habe weniger Energie als früher.</p> <p>2 Ich habe nicht genügend Energie, sehr viel zu tun.</p> <p>3 Ich habe nicht genügend Energie, irgendetwas zu tun.</p> <p><b>16. Veränderungen der Schlafgewohnheiten</b></p> <p>0 Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht verändert.</p> <p>1a Ich schlafe mehr als sonst.</p> <p>1b Ich schlafe weniger als sonst.</p> <p>2a Ich schlafe viel mehr als sonst.</p> <p>2b Ich schlafe viel weniger als sonst.</p> <p>3a Ich schlafe die meiste Zeit des Tages.</p> <p>3b Ich wache 1-2 Stunden zu früh auf und kann dann nicht mehr einschlafen.</p> <p><b>17. Reizbarkeit</b></p> <p>0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.</p> <p>1 Ich bin reizbarer als sonst.</p> <p>2 Ich bin viel reizbarer als sonst.</p> <p>3 Ich bin ständig reizbar.</p> <p><b>18. Veränderungen der Essgewohnheiten</b></p> <p>0 Mein Appetit hat sich nicht verändert.</p> <p>1a Mein Appetit ist etwas kleiner als sonst.</p> <p>1b Mein Appetit ist etwas größer als sonst.</p> <p>2a Mein Appetit ist viel kleiner als sonst.</p> <p>2b Mein Appetit ist viel größer als sonst.</p> <p>3a Ich habe überhaupt keinen Appetit</p> <p>3b Ich habe ständig großen Hunger.</p>
--	--

**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:

Datum der Erhebung: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Geburtsjahr

M  W

<p><b>19. Konzentrationsschwierigkeiten</b></p> <p>0 Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer.</p> <p>1 Ich kann mich nicht so gut konzentrieren wie sonst.</p> <p>2 Es fällt mir schwer, mich sehr lange auf etwas zu konzentrieren.</p> <p>3 Ich kann mich auf gar nichts konzentrieren.</p> <p><b>20. Müdigkeit</b></p> <p>0 Ich bin nicht müder als sonst.</p> <p>1 Ich werde schneller müder als sonst.</p> <p>2 Ich bin für viele Dinge, die ich früher getan habe, zu müde.</p> <p>3 Ich bin für die meisten Dinge, die ich früher getan habe, zu müde.</p>	<p><b>21. Verlust des Interesses an Sex</b></p> <p>0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses am Sex bemerkt.</p> <p>1 Ich habe weniger Interesse an Sex als früher.</p> <p>2 Ich habe jetzt viel weniger Interesse am Sex.</p> <p>3 Ich habe das Interesse am Sex völlig verloren.</p>  <p align="right">Gesamtwert (Punktsumme): <input type="text"/> <input type="text"/> (0 – 63) (wird berechnet)</p>
---	--

**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_

Geburtsjahr  M  W

**Falls efficacy scale (FES-I)**

**FES-I**

Wir würden Ihnen gerne einige Fragen darüber stellen, welche Bedenken Sie haben hinzufallen, wenn Sie bestimmte Aktivitäten ausführen. Bitte denken Sie noch mal darüber nach, wie sie diese Aktivität normalerweise ausführen. Wenn Sie die Aktivität z.Z. nicht ausführen (z.B. wenn jemand ihren Einkauf erledigt), geben Sie bitte (trotzdem) eine Antwort um anzuzeigen, ob Sie Bedenken hätten zu stürzen, wenn Sie die Aktivität ausführen würden. Markieren sie bitte diejenige Angabe, die am ehesten ihrem eigenen Empfinden entspricht, um anzuzeigen welche Bedenken sie haben zu stürzen, wenn sie diese Aktivität ausüben.

		<i>Keinerlei Bedenken 1</i>	<i>Einige Bedenken 2</i>	<i>Ziemliche Bedenken 3</i>	<i>Sehr große Bedenken 4</i>
1	Den Hausputz machen (z.B. kehren, staubsaugen oder Staub wischen)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
2	Sich an- oder ausziehen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
3	Einfache Mahlzeiten zubereiten	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
4	Ein Bad nehmen oder duschen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
5	In einem Laden einkaufen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
6	Von einem Stuhl aufstehen oder sich hinsetzen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
7	Eine Treppe hinauf- oder hinuntergehen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
8	In der Nähe der Wohnung draussen umhergehen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
9	Etwas erreichen, was sich oberhalb des Kopfes oder auf dem Boden befindet	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
10	Das Telephon erreichen, bevor es aufhört zu klingeln	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
11	Auf einer rutschigen Oberfläche gehen (z.B. wenn es nass oder vereist ist)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
12	Einen Freund oder Verwandten besuchen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
13	In einer Menschenmenge umhergehen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
14	Auf unebenem Boden gehen (z.B. Kopfsteinpflaster, ungepflegter Gehweg)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
15	Eine Steigung hinauf- oder hinunter gehen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
16	Eine Veranstaltung besuchen (z.B. ein Familientreffen, eine Vereinsversammlung oder Gottesdienst)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

FES-I German translated from English by Dr Klaus Hauer

**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_  
 Geburtsjahr  M  W

**Körperliche Aktivität**

Bitte denken Sie bei den Fragen zur körperlichen Aktivität nur an **die letzten drei Monate**.

**1. Wie oft treiben Sie Sport?**

- regelmäßig, mehr als 4 Stunden in der Woche
- regelmäßig, 2 – 4 Stunden in der Woche
- regelmäßig, 1 – 2 Stunden in der Woche
- weniger als 1 Stunde in der Woche
- keine sportliche Betätigung

**2. Welchen Sport betreiben Sie?**

Sportart	ja	nein
1. Walking oder Nordic Walking	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Jogging	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Schwimmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Radfahren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ballsportart	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falls ja, welche:		
a)		
.....		
b)		
.....		
6. Andere Sportart	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falls ja, welche:		
a)		
.....		
b)		
.....		
c)		
.....		
d)		
.....		

**3. Geraten Sie (normalerweise) außer Atem bzw. ins Schwitzen, wenn Sie 3 Stockwerke Treppen steigen?**

- ja
- nein
- 3 Stockwerke zu steigen ist mir nicht möglich

**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_  
Geburtsjahr  M  W

**Lebensqualität EQ-5D-5L Deutsche Version**

Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift DAS Kästchen an, das Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

**BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT**

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen
- Ich habe große Probleme herumzugehen
- Ich bin nicht in der Lage herumzugehen

**FÜR SICH SELBST SORGEN**

- Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

**ALLTÄGLICHE TÄTIGKEITEN** (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

**SCHMERZEN / KÖRPERLICHE BESCHWERDEN**

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

**ANGST / NIEDERGESCHLAGENHEIT**

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

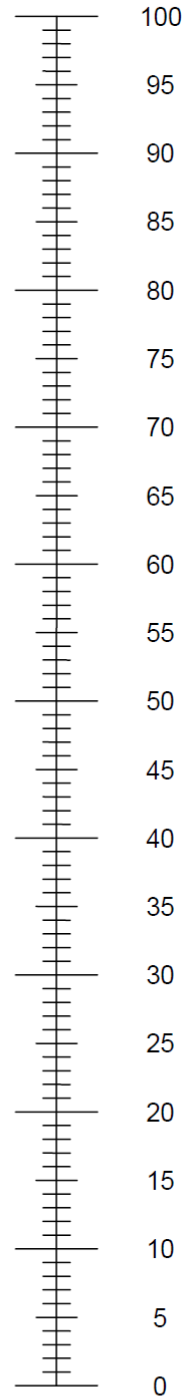
Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

Geburtsjahr  M  W

- Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.
- Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.
- 100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- 0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.
- Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

IHRE GESUNDHEIT HEUTE =

Beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können



Schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können

**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_  
 Geburtsjahr  M  W

**Geriatrisches Screening nach Lachs (Auszug)**

<b>Problem</b>	<b>Untersuchung</b>	<b>Pathologisches Resultat</b>	
<b>Sehen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fingerzahl mit Brille in 2m Entfernung erkennen</li> <li>- Nahvisus oder Lesen einer Überschrift</li> <li>- Frage: Hat sich Ihre Sehfähigkeit in letzter Zeit verschlechtert?</li> </ul>	Kein korrektes Erkennen bzw. Lesen möglich oder die Frage wird mit JA beantwortet.	<input type="checkbox"/>
<b>Hören</b>	Flüstern der folgenden Zahlen in ca. 50 cm Entfernung nach Ausatmung in das angegebene Ohr, während das andere zugehalten wird: 6, 1, 9 – linkes Ohr 2, 7, 3 – rechtes Ohr	Mehr als eine Zahl wird falsch erkannt.	<input type="checkbox"/>
<b>Arme</b>	Bitten Sie den Patienten, beide Hände hinter den Kopf zu legen und einen Kugelschreiber vom Tisch/Bettdecke aufzuheben.	Mindestens eine Aufgabe wird nicht gelöst.	<input type="checkbox"/>
<b>Blasenkontinenz</b>	Frage: Konnten Sie in letzter Zeit den Urin versehentlich nicht halten?	Antwort des Patienten: JA	<input type="checkbox"/>
<b>Stuhlkontinenz</b>	Frage: Konnten Sie in letzter Zeit den Stuhl versehentlich nicht halten?	Antwort des Patienten: JA	<input type="checkbox"/>
<b>Aktivität</b>	Fragen Sie den Patienten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Können Sie sich selbst anziehen?</li> <li>- Können Sie mindestens eine Treppe steigen?</li> <li>- Können Sie selbst einkaufen gehen?</li> </ul>	Eine oder mehrere Frage(n) wird mit NEIN beantwortet	<input type="checkbox"/>
<b>Soziale Unterstützung</b>	Frage: Haben Sie Personen, auf die Sie sich verlassen und die Ihnen zu Hause regelmäßig helfen können?	Bei Antwort des Patienten: NEIN	<input type="checkbox"/>
<b>Allgemeine Risikofaktoren</b>	Nehmen Sie regelmäßig mehr als 5 verschiedene Medikamente?	Antwort: JA	<input type="checkbox"/>
<b>Allgemeine Risikofaktoren</b>	Leiden Sie häufig unter Schmerzen?	Antwort: JA	<input type="checkbox"/>
<b>SUMME</b> pathologische Antworten			

**Prospektive quantitative Querschnittserhebung von Gang- und Gleichgewichtsstörungen bei stationären Patienten in einer neurologischen Klinik**

Probanden-ID:  Datum der Erhebung: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

Geburtsjahr  M  W

**Geriatric-Check**

A

Alter ≥ 85 Jahre	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Pflegestufe ≥ 1 vorhanden	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Pflegeheimbewohner	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Bekannte Demenz	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
≥ 1 ja-Antwort		

B

Beeinträchtigungen vor dem jetzigen Akutereignis			
Mobilität	– Gangunsicherheit und/oder – Wiederholte Stürze und/oder – Gehilfe/Rollstuhl	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Selbständigkeit	– Hilfe beim Waschen/Anziehen und/oder – Inkontinenz und/oder – Unter-/Mangelernährung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Kognition	– Gedächtnisprobleme und/oder – Desorientiertheit/Verwirrtheit	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Psyche	– Anhaltende Niedergeschlagenheit und/oder – Anhaltende Antriebslosigkeit	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Krankenhaus- aufenthalte	≥ 2 Krankenhausaufenthalte in den letzten 12 Monaten	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	Anzahl ja-Antworten (= Punktsomme)		
≥ 2 ja-Antworten		<input type="checkbox"/> wahrscheinlich geriatrischer Patient	