

**Aus der Universitätsklinik für Neurologie Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative
Erkrankungen**

**Einflussfaktoren von Stürzen bei Patienten mit
idiopathischem Parkinson-Syndrom:
Ein klinisch-radiologischer Ansatz**

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

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

vorgelegt von

Ciliz, Meltem

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Mätzler
2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Bamberg
Tag der Disputation: 23.01.2018

I Inhaltsverzeichnis

I Inhaltsverzeichnis	II
II Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Stürze bei Älteren.....	1
1.1.1 Einflussfaktoren auf Stürze bei Älteren	1
1.1.2 Folgen von Stürzen bei Älteren.....	3
1.2 Gleichgewichtsstörung und Stürze bei IPS-Patienten	3
1.2.1 Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)	3
1.2.1.1 Definition.....	3
1.2.1.2 Epidemiologie	4
1.2.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie.....	4
1.2.1.4 Klinische Symptome	5
1.2.2 Einflussfaktoren auf Stürze bei IPS-Patienten	7
1.2.3 Folgen von Stürzen bei IPS-Patienten	8
1.3 Hyperintensitäten der weißen Substanz (white matter lesions, WML)	9
1.3.1 Definition.....	9
1.3.2 Ursachen	9
1.3.3 Etablierte radiologische Untersuchungsmethoden und Skalen.....	10
1.3.4 Zusammenhänge zwischen WML und Stürzen.....	15
1.3.4.1 Zusammenhang zwischen WML und Gang- und Gleichgewichtsstörungen bzw. Stürzen bei Älteren.....	15
1.3.4.2 Zusammenhang zwischen hirnareal-spezifischen WML und Gang- und Gleichgewichtsstörungen bzw. Stürzen bei Älteren.....	16
1.3.4.3 Zusammenhang zwischen WML und Gang- und Gleichgewichtsstörungen bzw. Stürzen bei IPS-Patienten.....	17

1.4 Arbeitsziele	18
2 Materialien und Methoden	19
2.1 Die ABC-PD-Studie	19
2.2 Durchgeführte Untersuchungen	23
2.2.1 Erhebung der demographischen Daten und klinisches Assessment	23
2.2.1.1 Definition der Gruppen „Stürzer“ und „Nicht-Stürzer“	25
2.2.2 Erhebung der WML	25
2.2.2.1 Sammlung und Einspielung der MRT-Aufnahmen	25
2.2.2.2 Die Bewertung der MRT-Aufnahmen mittels der SCHELTENS- und der WAHLUND-Skalen	27
2.3 Statistik	28
2.3.1 Demographische, klinische und radiologische Daten der untersuchten Kohorte	28
2.3.2 Einflussfaktorenanalyse	29
2.3.3 Analyse von hirntotal-spezifischen Hyperintensitäten der weißen Substanz (WML)	30
2.3.3.1 Seitenunabhängige Analyse: SCHELTENS-Skala-Subscores in Assoziation mit Stürzen bei IPS	31
2.3.3.2 Seitenabhängige Analyse: WAHLUND-Skala-Subscores in Assoziation mit Stürzen bei IPS	31
3 Ergebnisse	33
3.1 Demographische, klinische und radiologische Daten der untersuchten Kohorte	33
3.2 Einflussfaktorenanalyse	35
3.3 Analyse von hirntotal-spezifischen Hyperintensitäten der weißen Substanz (WML)	39
3.3.1 Seitenunabhängige Analyse: SCHELTENS-Skala-Subscores in Assoziation mit Stürzen bei IPS	39

3.3.2 Seitenabhängige Analyse: WAHLUND-Skala-Subscores in Assoziation mit Stürzen bei IPS	39
4 Diskussion	43
4.1 Einflussfaktorenanalyse	43
4.2 Analyse von hirntareal-spezifischen WML	44
4.3 Limitierende Faktoren	48
4.4 Schlussfolgerung.....	49
5 Tabellenverzeichnis.....	50
6 Anhangsverzeichnis	51
7 Literaturverzeichnis	52
8 Zusammenfassung.....	62
9 Erklärung zum Eigenanteil.....	64
10 Danksagung	66
11 Lebenslauf.....	67

II Abkürzungsverzeichnis

ABC-PD-Studie	<i>Nicht-demente Parkinsonpatienten mit niedrigem und normalem Amyloid-beta 1-42 Wert im Liquor</i>
AICc	<i>small-sample-size corrected version of Akaike information criterion</i>
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar II
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
CERAD	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer´s Disease</i>
EK-Dauer	Erkrankungsdauer
FAQ	<i>Functional Activities Questionnaire</i>
FLAIR	<i>Fluid-Attenuated Inversion Recovery</i>
FOG	<i>Freezing of Gait</i>
ICD-10	<i>International Classification of Diseases-10</i>
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
LADIS	<i>Leukoaraiosis and Disability Study</i>
LED	Levodopa-Äquivalenzdosis
LEU	<i>Levodopa equivalent units</i>
LOE	Rigor der linken oberen Extremität
LP	lumbale Punktion
LUE	Rigor der linken unteren Extremität
MDS-UPDRS	<i>Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson´s Disease Rating Scale</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MRT	magnetresonanztomographische Untersuchung
PDQ-39	<i>39-item Parkinson's Disease Questionnaire</i>

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIGD	<i>Postural Instability and Gait Difficult</i>
ProFaNE	<i>Prevention of Falls Network Europe</i>
ROE	Rigor der rechten oberen Extremität
RUE	Rigor der rechten unteren Extremität
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>
SPPB	<i>Short Physical Performance Battery</i>
UPDRS	<i>Unified Parkinson´s Disease Rating Scale</i>
VIF	Varianzinflationsfaktor
WAIS-IV	Wechsler Intelligenztest für Erwachsene
WMH	<i>White Matter Hyperintensities</i>
WML	<i>White Matter Lesions</i>

1 Einleitung

1.1 Stürze bei Älteren

Stürze führen in unserer Gesellschaft zu erheblichen gesundheitlichen und sozialen Problemen innerhalb der älteren Population. Die Hälfte der über 85-jährigen stürzt mindestens einmal pro Jahr¹. Schwere Verletzungen oder Tod durch Stürze sind häufig, vor allem bei älteren Menschen, die zu Hause wohnen².

1.1.1 Einflussfaktoren auf Stürze bei Älteren

Risikofaktoren für Stürze können in extrinsische und intrinsische Faktoren unterteilt werden. Extrinsische Faktoren sind Umgebungsfaktoren wie beispielsweise inadäquate Medikation, unpassendes Schuhwerk und Umgebungsgefährdungen³. Beispiele hierfür sind umherliegende Gegenstände oder rutschiger Untergrund. Intrinsische Faktoren sind z. B. Alter, Geschlecht, Depression, Gleichgewichtsstörungen, Sturzangst, kognitive Einschränkungen und Muskelschwäche³. Da die Untersuchung der intrinsischen Einflussfaktoren auf Stürze einen Schwerpunkt dieser Arbeit darstellt, wird im Folgenden detaillierter auf die wichtigsten intrinsischen Faktoren eingegangen.

Alter ist mit Stürzen der älteren Allgemeinbevölkerung³ korreliert. Altersassoziierte Zustände und Symptome wie Krankheiten und kognitive Einschränkungen dürften hauptverantwortlich für diesen Zusammenhang sein³. Die erhöhte Prävalenz von gleichgewichtsbeeinträchtigenden oder Synkopen verursachenden Krankheiten mit zunehmendem Alter, z. B. der visuellen Einschränkungen⁴, der Arthrose⁵, der kardialen Arrhythmien⁶ und des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS)⁷, bedingen das gehäufte Auftreten von Stürzen. Zudem sind auch extrinsische Faktoren, die im Alter zunehmen³, wie z. B. Polypharmazie, mit vermehrten Stürzen assoziiert.

Weibliches Geschlecht ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Stürze^{3,8}. Das kann daran liegen, dass Frauen eine längere Lebenserwartung⁹ haben und deswegen proportional mehr Stürze als Männer erleben. Weitere Gründe können die vermehrte körperliche Aktivität über die Lebenszeit, der niedrigere Grad der Seheinschränkungen sowie die etwas niedrigere Prävalenz für Depression und für altersassoziierte chronische Krankheiten bei Männern im Vergleich zu Frauen sein¹⁰.

Depression ist mit Stürzen der älteren Allgemeinbevölkerung¹¹ assoziiert, wobei die Ursache dieses Zusammenhangs nicht klar verstanden wird. Es wird diskutiert, ob Depression Stürze verursacht oder das gehäufte Vorkommen der Stürze eine Depression begünstigt. Eine andere Theorie sieht sowohl Stürze als auch Depression als Folgen anderer Risikofaktoren¹². So weisen ältere Personen mit Depression posturale Auffälligkeiten auf¹³. Ein weiterer Grund, warum depressive Menschen häufiger stürzen, stellt die antidepressive Medikation per se da. Die Einnahme von sedativ wirkenden Medikamenten wurde als unabhängiger Risikofaktor für Stürze identifiziert¹⁴. Williams et al. zeigten, dass sowohl psychotrope Substanzen als auch Depression ohne Medikamenteneinnahme einen Risikofaktor für Stürze darstellen¹⁵.

Sturzungst stellt einen wesentlichen und unabhängigen Risikofaktor für Stürze dar³. Neben dem Auftreten von Sturzungst ohne bisherige Stürze können auch Stürze Angst vor erneuten Stürzen auslösen³. Die Arbeit von Delbaere und Kollegen kann hier stellvertretend vorgestellt werden. Die Autoren definierten vier Gruppen, die unterschiedliche Einstellungen und Risikofaktoren bezüglich Stürzen aufwiesen. Die erste Gruppe bestand aus Nicht-Stürzern ohne Sturzungst, die zweite aus Nicht-Stürzern mit Sturzungst, die dritte Gruppe aus Stürzern ohne Sturzungst und die vierte aus Stürzern mit Sturzungst. In ihrer longitudinalen Beobachtung stellten die Autoren fest, dass Stürzer ohne Sturzungst ähnlich selten stürzten wie die Nicht-Stürzer ohne Sturzungst, und die Nicht-Stürzer mit Sturzungst ähnlich häufig wie die Stürzer mit Sturzungst. Diese Daten zeigen das hohe Potential von Sturzungst, zu Stürzen zu führen¹⁶. Die

Ursache dieses starken Zusammenhangs wird letztlich nicht gut verstanden. Es gibt Hinweise, dass Sturzangst die posturale Stabilität negativ beeinflusst und dadurch zu Stürzen führen kann¹⁷.

1.1.2 Folgen von Stürzen bei Älteren

Stürze können zu Knochenfrakturen, vor allem der Hüfte, und dadurch zu längeren Krankenhausaufenthalten sowie gegebenenfalls zu Operationen und damit assoziierten Komplikationen führen^{18,19}.

Sowohl funktionelle Einschränkungen durch Frakturen als auch die Sturzangst¹⁸ führen dazu, dass Ältere immobiler werden. Die Abwesenheit von körperlicher Aktivität ist ein Risikofaktor für kardiovaskulären Ereignisse wie Schlaganfall^{20,21}. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass körperliche Inaktivität und Immobilität kognitive Beeinträchtigung begünstigen und verstärken²².

Patienten, die in der Vergangenheit stürzten, geben eine schlechtere Lebensqualität und Zufriedenheit an als nicht gestürzte Personen²³. Dies kann durch die oben genannten gesundheitlichen Folgen und lange Krankenhausaufenthalte, aber auch durch Einschränkungen im Alltag und Sozialleben bedingt sein.

1.2 Gleichgewichtsstörung und Stürze bei IPS-Patienten

IPS wird oft als Modellerkrankung älterer Patienten mit Gleichgewichts- und Gangstörungen gesehen und wird daher in dieser Arbeit detailliert und stellvertretend für diese Gruppe untersucht.

1.2.1 Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)

1.2.1.1 Definition

Morbus Parkinson, erstmals beschrieben 1817 von James Parkinson²⁴, ist eine neurodegenerative Erkrankung, bei der durch den Verlust von vorrangig

dopaminergen Neuronen Einschränkungen der Motorik auftreten²⁵. Die Ursache ist letztlich nicht geklärt, jedoch spielen oxidative, mitochondriale, lysosomale, inflammatorische und Proteinfaltungsprozesse eine relevante Rolle in diesem neurodegenerativen Vorgang. IPS ist demographisch durch seine starke Altersassoziation und klinisch durch das Auftreten von motorischen (v. a. Bradykinese, Rigor, Tremor, posturale Instabilität) und nicht-motorischen Symptomen (z. B. Demenz, Depression) gekennzeichnet²⁵.

1.2.1.2 Epidemiologie

Die Häufigkeit des IPS variiert je nach Land und Region. In Mitteleuropa und Nordamerika sind 100–200 Patienten/100.000 Einwohnern betroffen. Das Erkrankungsalter liegt durchschnittlich um das 50. bis 60. Lebensjahr²⁶; Männer sind häufiger betroffen als Frauen²⁷.

1.2.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Ätiologie des IPS ist weitgehend ungeklärt. Ein multifaktorielles Geschehen mit metabolischen, immunologischen sowie genetischen Faktoren wird vermutet. Zu den genetischen Faktoren gehören 20 Gene/Genloci, die bis zum Jahre 2016 beschrieben²⁸ wurden. Diese können sowohl autosomal-dominant als auch autosomal-rezessiv vererbt werden. Des Weiteren wurde gezeigt, dass manche Einzelnukleotid-Polymorphismen (*single nucleotide polymorphisms*, SNP), das Risiko eines IPS erhöhen^{29,30}. Alter wird als der einzige allgemein akzeptierte Risikofaktor gesehen³¹, erklärt das Syndrom allerdings nicht ursächlich²⁷.

Pathophysiologisch führt die Degeneration der pigmentierten, dopaminergen Zellen in der Pars compacta der Substantia nigra im Mesencephalon zu einem Dopaminmangel, der auf das Striatum wirkt und dadurch einen Großteil der motorischen Symptome des IPS erklärt. Darüber hinaus wurde beschrieben, dass beim IPS Acetylcholin im Nucleus basalis Meynert sowie Noradrenalin und

Serotonin im Raphekern vermindert sind. Dies liefert einen Erklärungsansatz der nicht-motorischen Symptome wie Demenz und Depression²⁷.

Pathologisch kann der Ausfall der melaninhaltigen Neurone in der Substantia nigra sowohl makroskopisch durch Abblassung als auch mikroskopisch durch Lewy-Körperchen dargestellt werden. Diese sind charakteristisch für das IPS und die Lewy-Körper-Demenz und enthalten hauptsächlich Alpha-Synuclein³². Die Entstehung und Einflüsse der Lewy-Körperchen werden ebenfalls noch wenig verstanden. Es wird jedoch angenommen, dass die Vorstufen dieser Ablagerungen möglicherweise mehr negative Auswirkungen auf die schlussendlich funktionsunfähigen Neurone haben als die finalen Ablagerungen^{33,34}.

Es ist an dieser Stelle anzumerken, dass die Krankheit möglicherweise in tieferen Hirnzentren oder sogar in den Nervenfasern des Darms beginnt und sich im Laufe der Jahre über das gesamte Gehirn ausbreitet³⁵. Der Ausbreitungsweg ist möglicherweise der einer Prionenerkrankung, bei der Proteinfehlfaltung zur Induktion weiterer fehlgefalteter Proteine führt³⁶.

1.2.1.4 Klinische Symptome

Das IPS ist eine klinische Diagnose. Zu den Kardinalsymptomen zählen Bradykinesie, Tremor, Rigor und posturale Instabilität.

Brady-/Hypokinesie beschreibt eine Bewegungsverarmung und ist das Kernsymptom, das für die Diagnose in Zusammenhang mit zumindest einem der drei anderen Symptome zwingend vorhanden sein muss. Hierunter wird im engeren Sinne eine Verminderung und Verlangsamung vor allem unbewusster Bewegungen verstanden. Dazu gehören eine Reduktion des Mitschwingens der Arme beim Gehen, ein kleinschrittiges Gangbild, eine leise und monotone Stimme, eine Verlangsamung der täglichen Aktivitäten wie Essen und Ankleiden sowie eine Verkleinerung der Schrift (Mikrographie). Im Verlauf der Erkrankung kann es zum *freezing of gait* (FOG) kommen, das eine oft sekundenlange Immobilität beschreibt²⁷.

Der Tremor beim IPS ist vorrangig ein Ruhetremor, der meist asymmetrisch auftritt und bei gezielten Bewegungen abnimmt oder gänzlich verschwindet.

Der Rigor wird durch den Widerstand gegenüber passiven Bewegungen definiert. Es kommt zu versteiften Bewegungen der Arme, Beine oder des Stamms. Bei der Untersuchung kann das sogenannte Zahnradphänomen gespürt werden. Rigor kann sich auch durch Muskelschmerzen, v. a. der proximalen Muskeln, äußern²⁷.

Die posturale Instabilität und das damit verbundene Auftreten von Stürzen ist ein hinsichtlich der Lebensqualität besonders wichtiges Symptom des IPS³⁷. 2015 veröffentlichte neue Diagnosekriterien der *Movement Disorder Society* führen posturale Instabilität nicht mehr als Kardinalsymptom³⁸, dennoch wird sie aufgrund der Einschlusskriterien für die Studienpopulation dieser Arbeit hier als Teil der alten Kriterien vorgestellt. Posturale Instabilität wurde früher mit einem fortgeschrittenen IPS assoziiert. So erscheint sie erst im Stadium 3 auf der 5-stufigen Hoehn & Yahr-Skala (1 beschreibt eine milde einseitige Symptomatik, 5 vollständige Immobilität bei IPS³⁹). Neuere Studien weisen jedoch darauf hin, dass posturale Instabilität schon in früheren Stadien, eventuell sogar schon vor einer klinischen Diagnose des IPS, bestehen^{40,41}. Da der Aspekt von Stürzen bei IPS eine zentrale Rolle in vorliegender Arbeit spielt, wird weiter unten gesondert darauf eingegangen.

Neben den motorischen Kardinalsymptomen können sich beim IPS viele nicht-motorische Symptome manifestieren. Dazu gehören unter anderem Verlust des Riechens, Obstipation, Dranginkontinenz, Schlafstörungen, Depressionen, Ängste und kognitive Leistungsminderung²⁷.

1.2.2 Einflussfaktoren auf Stürze bei IPS-Patienten

Zusätzlich zu den Einflussfaktoren auf Stürze bei Älteren sind für IPS spezifische Faktoren für Stürze bekannt. Wie in Kapitel 1.2.1.4 erwähnt gehören motorische Einschränkungen wie die posturale Instabilität zu Kardinalsymptomen des IPS und sind mitverantwortlich für die erhöhte Prävalenz von Sturzereignissen bei IPS-Patienten im Vergleich zur alters-entsprechenden Normalbevölkerung^{3,7,42}. Der Zusammenhang zwischen IPS und Stürzen wird auch durch Studien belegt, in denen gezeigt wurde, dass das Vorkommen von Stürzen mit der Erkrankungsdauer^{18,43–46} korreliert. Da die Untersuchung der Einflussfaktoren auf Stürze beim IPS ein Schwerpunkt dieser Arbeit darstellt, wird im Folgenden detailliert auf diese weiteren Einflussfaktoren eingegangen.

Die Ausprägung der motorischen Defizite bei IPS-Patienten korreliert mit dem Vorkommen von Stürzen^{44,45}. Die motorische IPS-Symptomatik wurde in diesen Studien durch die *Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III (UPDRS-III)*⁴⁷ erhoben. Koller et. al. befragten 100 IPS-Patienten und zeigten, dass von den Kardinalsymptomen der IPS Bradykinesie, Rigor und posturale Instabilität bei Stürzern ausgeprägter als bei Nicht-Stürzern waren¹⁸. Bradykinesie kann dazu führen, dass sich Patienten durch eine Verlangsamung ihrer Schutzreaktionen vor dem Stürzen nicht abfangen können. Durch Rigor kann die Stabilität des Laufens beeinträchtigt werden, so kann es zu vermehrten Stürzen kommen.

Gray et. al. untersuchten 118 IPS-Patienten und stellten eine Assoziation zwischen posturaler Instabilität und dem Auftreten von Stürzen fest⁴⁶. Posturale Instabilität kann sich in Form abnormaler axialer Körperhaltung oder vermehrter/verringertes posturaler Schwankungen äußern, die beide zum Auftreten von Sturzereignissen beitragen^{4,44}. Dieser Beitrag kann sowohl durch die Gleichgewichtsverlagerung als auch durch die Minderung der posturalen Reflexe bedingt sein⁴⁸. Kerr et. al. untersuchten 101 IPS-Patienten mit neurologischen und funktionellen Testungen und erfassten Stürze über einen Zeitraum von 6 sechs Monaten. Sie zeigten, dass ein Modell, das auch den FOG-Score enthält, Stürze vorhersagen kann⁴⁴. Paul et. al. zeigten die Schwere von

FOG als ein wichtiger Prädiktor zukünftiger Stürze⁴⁹. Die Assoziation von FOG mit Stürzen kann durch eine ungewöhnliche Körperhaltung und ein ungewöhnliches Gangbild erklärt werden.

Kognitive Leistungsminderung gehört zu den nicht-motorischen Symptomen des IPS. Viele Studien bringen kognitive Einschränkungen bei IPS-Patienten mit Sturzereignissen in Verbindung^{4,45,49}. Hierbei sind u. a. Aufmerksamkeitsdefizite⁵⁰ und eingeschränkte Dual-Tasking-Fähigkeiten⁵¹ mit einer erhöhten Sturzfrequenz beim IPS assoziiert. Orientierung ist nur durch ein Zusammenspiel mit anderen kognitiven Funktionen wie Aufmerksamkeit und Gedächtnis möglich⁴⁹ und für die Gleichgewichtserhaltung von großer Bedeutung. Die Einschränkung der Orientierung geht deswegen mit einer höheren Prävalenz an Stürzen einher. Wie unter 1.1.2 beschrieben kann Immobilität durch Frakturen oder auch Sturzangst im längeren Verlauf zu einer Verschlechterung der Kognition beitragen, sodass diese potenziellen Folgen der Stürzen den Prozess verstärken, der zu Stürzen führt.

1.2.3 Folgen von Stürzen bei IPS-Patienten

Es ist anzunehmen, dass die Folgen von Stürzen bei IPS-Patienten vergleichbar sind mit jenen, die für die ältere Allgemeinbevölkerung gelten. Dies wird unterstützt durch eine Studie von Koller et. al., die zeigte, dass die Folgen von Stürzen bei IPS-Patienten Frakturen, Krankenhausaufnahme und Sturzangst¹⁸ sind.

Zusätzlich konnten Benzinger et. al. ein gehäuftes Auftreten von Femurfrakturen bei IPS-Patienten zeigen und weiter, dass das Femurfrakturrisiko vor allem bei IPS-Patienten ohne schwere funktionelle Einschränkungen erhöht ist⁵².

Interessanterweise scheinen IPS-Patienten seltener Frakturen der oberen Extremität zu erleiden. Der Grund hierfür ist vermutlich die eingeschränkte protektive Armadduktion beim Stürzen, sodass diese Patienten gehäuft auf den ungeschützten Trochanter stürzen⁵³ und dabei ihre Arme unverletzt bleiben.

Diesbezüglich gewinnt die Untersuchung von Stürzen bei IPS-Patienten eine besondere Bedeutung.

Insgesamt scheint es geringfügige Unterschiede in den Sturzursachen zwischen IPS und der älteren Bevölkerung im Allgemeinen zu geben. Dies weist darauf hin, dass Untersuchungen von Sturzursachen bei IPS durchaus auch für die alternde Allgemeinbevölkerung von Relevanz sein können. Das bessere Verständnis von Sturzursachen von IPS-Patienten und der älteren Allgemeinbevölkerung könnte schlussendlich zu therapeutischen und präventiven Maßnahmen führen.

1.3 Hyperintensitäten der weißen Substanz (white matter lesions, WML)

Hyperintensitäten der weißen Substanz (*white matter lesions*, WML) stellen in der älteren Bevölkerung einen Risikofaktor für das Auftreten von Stürzen dar⁵⁴. Da die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen WML und Stürzen einen Schwerpunkt dieser Arbeit darstellt, wird hier detaillierter darauf eingegangen.

1.3.1 Definition

White Matter Lesions (WML), auch *White Matter Hyperintensities* (WMH) oder Leukoaraiasis genannt, als solche erstmals von Hachinski et al. beschrieben⁵⁵, sind einzelne teilweise konfluierende Areale in der weißen Substanz des Gehirns, die sich in T2-gewichteten und *Fluid-Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR)-Aufnahmen in magnetresonanztomographischen Untersuchungen (MRT) hyperintens darstellen⁵⁶. Diese Läsionen kommen meist supratentoriell, aber auch infratentoriell vor. WML werden als eine Folgeerscheinung der Mikroangiopathie gesehen⁵⁶⁻⁶¹.

1.3.2 Ursachen

Mikroangiopathie beschreibt alle pathologischen Prozesse, die die Endstrombahn der kleinen Gefäße beeinflussen. Diese beinhalten kleine

Arterien, Arteriolen, Kapillaren und kleine Venolen, wobei das venöse System oft vernachlässigt wird⁵⁶. Sie kann aufgrund arteriosklerotischer, amyloid-angiopathischer, entzündlicher, immunologischer oder anderer Veränderungen auftreten, von denen die Arteriosklerose die häufigste Ursache darstellt^{56,62}.

Pathophysiologisch scheinen eine Verdickung der Gefäßwand und eine Lumeneinengung der Gefäße zu einem erniedrigten zerebralen Blutfluss zu führen, der in chronische diffuse subklinische Ischämien mündet. Diese werden auch als ‚inkomplette Infarkte‘ bezeichnet und gehen mit Demyelinisierung und axonaler Schädigung der Nervenzellen einher. Diese Infarktareale zeigen sich in MRT-Aufnahmen der T2- und FLAIR-Gewichtung als Hyperintensitäten⁵⁶.

1.3.3 Etablierte radiologische Untersuchungsmethoden und Skalen

Für die Bewertung der WML in MRT-Aufnahmen gibt es unterschiedliche Methoden und Skalen, die in zwei Kategorien eingeteilt werden können. Diese sind einerseits die quantitative volumetrische Messung und andererseits visuelle, qualitativ-semiquantitative Methoden. Der hohe Zeitaufwand für die Bewertung, die benötigte Einheitlichkeit der verwendeten MRT-Aufnahmen und der Einsatz bestimmter Computerprogramme für quantitative Methoden führten dazu, dass wir uns für unsere Studie für visuelle Methoden entschieden.

Bei der Beurteilung durch visuelle Skalen werden Bildvergleiche und vorgeschriebene Beschreibungen verwendet, um die Ausprägung der WML in bestimmte Scores einzuordnen. Die Areale zeigen sich in MRT-Aufnahmen der T2- und FLAIR-Gewichtung als Hyperintensitäten. In vorliegender Arbeit werden zwei etablierte Skalen (SCHELTENS- und WAHLUND-Skalen) verwendet. Beide wurden an MRT-Aufnahmen der T2- und FLAIR-Gewichtung an 0.5 und 1.5 Tesla MRT-Geräten validiert (z. B. in *The Leukoaraiosis and Disability Study (LADIS)*⁶³). Im Folgenden werden diese zwei Skalen detailliert vorgestellt.

Eine detaillierte semiquantitative Messung ermöglicht die SCHELTENS-Skala, die 1993 eingeführt wurde⁶⁴. Diese Skala erfasst mittels Subscores die

Ausprägung der Hyperintensitäten unterschiedlicher Hirnregionen (siehe Tabelle 1). Dabei sind *Caps* hyperintense ‚Kappen‘, die das Vorderhorn oder Hinterhorn der Seitenventrikel umgeben⁶⁵. *Bands* sind Hyperintensitäten, die die Seitenventrikel umgeben und in transversalen MRT-Aufnahmen lateral der Seitenventrikel gestreckt aussehen. Kim et. al. beschrieben sie je nach ihrer Ausprägung als „*thin lining*“ oder „*smooth halo*“⁶⁶.

Durch diese Subscores kann die Ausprägung der WML in bestimmten Hirnarealen dargestellt werden. Auch deren Ausprägung über das gesamte Gehirn lässt sich damit erfassen, da alle Subscores schlussendlich zu einem Gesamtscore (0–84) zusammengefasst werden.

Dadurch, dass die WML unterschiedlichen Gebieten des Gehirns zugeordnet werden, wird eine Zuordnung der klinischen Symptomatik auf diese Areale ermöglicht. Der Nachteil besteht in einer Nicht-Berücksichtigung der Seitenverteilung der Läsionslast.

Tabelle 1: Visuelle Bewertung der WML nach der SCHELTENS-Skala, übersetzt von Scheltens et al.⁶⁴

WML, *White Matter Lesions*

PERIVENTRIKULÄRE HYPERINTENSITÄTEN (PVH 0–6)

Okzipitale <i>Caps</i> : 0–2 Punkte	0 = Keine 1 = Alle <i>Caps</i> und <i>Bands</i> ≤ 5 mm 2 = Mindestens eine <i>Cap</i> oder <i>Band</i> > 5 mm und < 10 mm
Frontale <i>Caps</i> : 0–2 Punkte	
<i>Bands</i> lateraler Ventrikeln: 0–2 Punkte	

HYPERINTENSITÄTEN DER WEISSEN SUBSTANZ (WML 0–24)

Frontal: 0–6 Punkte	0 = Keine Läsion
Parietal: 0–6 Punkte	1 = Anzahl der Läsionen \leq 5; alle Läsionen $<$ 3 mm
Okzipital: 0–6 Punkte	2 = Anzahl der Läsionen $>$ 6; alle Läsionen $<$ 3 mm
Temporal: 0–6 Punkte	3 = Anzahl der Läsionen \leq 5; alle Läsionen 4 – 10 mm
	4 = Anzahl der Läsionen $>$ 6; mindestens eine Läsion \geq 4 mm
	5 = Mindestens eine Läsion $>$ 11 mm
	6 = Konfluierend

HYPERINTENSITÄTEN DER BASALGANGLIEN (0–30)

Nucleus caudatus: 0–6 Punkte	0 = Keine Läsion
Putamen: 0–6 Punkte	1 = Anzahl der Läsionen \leq 5; alle Läsionen $<$ 3 mm
Globus pallidus: 0–6 Punkte	2 = Anzahl der Läsionen $>$ 6; alle Läsionen $<$ 3 mm
Thalamus: 0–6 Punkte	3 = Anzahl der Läsionen \leq 5; alle Läsionen 4 – 10 mm
Capsula interna: 0–6 Punkte	4 = Anzahl der Läsionen $>$ 6; mindestens eine Läsion \geq 4 mm
	5 = Mindestens eine Läsion $>$ 11 mm
	6 = Konfluierend

INFRATENTORIELLE HYPERINTENSITÄTEN (0–24)

Cerebellum: 0–6 Punkte	0 = Keine Läsion
Mesencephalon: 0–6 Punkte	1 = Anzahl der Läsionen \leq 5; alle Läsionen $<$ 3 mm
Pons: 0–6 Punkte	2 = Anzahl der Läsionen $>$ 6; alle Läsionen $<$ 3 mm
Medulla oblongata: 0–6 Punkte	3 = Anzahl der Läsionen \leq 5; alle Läsionen 4–10 mm
	4 = Anzahl der Läsionen $>$ 6; mindestens eine Läsion \geq 4 mm
	5 = Mindestens eine Läsion $>$ 11 mm
	6 = Konfluierend

Die 2001 eingeführte WAHLUND-Skala unterscheidet zwischen der rechten und linken Hemisphäre und zwischen anatomischen Hirnregionen (frontal, parieto-occipital, temporal, Basalganglien, infratentoriell). Hierfür werden WML und Läsionen der Basalganglien nach unterschiedlichen Kriterien (siehe Tabelle 2: *Visuelle Bewertung der WML nach der WAHLUND-Skala, übersetzt von Wahlund et al.*⁶⁷) und jeweils für die oben genannte Hirnregionen und für die rechte und linke Hemisphäre bewertet⁶⁴. Der Vorteil dieser Skala besteht in der Möglichkeit, Unterschiede zwischen beiden Hemisphären beschreiben zu können. Der Nachteil besteht in der geringen anatomischen Differenzierung im Vergleich mit der SCHELTENS-Skala.

Tabelle 2: Visuelle Bewertung der WML nach der WAHLUND-Skala, übersetzt von Wahlund et al.⁶⁷

WML, *White Matter Lesions*

RECHTE HEMISPHERE	LINKE HEMISPHERE
Frontal: 0–3 Punkte	Frontal: 0–3 Punkte
Parieto-okzipital: 0–3 Punkte	Parieto-okzipital: 0–3 Punkte
Temporal: 0–3 Punkte	Temporal: 0–3 Punkte
Infratentoriell: 0–3 Punkte	Infratentoriell: 0–3 Punkte
Basalganglien: 0–3 Punkte	Basalganglien: 0–3 Punkte

WERTUNG FÜR WML-LÄSIONEN	WERTUNG FÜR BASALGANGLIEN
0 = Keine Läsion (inklusive symmetrische, gut-definierte Caps oder Bands)	0 = Keine Läsion
1 = Fokale Läsionen	1 = Eine fokale Läsion \geq 5 mm
2 = Beginnend konfluierende Läsionen	2 = Mehr als eine fokale Läsion
3 = Diffuse Beteiligung der gesamten Region	3 = Konfluierende Läsionen

Visuelle Skalen ermöglichen, dass durch die Nutzung verschiedener MRT-Geräte oder Bewegungsartefakten erzeugte Unterschiede mit einem einfachen Wertungssystem in die Bewertung miteinbezogen werden können⁶⁸. Sie sind schnell und einfach durchzuführen. Der Nachteil besteht in der Abhängigkeit vom Beobachter und der daraus folgenden geringen Objektivität verglichen mit quantitativ volumetrischen Messungen. Visuelle Skalen sind daher nicht geeignet, um Veränderungen der WML bei longitudinalen Studien zu erfassen⁶⁹.

1.3.4 Zusammenhänge zwischen WML und Stürzen

1.3.4.1 Zusammenhang zwischen WML und Gang- und Gleichgewichtsstörungen bzw. Stürzen bei Älteren

WML wurden bei der älteren Population mit dem gehäuften Auftreten oder der stärkeren Ausprägung von kognitiven Einschränkungen^{70,71}, Inkontinenz⁷², Depression⁷³ und Gang- und Gleichgewichtsstörung sowie Stürzen^{74,75} in Verbindung gebracht. Für die Assoziation von WML mit Gang- und Gleichgewichtsstörungen sowie mit Stürzen ergibt sich derzeit folgende Ausgangssituation:

Longstreth et. al. untersuchten 3301 Studienteilnehmer mit einem durchschnittlichen Alter von 75 Jahren mit der visuellen Skala von Manolio für WML und fanden eine Assoziation zwischen WML und Dysfunktion der unteren Extremitäten und Gangstörungen⁶⁰.

Gleichgewichtstörungen wurden mit der Ausprägung der WML in Verbindung gebracht⁷⁶⁻⁷⁸. Eine der wichtigsten Studien in diesem Bereich ist LADIS. Hier wurden 639 Ältere mit einem durchschnittlichen Alter von 74 Jahren über drei Jahre hinweg untersucht. WML wurden mit der visuellen Skala von Fazekas, die Gang- und Gleichgewichtsstörungen mit der *Short Physical Performance Battery* (SPPB) erhoben. 2013 wurde präsentiert, dass die moderate und schwere Ausprägung der WML mit einer Verschlechterung von Gang und Gleichgewicht assoziiert war⁷⁹.

Als Konsequenz der Gang- und Gleichgewichtsstörungen entsteht eine erhöhte Prävalenz des Sturzvorkommens in Älteren. Masdeu et al. zeigten 1989, dass Stürzer mehr Gang- und Gleichgewichtsstörungen, aber auch mehr WML hatten. Dies wurde unterstützt von einer Studie, die die Ausprägung von WML als Risikofaktor für Stürze⁸⁰ und für Hüftfrakturen⁸¹ darstellte.

Eine Hypothese für die Erklärung dieses Zusammenhanges ist, dass WML sich aufgrund der Gefährdung der Intaktheit des komplexen motorischen Netzwerks als ein wichtiger Risikofaktor für Gangstörungen und damit bedingten Sturzereignissen zeigen⁵⁴.

1.3.4.2 Zusammenhang zwischen hirntypischen WML und Gang- und Gleichgewichtsstörungen bzw. Stürzen bei Älteren

Es wird vermutet, dass der Zusammenhang zwischen WML und Gang- und Gleichgewichtsstörungen bzw. Stürzen durch WML bestimmter Hirnregionen entsteht.

Soumaré et. al. untersuchten 1702 Personen über 65 und fanden einen Zusammenhang von WML in periventrikulären Regionen mit Mobilitätsbeeinträchtigung⁸².

Blahak et. al. zogen ihre Studienkohorte aus der LADIS (siehe Kapitel 1.3.4.1) und bestätigten die Rolle der periventrikulären WML bei Sturzereignissen und brachten dazu auch die tiefen frontalen WML mit diesen in Verbindung. Dies unterstützt die Hypothese, dass WML die kortikalen und subkortikalen Bahnen unterbrechen, die für die Kontrolle des Gleichgewichts verantwortlich sein können⁸³.

Murray et al. untersuchten 148 Studienteilnehmer mit einem Durchschnittsalter von 79 Jahren nach Gang- und Gleichgewichtsstörungen mittels UPDRS und Gleichgewichtssensoren und nach WML mit dem Programm Histoseg. Sie assoziierten den Parietallappen mit dem Auftreten von Gleichgewichtsstörungen⁸⁴.

Diese Studien geben damit einen Hinweis darauf, dass die periventrikulären, tiefen frontalen und parietalen Regionen von zentraler Bedeutung in der Regulation von Gang und Gleichgewicht bei Älteren sind und deren Schädigung z. B. durch WML zu Stürzen führen kann.

Durch welche Mechanismen WML die Funktionen des Gehirns beeinträchtigen ist noch unklar. Es wurden unterschiedliche Hypothesen aufgestellt, unter anderem, dass WML die fronto-subkortikalen Schaltungen, die für exekutive Funktionen verantwortlich sind⁸⁵, und die kortikospinalen Bahnen, die für den regelrechten Gang und die Gleichgewichtserhaltung verantwortlich sind, unterbrechen können⁷⁵. Es werden weitere Studien benötigt, die die klinischen Manifestationen der WML, z. B. Stürze, unterschiedlichen Hirnarealen zuordnen,

um den Mechanismus der schädigenden Wirkung der WML im Gehirnparenchym besser zu verstehen.

1.3.4.3 Zusammenhang zwischen WML und Gang- und Gleichgewichtsstörungen bzw. Stürzen bei IPS-Patienten

IPS-Patienten haben nach derzeitiger Studienlage eine erhöhte Prävalenz an WML im Vergleich zu gesunden Studienteilnehmern^{86,87}.

Wie unter 1.3.4.1 erläutert werden WML in vielen Studien mit motorischen Symptomen wie Mobilitätsbeeinträchtigung, Gangstörungen und Gleichgewicht in Zusammenhang gebracht, die bei IPS-Patienten ebenfalls beeinträchtigt sind. Auch bei IPS-Patienten wurden Korrelationen zwischen WML und Gangstörungen^{88,89}, posturaler Instabilität⁸⁸ und Stürzen⁹⁰ festgestellt.

2014 untersuchten Kotagal et. al. die Assoziation kardiovaskulärer Komorbiditäten mit axialen motorischen Merkmalen bei IPS-Patienten. In dieser Querschnittstudie wurden der MDS-UPDRS-Score, der daraus berechnete *axial motor score*, *Framingham General Cardiovascular Disease risk-score*, monoaminergische Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und MRT-Aufnahmen bei 85 Studienteilnehmern mit IPS erhoben. Studienteilnehmer mit höherem kardiovaskulärem Risiko hatten höhere *axial motor scores*. Frontale WML waren auch assoziiert mit dem gesamten MDS-UPDRS-Score und *axial motor score*⁹¹.

Hiermit zeigt sich die Bedeutung der WML bezüglich der motorischen Symptome des IPS, die vermehrt zu Stürzen führen können.

2017 untersuchten Sartor et. al. die Assoziation von WML und Einschränkungen der exekutiven Funktion mit Alter und PD. In dieser Querschnittstudie unterschieden sie zwischen „jüngeren“ und „älteren“ IPS-Patienten und zeigten, dass die WML bei „älteren“ IPS-Patienten mit Defiziten bei Ausführung komplexer Aufgaben korrelieren, die exekutive Funktionen und motorische Fähigkeiten kombinieren⁹². Eingeschränkte Dual-Tasking-Fähigkeiten⁵¹ werden mit einer erhöhten Sturzfrequenz beim IPS assoziiert, deswegen ist diese Studie auch

bezüglich der Assoziation der WML mit Sturzereignissen bei IPS-Patienten von Bedeutung.

1.4 Arbeitsziele

Aufbauend auf der oben beschriebenen Ausgangssituation erscheint es sinnvoll, die bereits andiskutierten klinischen und bildgebenden Einflussfaktoren auf Stürze an einer Kohorte von älteren, an IPS erkrankten Studienteilnehmern systematisch zu untersuchen. Es werden daher folgende Arbeitsziele gesetzt:

- (i) Explorative Analyse der Assoziation von Sturzvorkommen mit Alter, Geschlecht, Krankheitssymptomen (inklusive der Kardinalsymptome) und der Ausprägung und Lateralität von vaskulären Veränderungen der weißen Substanz (*white matter lesions*, WML) im Gesamtgehirn beim IPS (Einflussfaktorenanalyse).
- (ii) Explorative Analyse der Assoziation von Sturzvorkommen mit der Ausprägung von WML in spezifischen Hirnarealen beim IPS (Analyse von hirnnareal-spezifischen WML, inklusive Lateralisierungsaspekten).

2 Materialien und Methoden

2.1 Die ABC-PD-Studie

Die für diese Doktorarbeit verwendeten Daten wurden im Rahmen des Querschnitt-Teils der an der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen durchgeführten ABC-PD-Studie (*Nicht-demente Parkinsonpatienten mit niedrigem und normalem Amyloid-beta 1–42 Wert im Liquor*, Ethikantrag Nr. 686/2013BO1) erhoben. Der Längsschnitt-Teil der Studie startete im März 2016. Das Ziel der Studie ist es, den Zusammenhang von Alzheimer-typischen Veränderungen im Liquor von IPS-Patienten mit dem Verlauf von kognitiver (Dys-) Funktion im 2-Jahresverlauf zu bestimmen. Dabei werden in dem hier relevanten Querschnitt-Teil IPS-Patienten rekrutiert, klinisch charakterisiert und Biomaterialien inklusive Liquor gewonnen. In diesen Teil der Studie war die Doktorandin involviert (siehe Kapitel 9). Die Haupt-Fragestellung der ABC-PD-Studie findet in der hier vorgestellten Arbeit keine Berücksichtigung und sollte nach aktueller Studienlage und nach Einschätzung des zuständigen Teams die Fragestellungen der Arbeit auch nicht relevant tangieren.

Potentielle Studienteilnehmer der ABC-PD-Studie wurden wie folgt definiert: Patienten, die an der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums stationär oder ambulant behandelt wurden sowie die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der ABC-PD-Studie

IPS, Idiopathisches-Parkinson-Syndrom

Einschlusskriterien

- Alter zwischen 50–85 Jahren
- Diagnose eines **IPS nach UK Brain Bank-Kriterien**⁹³
- Fähigkeit und Bereitschaft, mit dem Prüf-Arzt zu kommunizieren sowie die Anforderungen der Studie zu verstehen und ihnen zu entsprechen
- Ausstellung einer schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie
- Für den Einschluss in die Datenanalyse dieser Doktorarbeit zusätzlich: Vorliegen einer MRT-Aufnahme des Gehirns mit T2 oder Flair

Ausschlusskriterien

- Jedwede Einschränkung, die den Studienteilnehmern daran hindert, seine Einverständniserklärung abzugeben oder andere Anforderungen der Studie zu erfüllen
- Hinweise auf andere neurodegenerative Erkrankungen
- Demenz entsprechend der *International Classification of Diseases-10 (ICD-10)*
- Anamnestisch erhobene Substanzabhängigkeit mit Ausnahme Nikotin
- Teilnahme an einer Medikamentenstudie innerhalb von vier Wochen vor Untersuchung

Kontaktaufnahme mit ambulanten Studienteilnehmern: Es wurde telefonisch Kontakt mit den potentiellen Studienteilnehmern aufgenommen. Am Telefon wurden der Studienverlauf und das Studienziel beschrieben und die potentiellen Studienteilnehmer gefragt, ob sie Interesse daran haben, an der Studie

teilzunehmen. Waren sie bereit, an der ABC-PD-Studie teilzunehmen, wurden am Telefon die Ein- und Ausschlusskriterien erfragt und demographische Daten erhoben. Die Patienten/Studienteilnehmer wurden gebeten, MRT-Aufnahmen des Gehirns mitzubringen, sollten diese vorliegen. Das Nicht-Besitzen der MRT-Aufnahmen war kein Ausschlusskriterium aus der ABC-PD-Studie, aber ein Ausschlusskriterium für diese Doktorarbeit. Am Ende des Gespräches wurde mit den potentiellen Studienteilnehmern ein Untersuchungstermin für die Studie vereinbart, dies war meistens am Tag ihres ambulanten Termins in der Neurologie-Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen.

Nach dem Telefongespräch wurden den potentiellen Studienteilnehmern folgende Fragebögen zugeschickt, die sie ausgefüllt am Tag der Untersuchung mitbringen sollen: *39-item Parkinson's Disease Questionnaire*⁹⁴ (PDQ-39), Beck-Depressions-Inventar II⁹⁵ (BDI-II), *Functional Activities Questionnaire*⁹⁶ (FAQ), *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*⁹⁷ (MDS-UPDRS-I), *Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease*⁹⁸ (QUIP), *Validation of the non-motor symptoms questionnaire*⁹⁹ (PD-NMS-Quest), *The Epworth Sleepiness Scale*¹⁰⁰ (ESS), Geriatrische Depressionsskala¹⁰¹ (GDS), *Patient Perception of Bladder Condition*¹⁰² (PPBC), *Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence-Short Form*¹⁰³ (ICIQ-UI-SF).

Stationäre Studienteilnehmer: Es wurde auch Kontakt mit den Studienteilnehmern aufgenommen, die sich in stationärer Behandlung an der neurologischen Klinik des UKT befanden. Es wurden bei Interesse die gleichen Daten wie bei den ambulanten Studienteilnehmern erhoben.

Am Untersuchungstermin wurden die Studienteilnehmer über den Studienablauf aufgeklärt und unterschrieben die Einwilligungserklärungen. Anschließend wurde der motorische Status erhoben (UPDRS III) und die Lumbalpunktion und Blutentnahme von einem erfahrenen Neurologen der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Als nächstes wurden eine neuropsychologische Untersuchung und

die Erhebung nicht-motorischer Symptome durchgeführt. Dabei zeigte die Reihenfolge dieser Untersuchungen Unterschiede in Abhängigkeit von Ambulanzterminen und zur Verfügung stehenden Räumlichkeiten. Die Untersuchungen, die für die Studie durchgeführt wurden, sind hier gelistet:

- Erhebung der Nervenwasserparameter Zellzahl, Protein- und Glukosemenge, neurodegenerative Marker (A β 1-42, Gesamt-Tau und phospho-Tau)
- MDS-UPDRS-I-II-III-IV⁹⁷
- Klassifikation der IPS-Erkrankung nach Hoehn und Yahr¹⁰⁴
- Erweiterte Version der *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*¹⁰⁵ (CERAD-Plus)
- Wechsler Intelligenztest für Erwachsene¹⁰⁶ (WAIS-IV)
- Leistungsprüfsystem 50+¹⁰⁷
- *Montreal Cognitive Assessment*¹⁰⁸ (MoCA)
- BDI-II⁹⁵
- FAQ⁹⁶
- PDQ-39⁹⁴
- QUIP⁹⁸
- PD-NMS-Quest⁹⁹
- ESS¹⁰⁰
- GDS¹⁰¹
- PPBC¹⁰²
- ICIQ-UI-SF¹⁰³
- Rezente und aktuelle MRT-Aufnahmen des Schädels

Die ersten 50 Studienteilnehmer mit vorliegenden MRT-Aufnahmen wurden in diese Doktorarbeit miteingeschlossen. Dies umfasst einen Untersuchungszeitraum von April 2014 bis Mai 2015. Die MRT-Aufnahmen wurden 1,4 +/- 2,09 Jahre (*Mean \pm Standard Deviation*) vor studienbedingter Untersuchung im Rahmen der ABC-PD Studie durchgeführt.

Für die in dieser Doktorarbeit aufgestellten Hypothesen wurden die folgenden, im Anschluss detaillierter beschriebenen, Assessments als relevant bewertet.

2.2 Durchgeführte Untersuchungen

2.2.1 Erhebung der demographischen Daten und klinisches Assessment

Folgende demographische und klinische Einflussfaktoren wurden aufgrund der Literatur als potentiell assoziiert mit Stürzen angesehen und daher für diese Arbeit berücksichtigt:

- Alter^{3,18,42}
- Geschlecht^{3,8}
- MDS-UPDRS-I, -II, -III, -IV, -Gesamtscore⁹⁷
- MDS-UPDRS-III-Subscores entsprechend der Kardinalsymptome des IPS^{109,110}
 - Rigor-Subscore^{109,110} (Rigor des Nackens (MDS-UPDRS-III-3) + Rigor der rechten oberen Extremität (ROE) (MDS-UPDRS-III-3) + Rigor der linken oberen Extremität (LOE) (MDS-UPDRS-III-3) + Rigor der rechten unteren Extremität (RUE) (MDS-UPDRS-III-3) + Rigor der linken unteren Extremität (LUE) (MDS-UPDRS-III-3))
 - Bradykinesie-Subscore^{109,110} (Globale Spontanität der Bewegung (MDS-UPDRS-III-14) + Fingertippen auf der rechten Seite (MDS-UPDRS-III-4) + Fingertippen auf der linken Seite (MDS-UPDRS-III-4) + Handbewegungen der rechten Seite (MDS-UPDRS-III-5) + Handbewegungen der linken Seite (MDS-UPDRS-III-5) + Pronation/Supination der rechten Hand (MDS-UPDRS-III-6) + Pronation/Supination der linken Hand (MDS-UPDRS-III-6) + Vorfußtippen auf der rechten Seite (MDS-UPDRS-III-7) + Vorfußtippen auf der linken Seite (MDS-UPDRS-III-8))
 - Tremor-Subscore^{109,110} (Haltetremor der rechten Hand (MDS-UPDRS-III-15) + Haltetremor der linken Hand (MDS-UPDRS-III-15) + Bewegungstremor der rechten Hand (MDS-UPDRS-III-16) + Bewegungstremor der linken Hand (MDS-

UPDRS-III-16) + Amplitude des Ruhetremors der ROE (MDS-UPDRS-III-17) + Amplitude des Ruhetremors der LOE (MDS-UPDRS-III-17) + Amplitude des Ruhetremors der RUE (MDS-UPDRS-III-17) + Amplitude des Ruhetremors der LUE (MDS-UPDRS-III-17) + Amplitude des Ruhetremors der Lippe/des Kiefers (MDS-UPDRS-III-17))

- *Postural instability and gait disability (PIGD)-Subscore*^{109,110} ohne Sturzitem (Gehen/Gangbild (MDS-UPDRS-III-10) + *Freezing of gait* (MDS-UPDRS-III-11) + Posturale Stabilität (MDS-UPDRS-III-12)) Im Gegensatz zu dem PIGD-Subscore in der Literatur^{109,110} wurde bei der Berechnung in dieser Studie die modifizierte Version (d. h. ohne das Sturz-Item) benutzt.
- MDS-UPDRS-Gesamtscore/Erkrankungsdauer (EK-Dauer) für die Progression der motorischen Symptome
- Klassifikation der IPS-Erkrankung nach Hoehn und Yahr¹⁰⁴
- MoCA-Score¹⁰⁸ für kognitive Einschränkung
- (30-MoCA-Score)/EK-Dauer für Progression der kognitiven Symptome¹¹¹
- BDI-II-Score⁹⁵ für Depression^{11,45}
- Levodopa-Äquivalenzdosis (LED, berechnet in Levodopa-Äquivalenzeinheiten [*Levodopa equivalent units* = LEU], 100 mg L-Dopa = 100 LEU)¹¹²
- Sturzangst [„niemals“ (0), „gelegentlich“ (1), „manchmal“ (2), „oft“ (3) oder „immer“ (4) von PDQ-39]⁹⁴

Zusätzlich wurde die Sturzgeschichte berücksichtigt und die Personen basierend auf diesen Daten als „Stürzer“ und „Nicht-Stürzer“ eingeteilt. Dies erfolgte im Detail wie folgt:

2.2.1.1 Definition der Gruppen „Stürzer“ und „Nicht-Stürzer“

Für diese Arbeit war es notwendig, Stürzer innerhalb der Kohorte zu definieren. Dafür musste zunächst der Begriff „Sturz“ definiert werden. Dies erfolgte nach der Definition aus dem Prevention of Falls Network Europe (ProFaNE)-Projekt: „Ein unerwartetes Ereignis, in dem der Teilnehmer dazu kommt, auf dem Boden oder auf einer niedrigeren Ebene zu liegen“¹¹³.

Danach wurden die Studienteilnehmer nach dem Auftreten von Stürzen in der kürzeren Vergangenheit befragt. Dafür wurde das Sturz-Item des UPDRS⁴⁷ verwendet (UPDRS-I-13), das wie folgt lautet:

0 - Kein Stürzen

1 - Seltenes Stürzen

2 - Gelegentliches Stürzen, weniger als ein Mal pro Tag

3 - Stürzt durchschnittlich ein Mal pro Tag

4 - Stürzt häufiger als ein Mal pro Tag

Studienteilnehmer mit 1–4 Punkten wurden als Stürzer, Teilnehmer mit 0 Punkten als Nicht-Stürzer definiert.

2.2.2 Erhebung der WML

2.2.2.1 Sammlung und Einspielung der MRT-Aufnahmen

Die MRT-Aufnahmen des Schädels der Studienteilnehmer wurden von der Doktorandin sowohl durch die Kontaktaufnahme mit den einzelnen Studienteilnehmern als auch mit den radiologischen Praxen/Institutionen, die die Untersuchung im Verlauf der letzten Zeit durchgeführt haben, gesammelt. Zu diesen Institutionen und Praxen gehören die Folgenden:

- das Universitätsklinikum Tübingen (29)

- die Radiologische Gemeinschaftspraxis Ludwigsburg – Dres. Roloff, Roos, Schmidt, Wünsch, Bannach, Eckert, Kleinholz, Magel, Schmid (2)

- die Radiologische Gemeinschaftspraxis Kaiserstraße in Heilbronn – Dres. Krötz, Mechler, Anders, Schübel, Wirth, Kriesche (1)
- die Radiologiepraxis Tübingen an der Uhlandstraße – Prof. Dr. Miller, Dres. Aicher, Kölbl und PD Dr. Seeger (1)
- das Paracelsus-Krankenhaus Ruit in Stuttgart (1)
- das Karl-Olga-Krankenhaus in Stuttgart (1)
- die Radiologische Praxis am Feuersee in Stuttgart – Dr. Müller (1)
- die Radiologische Praxis Klier Hofbauer Danz in Sindelfingen – Dr. Klier (2)
- die Radiologische Gemeinschaftspraxis Praxis für Radiologie, Neuroradiologie und Sportradiologie – PD. Dr. König und Dres. Pruß, Schöber, Tremmel (1)
- die Radiologische Praxis Albstadt – Dres. Bernd Hütter, Christian Schwamborn, Georg Schwamborn (1)
- Radiologisches Institut Bühl-Achern – Holfelder, Dres. Hochmuth, Wallner, Barner (1)
- Praxis Dr. Harald Fritz/Sibylle Berger in Kirchheim (1)
- Radiologisch-Nuklearmedizinische Gemeinschaftspraxis Celle-Golub, PD. Dr. Ivančević, Dres. Kögler, Taubert, Wolter, Deutsch, Kratz (1)
- Ärztehaus am Spital Radiologische Praxis Waldshut-Tiengen – Miekisch, Kostaki (1)
- Radiologie Tuttlingen Facharztpraxis für Radiologie und Neuroradiologie – Tröndle, Dres. Auer, Diergarten, Galden (2)
- Unbekannt (4)

46 der MRT-Aufnahmen wurden mit 1,5-Tesla-MRT-Geräten, zwei mit 3-Tesla-MRT-Geräten, eine MRT-Aufnahme mit einem 1,0-Tesla-MRT-Gerät durchgeführt. Von einer Aufnahme ist diese Information nicht vorhanden.

Die MRT-Aufnahmen wurden nur mit Einwilligung der Studienteilnehmer für die Studie vom Studienpersonal entgegengenommen. Hierfür wurde eine Einwilligungserklärung mit Entbindung der Schweigepflicht unterschrieben. Beim Kontakt mit den radiologischen Praxen wurde diese per Fax zugestellt. Eine Kopie dieser Einwilligungserklärung ist im Anhang 1 aufgeführt.

Die erhaltenen CDs wurden von der radiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen (Dr. Tobias Lindig) in das Centricity-System eingespielt. Die CDs wurden anschließend an die Studienteilnehmer zurückgeschickt.

2.2.2.2 Die Bewertung der MRT-Aufnahmen mittels der SCHELTENS- und der WAHLUND-Skalen

Die Evaluation hinsichtlich WML erfolgte entsprechend den Empfehlungen einer veröffentlichten Validierungsstudie⁶³ (siehe Kapitel 1.3.3) in FLAIR- oder T2-Sequenzen. Die Doktorandin führte diese selbständig an den vorliegenden MRTs durch und wurde dafür über mehrere Tage von Jennifer Sartor instruiert. Frau Sartor konnte die Methoden kurz davor in der Arbeitsgruppe von Prof. Scheltens, einem der Entwickler der verwendeten Skalen, im Rahmen eines einwöchigen Seminars in Amsterdam erlernen, und schreibt aktuell ebenfalls eine Doktorarbeit über WML in der Arbeitsgruppe von Prof. Maetzler.

Folgende radiologische Einflussfaktoren wurden aufgrund der Literatur als potentiell assoziiert mit Stürzen angesehen:

- SCHELTENS-Skala-Subscores: SCHELTENS-Skala-okzipitale-Caps-Subscore, SCHELTENS-Skala-frontale-Caps-Subscore, SCHELTENS-Skala-Bands-Subscore, SCHELTENS-Skala-frontal-Subscore, SCHELTENS-Skala-parietal-Subscore, SCHELTENS-Skala-okzipital-Subscore, SCHELTENS-Skala-temporal-Subscore, SCHELTENS-Skala-Nucleus-caudatus-Subscore, SCHELTENS-Skala-Putamen-Subscore, SCHELTENS-Skala-Globus-pallidus-Subscore, SCHELTENS-Skala-Thalamus-Subscore, SCHELTENS-Skala-Capsula-interna-Subscore, SCHELTENS-Skala-Cerebellum-Subscore, SCHELTENS-Skala-Mesencephalon-Subscore, SCHELTENS-Skala-Pons-Subscore, SCHELTENS-Skala-Medulla-oblongata-Subscore (siehe Tabelle 1)
- SCHELTENS-Skala-Gesamtscore: Dies bezeichnet die Summe aller SCHELTENS-Skala-Subscores.

- WAHLUND-Skala-Subscores: WAHLUND-Skala-rechts-frontal-Subscore, WAHLUND-Skala-rechts-parieto-occipital-Subscore, WAHLUND-Skala-rechts-Basalganglien-Subscore, WAHLUND-Skala-rechts-temporal-Subscore, WAHLUND-Skala-rechts-infratentoriell-Subscore, WAHLUND-Skala-links-frontal-Subscore, WAHLUND-Skala-links-parieto-occipital-Subscore, WAHLUND-Skala-links-Basalganglien-Subscore, WAHLUND-Skala-links-temporal-Subscore, WAHLUND-Skala-links-infratentoriell-Subscore (siehe Tabelle 2)
- WAHLUND-Skala-Gesamtscore: Dies bezeichnet die Summe aller WAHLUND-Skala-Subscores.
- WAHLUND-Skala-rechts-links-Differenz-Betrag: Dies erfolgte durch Berechnung des Betrags von "der Summe der WAHLUND-Skala-Subscores der rechten Hemisphäre minus der Summe der WAHLUND-Skala-Subscores der linken Hemisphäre".

2.3 Statistik

Es wurden folgende Analysen mittels des Statistikprogramms JMP, Version 11.2.0 für Windows 10 durchgeführt:

2.3.1 Demographische, klinische und radiologische Daten der untersuchten Kohorte

Die demographischen Daten wurden mit Median und Spannweite (Minimum und Maximum) bzw. mit Frequenz (bei Geschlecht) dargestellt. Auf eine Testung auf Normalverteilung wurde aufgrund der Stichprobengröße verzichtet. Ein weiterer Grund war, dass die meisten Einflussfaktoren ordinal und nicht stetig verteilt waren.

2.3.2 Einflussfaktorenanalyse

Die Einflussfaktorenanalyse verfolgte das Ziel, sowohl die demographischen und klinischen Einflussfaktoren als auch die beiden Haupteinflussfaktoren der WML-Analyse (SCHELTENS-Skala-Gesamtscore und WAHLUND-Skala-rechts-links-Differenz-Betrag) mit dem Auftreten von Stürzen in der vorher beschriebenen Kohorte in Beziehung zu setzen. Dafür wurde eine explorative Analyse in zwei Schritten durchgeführt.

Den ersten Schritt stellten die explorative Analyse der einzelnen klinischen (siehe Kapitel 2.2.1) und radiologischen Faktoren (SCHELTENS-Skala-Gesamtscore und WAHLUND-Skala-rechts-links-Differenz-Betrag) in Bezug auf das Vorkommen der Stürze dar. Dafür wurden die Nicht-Stürzer mit den Stürzern mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für ordinale/stetige Daten verglichen. Der exakte Test nach Fischer wurde für dichotome Daten verwendet. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wurde ein unkorrigierter p-Wert < 0.05 als signifikant gewertet.

Im zweiten Schritt wurden sieben ausgewählte Faktoren mit einem Regressionsmodell analysiert, um den Einfluss dieser Faktoren auf Stürze zu untersuchen.

Die Auswahl der Einflussfaktoren erfolgte nach den drei folgenden Kriterien:

- 1) Signifikante Korrelation mit Stürzen in der explorativen Analyse beziehungsweise dem ersten Schritt der Einflussfaktorenanalyse
- 2) In der Literatur nachgewiesene Einflussfaktoren auf Stürze bei IPS-Patienten (siehe Kapiteln 1.2.2 und 1.3.4.3)
- 3) Fehlen von relevanter Kollinearität unter den Einflussfaktoren (Varianzinflationsfaktor (VIF) < 5)¹⁴

Das Regressionsmodell kann die Assoziation der Stürze unabhängig von den anderen Faktoren analysieren. Dies ist insofern wichtig, weil die obengenannten sieben Faktoren nicht nur einen Einfluss auf die Stürze haben, sondern sich auch

gegenseitig beeinflussen. Der gegenseitige Einfluss dieser Faktoren zeigt sich unter anderem in der Assoziation von WML, Kognition^{70,71}, Depression^{73,115,116} und Alter^{57,117,118}. Diese und weitere Korrelationen der Einflussfaktoren untereinander könnten möglicherweise eine Assoziation der Stürze mit diesen Faktoren in einzelnen Analysen verbergen. Das Regressionsmodell behebt dieses Problem.

Die Regressionsanalyse wurde mit diesen sieben Faktoren durchgeführt, indem das Vorkommen der Stürze als Rollenvariable genommen wurde. Das korrigierte Bestimmtheitsmaß in Prozent (r^2 in %) und der Signifikanzwert (p) wurden bestimmt.

2.3.3 Analyse von Hyperintensitäten der weißen Substanz (WML)

Die Analyse von hirntypspezifischen WML verfolgte das Ziel, die Ausprägung der WML in bestimmten Hirnregionen mit dem Auftreten von Stürzen in der beschriebenen Kohorte in Beziehung zu setzen. Dafür wurde eine Analyse in zwei Schritten durchgeführt.

Zuerst erfolgte die Analyse der WML in bestimmten Hirnarealen in Assoziation mit Stürzen bei IPS. Dies erfolgte mit SCHELTENS-Skala-Subscores für die seitenunabhängigen Lokalisationen von WML. Die Analyse erfolgte mit einem Stepwise-Backward-Regressionsanalyse-Modell. Weil in dieser Analyse kein Einflussfaktor im Modell verblieb, konnte für SCHELTENS-Skala-Subscores keine Regressionsanalyse durchgeführt werden.

Darauf folgte die Analyse der Lateralisierung der WML in Assoziation mit Stürzen bei IPS. Dies erfolgte mit WAHLUND-Skala-Subscores für seitenabhängige Lokalisationen von WML. Die Analyse erfolgte mithilfe des Stepwise-Backward-Modells und dann mithilfe von Regressionsanalysen.

Im Folgenden werden die beiden Berechnungen detaillierter beschrieben.

2.3.3.1 Seitenunabhängige Analyse: SCHELTENS-Skala-Subscores in Assoziation mit Stürzen bei IPS

Bei der Analyse von WML in bestimmten Hirnarealen wurde durch das Stepwise-Backward-Modell bestimmt, welche Hirnareale nach der SCHELTENS-Skala den größten Anteil am Vorkommen der Stürze erklären.

Dafür wurden SCHELTENS-Skala-Subscores für die Einzelhirnareale (siehe Tabelle 1 und Kapitel 2.2.2.2) in das Stepwise-Backward-Modell einbezogen. Als Rollenvariable wurde das Vorkommen der Stürze gewählt. Nach dem Ausführen entfernte das Programm automatisch einzelne Subscores, die durch ihre Entfernung das Modell verbesserten.

Die Qualität des Modells wird durch ein Informationskriterium bestimmt. Aufgrund der kleinen Studienteilnehmergröße wurde diese Berechnung mit dem Informationskriterium *small-sample-size corrected version of Akaike information criterion* (AICc) durchgeführt. Das korrigierte Bestimmtheitsmaß r^2 wurde bestimmt.

2.3.3.2 Seitenabhängige Analyse: WAHLUND-Skala-Subscores in Assoziation mit Stürzen bei IPS

Bei der Analyse der Lateralisierung von WML wurde durch das Stepwise-Backward-Modell bestimmt, welche Hirnareale aufgesplittet nach rechts/links den größten Anteil am Vorkommen der Stürze erklären.

Dafür wurden WAHLUND-Skala-Subscores für die Einzelhirnareale (siehe Tabelle 2 und Kapitel 2.2.2.2) in das Stepwise-Backward-Modell einbezogen. Als Rollenvariable wurde das Vorkommen der Stürze gewählt. Nach dem Ausführen entfernte das Programm automatisch einzelne Subscores, die durch ihre Entfernung das Modell verbesserten. Die Qualität des Modells wurde durch AICc bestimmt. Das korrigierte Bestimmtheitsmaß r^2 wurde bestimmt.

Die im Modell verbliebenen Subscores wurden im Anschluss jeweils mit einem Regressionsmodell unter Einschluss der Einflussfaktoren Alter, MoCA-Score,

BDI-II-Score, Sturzangst und MDS-UPDRS-III-Score, erneut auf deren Assoziation mit Stürzen getestet. Dies erfolgte, um den Einfluss dieser bildgebenden Variablen auf Stürze korrigiert für wichtige klinische Einflussfaktoren zu erheben.

Das korrigierte Bestimmtheitsmaß (r^2 korrigiert) und der Signifikanzwert (p) wurden bestimmt. Ein p-Wert von < 0.05 wurde als signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische, klinische und radiologische Daten der untersuchten Kohorte

In der folgenden Tabelle werden die wichtigsten demographischen, klinischen und radiologischen Daten aufgelistet, die die untersuchte Kohorte beschreiben.

Tabelle 4: Demographische, klinische und radiologische Daten der gesamten Kohorte

BDI, Beck-Depressions-Inventar; BMI, *Body-Mass-Index*; IPS, Idiopathisches Parkinson-Syndrom; LED, L-Dopa-Äquivalenzdosis; MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*; N, Studienteilnehmerzahl; PIGD, *postural instability and gait difficulty*

	<i>Median</i>	<i>Spannweite (Minimum– Maximum)</i>
N=50		
Alter [Jahre]	69	50–77
Alter bei IPS-Erkrankung [Jahre]	61	36–75
Krankheitsdauer [Jahre]	6	0–21
Geschlecht weiblich [%]	38	
BMI [kg/m ²]	25.7	18.7–40.1
Größe [cm]	172	150–183
Gewicht [kg]	76	49–100
Ausbildungsdauer [Jahre]	12	8–19

MoCA-Score (0–30)	25	17–30
BDI-II-Score (0–63)	10	0–36
MDS-UPDRS-Gesamtscore (0–260)	56	27–126
MDS-UPDRS-I-Score (0–52)	10	0–31
MDS-UPDRS-II-Score (0–52)	13	3–32
MDS-UPDRS-III-Score (0–132)	30	9–58
MDS-UPDRS-IV-Score (0–24)	0	0–18
MDS-UPDRS-Rigor-Subscore ^{109,110} (0–20)	4	0–11
MDS-UPDRS-Bradykinesie-Subscore ^{109,110} (0–36)	12	3–28
MDS-UPDRS-Tremor-Subscore ^{109,110} (0– 36)	2	0–12
MDS-UPDRS-PIGD-Subscore-mit-Stürzen ^{109,110} (0–20)	2	0–9
MDS-UPDRS-PIGD-Subscore- ohne- Sturzitem ^{109,110} (0–16)	3	0–13
Stürzer [%]	64	34
Motorischer Typ Tremor [%]	29	
Motorischer Typ PIGD [%]	61	
Motorischer Typ gemischt [%]	10	
Hoehn und Yahr Stadium (0–5)	2	1–4
LED-Gesamtscore [mg]	605	130–2530
WAHLUND-Skala-Gesamtscore (0–30)	2	0–12
SCHELTENS-Skala-Gesamtscore (0–84)	6	0–18

WAHLUND-Skala-rechts-links-Differenz-Betrag (0–3)	0	0–3
---	---	-----

3.2 Einflussfaktorenanalyse

Im ersten Schritt wurde der Einfluss der einzelnen Faktoren auf das Vorkommen der Stürze unabhängig von anderen Faktoren dargestellt (Tabelle 5). „Sturzangst in der Öffentlichkeit“ korrelierte mit dem Vorkommen der Stürze mit einem p-Wert von $p=0.039$; das bedeutet, je mehr Sturzangst die Studienteilnehmer hatten, desto häufiger stürzten sie.

Tabelle 5: Einfluss der einzelnen Faktoren auf das Vorkommen der Stürze

BDI, Beck-Depressions-Inventar; EK-Dauer, Erkrankungsdauer; LED, L-Dopa-Äquivalenzdosis; MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*; PIGD, *postural instability and gait difficulty*

Einflussfaktoren	Nicht-Stürzer	Stürzer	p-Wert
	Median (Min–Max)	Median (Min–Max)	
Geschlecht	1 (0–1)	0 (0–1)	0.22
Alter	67.5 (49–75)	70 (58–77)	0.08
Alter beim Erkrankungsbeginn	61 (36–74)	62 (49–75)	0.26
Krankheitsdauer	6.07 (0.47–20.64)	5.65 (0.01– 12.84)	0.94
MDS-UPDRS-I-Score	11 (0–26)	9 (2–31)	0.55
MDS-UPDRS-II-Score	13 (3–32)	14.5 (4–31)	0.48
MDS-UPDRS-III-Score	28 (13–58)	32 (9–43)	0.72

MDS-UPDRS-IV-Score	0 (0–10)	0 (0–18)	0.53
MDS-UPDRS-Gesamtscore	53 (27–126)	56 (35–84)	0.91
MDS-UPDRS/EK-Dauer	9.6 (3.9–100)	10.1 (4.5–49.5)	0.97
MDS-UPDRS-Rigor-Subscore	4 (0–11)	4 (0–9)	0.73
MDS-UPDRS-Bradykinesie-Subscore	11.5 (5–28)	12 (3–22)	0.98
MDS-UPDRS PIGD-Subscore- ohne-Sturzitem	3 (0–13)	4 (0–12)	0.19
MDS-UPDRS-Tremor-Subscore	2.5 (0–12)	2 (0–11)	0.68
Hoehn und Yahr Stadium	2 (1–4)	2 (1–3)	0.95
Motorischer Typ	0 (0–2)	0 (0–2)	0.27
LED- Gesamtscore	605 (130–2529.5)	640 (200–2419)	0.68
BDI-II-Score	9.5 (0–32)	11 (2–36)	0.42
Sturzangst	0 (0–4)	1 (0–3)	0.039
MoCA-Score	25 (17–30)	27 (17–30)	0.19
(30-MoCA-Score)/EK-Dauer	0.86 (0–17.24)	0.42 (0–700)	0.19
SCHELTENS-Skala-Gesamtscore	5 (0–18)	6 (0–18)	0.35
WAHLUND-Skala-rechts-links-Differenz-Betrag	0 (0–1)	0 (0–3)	0.92

Im zweiten Schritt wurden sieben ausgewählte Faktoren mit einem Regressionsmodell analysiert, um den Einfluss dieser Faktoren auf Stürze zu untersuchen. Die Einflussfaktoren wurden nach den drei Kriterien gewählt, die unter Kapitel 1.2.2 vorgeführt sind.

Somit wurden folgende Einflussfaktoren für die Regressionsanalyse gewählt:

Tabelle 6: Im Regressionsmodell analysierte Faktoren

BDI, Beck-Depressions-Inventar; MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*

Alter (über Kriterium 2)

MoCA-Score (über Kriterium 2)

BDI-II-Score (über Kriterium 2)

Sturzangst (über Kriterium 1)

MDS-UPDRS-III-Score (über Kriterium 2)

SCHELTENS-Skala-Gesamtscore (über Kriterium 2)

WAHLUND-Skala-rechts-links-Differenz-Betrag (über Kriterium 2)

Alle ausgewählten Einflussfaktoren erfüllten Kriterium 3.

In diesem Regressionmodell wurde festgestellt, dass die gewählten Einflussfaktoren circa 5 % der Stürze erklären (r^2 korrigiert = 0.05). Tabelle 7 stellt die Ergebnisse dieser Regressionsanalyse dar. In diesem Modell konnte ein signifikanter Einfluss des MoCA-Score auf das Vorkommen der Stürze nachgewiesen werden.

Tabelle 7: Einfluss der Faktoren Alter, MoCA-Score, BDI-II-Score, Sturzangst, MDS-UPDRS-III-Score, SCHELTENS-Skala-Gesamtscore und WAHLUND-Skala-rechts-links-Differenz-Betrag auf das Vorkommen der Stürze

BDI, Beck-Depressions-Inventar; KI, Konfidenzintervall; MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*; r^2 : Bestimmtheitsmaß

Quelle	Schätzer	95% KI	Wahrsch.> F
r^2 korrigiert = 0,05			
Alter	0.02	0–0.05	0.08
MoCA-Score	0.05	0–0.09	0.0395
BDI-II-Score	0.00	-0.01–0.02	0.66
Sturzangst	0.07	-0.09–0.23	0.38
MDS-UPDRS-III-Score	0.00	-0.02–0.01	0.55
SCHELTENS-Skala-Gesamtscore	0.00	-0.04–0.03	0.93
WAHLUND-Skala-rechts-links-Differenz-Betrag	0.09	-0.16–0.34	0.47

3.3 Analyse von hirntreal-spezifischen Hyperintensitäten der weißen Substanz (WML)

3.3.1 Seitenunabhängige Analyse: SCHELTENS-Skala-Subscores in Assoziation mit Stürzen bei IPS

Wenn alle Werte der SCHELTENS-Skala in die Bewertung genommen wurden, lag das korrigierte Bestimmtheitsmaß bei $r^2 = 0,00$. Das heißt, spezifische WML-Areale im Gehirn konnten in dieser Berechnung das Vorkommen von Stürzen nicht erklären.

Die Anwendung des Stepwise-Backward-Modells mithilfe des AICc-Verfahrens entfernte alle Subscores von diesem Modell. Kein Subscore erwies sich als relevant in Anbetracht des Vorkommens der Stürze.

Nachdem sich keine WML-Lokalisation als relevant zeigte, wurde kein Regressionsmodell durchgeführt.

3.3.2 Seitenabhängige Analyse: WAHLUND-Skala-Subscores in Assoziation mit Stürzen bei IPS

Für die Analyse der Lateralisierung von WML wurde das Verfahren aus 3.3.1 mit der WAHLUND-Skala durchgeführt. Nach Einbezug aller WAHLUND-Skala-Subscores in die Bewertung lag das korrigierte Bestimmtheitsmaß bei $r^2=0.14$. Dieses Modell erklärt also 14 % des Sturzvorkommens in unserer Kohorte.

Die Anwendung des Stepwise-Backward-Modells mithilfe des AICc-Verfahrens entfernte alle Subscores von diesem Modell bis auf drei. Diese waren die Subscores der WML in links-frontalen, links-temporalen und rechts-frontalen Hirnarealen. Das heißt, dass diese Lokalisationen den größten Teil der Stürze erklärten.

Diese drei Werte wurden als nächstes jeweils in einem Regressionsmodell analysiert.

Bei Analyse der gewählten Einflussfaktoren (Alter, MoCA-Score, BDI-II-Score, Sturzangst, MDS-UPDRS-III-Score) zusammen mit der WAHLUND-Skala für links-temporale WML konnten diese fünf Faktoren 23 % der Stürze erklären (r^2 korrigiert = 0.23). Wie in Tabelle 8 dargestellt korrelieren links-temporale WML auch im Modell signifikant mit dem Vorkommen von Stürzen (p-Wert = 0.0041). Zusätzlich waren in diesem Modell Alter und MoCA-Score signifikant mit dem Vorkommen von Stürzen korreliert.

Tabelle 8: Einfluss der Faktoren WAHLUND-Skala-links-temporal-Subscore, MoCA-Score, BDI-II-Score, Sturzangst, Alter, MDS-UPDRS-III-Score auf das Vorkommen von Stürzen

BDI, Beck-Depressions-Inventar; KI, Konfidenzintervall; MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*; r^2 : Bestimmtheitsmaß

Quelle	Schätze r	95% KI	Wahrsch.> F
r^2 korrigiert = 0.23			
Alter	0.02	0–0.04	0.045
MoCA-Score	0.07	0.02–0.11	0.003
BDI-II-Score	0.01	0–0.02	0.32
Sturzangst	0.05	-0.09–0.19	0.48
MDS-UPDRS-III-Score	-0.01	-0.02–0.01	0.38
WAHLUND-Skala-links-temporal-Subscore	0.58	0.20–0.97	0.004

Bei Analyse der gewählten Einflussfaktoren (Alter, MoCA-Score, BDI-II-Score, Sturzangst, MDS-UPDRS-III-Score) zusammen mit der WAHLUND-Skala für links-frontale WML konnten diese fünf Faktoren 14 % der Stürze erklären (r^2 korrigiert = 0.14). Wie in Tabelle 9 dargestellt korrelierten links-frontale WML nicht mehr signifikant mit Stürzen, jedoch korrelierte der MoCA-Score signifikant damit.

Tabelle 9: Einfluss der Faktoren WAHLUND-Skala-links-frontal-Subscore, MoCA-Score, BDI-II-Score, Alter und MDS-UPDRS-III-Score auf das Vorkommen von Stürzen

BDI, Beck-Depressions-Inventar; KI, Konfidenzintervall; MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*; r^2 : Bestimmtheitsmaß

Quelle	Schätzer	95% KI	Wahrsch.>F
r^2 korrigiert = 0.14			
Alter	0.02	0–0.05	0.07
MoCA-Score	0.05	0–0.09	0.0473
BDI-II-Score	0.01	-0.01–0.02	0.48
Sturzangst	0.05	-0.11–0.21	0.53
MDS-UPDRS-III-Score	0.00	-0.02–0.01	0.66
WAHLUND-Skala-links-frontal-Subscore	0.05	-0.20–0.31	0.66

Bei Analyse der gewählten Einflussfaktoren (Alter, MoCA-Score, BDI-II-Score, Sturzangst, MDS-UPDRS-III-Score) zusammen mit der WAHLUND-Skala für rechts-frontale WML konnten diese fünf Faktoren 10 % der Stürze erklären (r^2 korrigiert = 0.10). Wie in Tabelle 10 dargestellt korrelieren rechts-frontale WML nicht mehr signifikant mit Stürzen. Jedoch korrelieren das Alter und der MoCA-Score signifikant damit.

Tabelle 10: Einfluss der Faktoren WAHLUND-Skala-rechts-frontal-Subscore, MoCA-Score, BDI-II-Score, Alter und MDS-UPDRS-III-Score auf das Vorkommen von Stürzen

BDI, Beck-Depressions-Inventar; KI, Konfidenzintervall; MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*; r^2 : Bestimmtheitsmaß

Quelle	Schätze r	95% KI	Wahrsch.> F
r^2 korrigiert = 0.10			
Alter	0.03	0–0.05	0.0217
MoCA-Score	0.05	0–0.09	0.0308
BDI-II-Score	0.00	-0.01–0.02	0.59
Sturzangst	0.09	-0.07–0.25	0.26
MDS-UPDRS-III-Score	0.00	-0.02–0.01	0.56
WAHLUND-Skala-rechts-frontal-Subscore	-0.14	-0.35–0.08	0.20

4 Diskussion

Ziel dieser Studie war es, die Einflussfaktoren von Stürzen an einer Kohorte von älteren, an IPS erkrankten Studienteilnehmern systematisch zu untersuchen. Stürze sind ein häufiges Problem von Älteren¹, die zu Verletzungen und Tod führen können². Die hier untersuchte Modellerkrankung für Stürze ist das IPS⁴². In der Literatur finden sich viele Einflussfaktoren, die durch ihre Erfassung und Beeinflussung als Vorhersage- und Vorbeugungsmaßnahmen der Sturzereignisse bei IPS-Patienten dienen können (siehe Kapitel 1.2.2).

In dieser Doktorarbeit wurde in erster Linie die Assoziation der Ausprägung von WML in spezifischen Hirnarealen mit Vorkommen von Sturzereignissen untersucht. Die Fragestellung ergab sich daraus, dass anzunehmen ist, dass verschiedene Hirnareale und zentrale Netzwerke für die adäquate Funktion von Gang und Gleichgewicht verantwortlich zeichnen und die (lokal relativ spezifische) Schädigung dieser Areale möglicherweise ein erhöhtes Risiko mit sich bringt zu stürzen^{54,75}. In unseren Voranalysen konnten wir eine Korrelation zwischen Sturzvorkommen und Sturzangst finden, was die Ergebnisse von früheren Untersuchungen sowohl bei Älteren als auch bei IPS-Patienten bestätigt^{3,16,119}. Als zentrales Ergebnis dieser Arbeit ergeben sich Hinweise, dass links-temporale WML tatsächlich mit dem Vorkommen von Stürzen beim IPS assoziiert sind. Neben der Diskussion dieses Befundes werden im Folgenden die statistischen Analysen diskutiert.

4.1 Einflussfaktorenanalyse

In der Einflussfaktorenanalyse wurden die Einflussfaktoren zuerst einzeln betrachtet. In Übereinstimmung mit vergangenen Studien^{3,16,119} korrelierte hierbei die Sturzangst mit dem Vorkommen der Stürze. Hiermit wird die Assoziation von Sturzangst und Sturzvorkommen bestätigt. Die Ursache dieses starken Zusammenhangs ist nicht gut verstanden. Es gibt Hinweise, dass

Sturzangst die posturale Stabilität negativ beeinflusst und dadurch zu Stürzen führen kann¹⁷.

Interessanterweise fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge von Sturzvorkommen mit Alter, Alter bei Erkrankungsbeginn, Krankheitsdauer, MDS-UPDRS-Scores, MDS-UPDRS-Subscores, MDS-UPDRS/Erkrankungsdauer, Hoehn und Yahr-Stadium, motorischer Typ, LED, BDI-II-Score, MoCA-Score, MoCA-Score/Erkrankungsdauer und SCHELTENS-Gesamtscore (repräsentativ für WML im gesamten Gehirn). Wir erklären dieses Ergebnis daher vorrangig mit der Gruppengröße der hier untersuchten Kohorte. Studien, die signifikante Assoziationen zu Sturzvorkommen bei IPS gefunden haben (Alter^{18,42}, Depression⁴⁵, MoCA-Score^{4,45,49}, WML⁹⁰, MDS-UPDRS-Score^{44,45} und MDS-UPDRS-Subscores¹⁸) untersuchten Kohorten mit Gruppengrößen von 70–205 Personen. Weiter ist bekannt, dass Stürze eine Endstrecke einer Vielzahl von möglichen Ursachen und Pathophysiologien darstellen, was die Detektion von einzelnen assoziierten (und damit am ehesten ursächlichen) Faktoren erschwert.¹²⁰ Diese Vermutung wird durch eine hohe Zahl an Literatur unterstützt, die durchwegs niedrige Odds-Ratios für Risikofaktoren für Stürze berichten (meist im Bereich 1,5 bis 3).^{44,51}

Auch diese Studie⁵¹ zeigte in der Regressionsanalyse unter Einschluss aller definierten Risikofaktoren für das Auftreten von Stürzen, dass diese nur 5 % der Varianz hinsichtlich Stürzer/Nicht-Stürzer erklären können. Zusammenfassend weisen die Literatur wie auch diese Studie darauf hin, dass Stürze multifaktoriell und ihr Auftreten offensichtlich durch Ursachen bedingt ist, die wir in unsere üblichen Untersuchungen und Kalkulationen (noch) nicht adäquat einschließen.

4.2 Analyse von hirnareal-spezifischen WML

In der *seitenunabhängigen* Analyse von hirnareal-spezifischen WML wurden die für das Sturzvorkommen irrelevanten Hirnareale nach SCHELTENS-Skala-Subscores durch das Stepwise-Backward-Modell herausgefiltert. Diese Analyse ist nach Durchsicht der Literatur offensichtlich erstmalig durchgeführt worden. Es

fand sich kein signifikant mit Sturzvorkommen assoziiertes Areal. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen zeigten bereits verschiedene Studien, dass Mobilitätsbeeinträchtigungen und Gleichgewichtserhalt mit periventrikulären WML^{82,83}, tiefen frontalen WML⁸³ und WML der Parietallappen⁸⁴ assoziiert sind. Diese Studien untersuchten allerdings nicht IPS-Patienten, sondern Ältere ohne Hinweis auf IPS. Dies legt nahe, dass für IPS eine spezifische Konstellation bei Vorliegen von WML besteht, dass also die IPS-Pathologie möglicherweise mit der WML interagiert und damit zu einem anderen Phänotyp führt, als wenn keine IPS-Pathologie vorliegt.

In der *seitenabhängigen* Analyse nach WAHLUND war nach Korrektur von möglichen Kovariablen der Subscore der WML im links-temporalen Hirnareal signifikant mit dem Vorkommen von Stürzen assoziiert.

Ein Möglichkeit, die Assoziation von WML im links-temporalen Kortex mit Auftreten von Stürzen bei IPS zu erklären, sind Beeinträchtigungen von auditorischer Verarbeitung. Die wichtigsten Kortexareale des Temporallappens sind die auditorischen Zentren. Auditorisch dominierte Kortexareale befinden sich in der Mehrzahl der Fälle auf der linken Hemisphäre¹²¹. Lin et. al. assoziierten 2012 den Hörverlust mit Stürzen bei gesunden Probanden zwischen 40–69 Jahren. Dieses Ergebnis kann mit der nahen Lokalisation der cochlearen und vestibularen Organe und mit einem daraus resultierenden gemeinsamen Ausfall erklärt werden. Weitere Gründe können die reduzierte Wahrnehmung der Umwelt und verminderte Aufmerksamkeit und dadurch entstehende verschlechterte posturale Stabilität sein.¹²² Das Mark des Temporallappens beinhaltet Bahnen, die die auditorischen Zentren untereinander und mit anderen Arealen verbinden¹²¹. Somit ist eine Beeinflussung der auditorischen Funktionen und der Sturzereignisse durch die Unterbrechung dieser Bahnen durch WML vorstellbar.

Eine weitere Möglichkeit der Erklärung der Assoziation von WML im links-temporalen Kortex mit Auftreten von Stürzen bei IPS stellt die Schädigung von spezifischen gedächtnis-assoziierten Arealen dar. Hippocampus und Amygdala

werden zum Temporallappen gezählt. Hippocampus ist mit Gedächtnis assoziiert¹²³. Paul et. al. zeigten, dass Stürzer schlechtere Orientierung, Konzentration aber auch Gedächtnisfunktionen als Nicht-Stürzer haben. Orientierung ist eine Funktion, die bei der Gleichgewichtserhaltung eine wichtige Rolle spielt und ist von Aufmerksamkeit und Gedächtnis abhängig.⁴⁹ Dies erklärt, warum die Probanden mit WML der gedächtnis-assoziierten Areale mehr stürzen.

Eine besonders interessante Erklärungsmöglichkeit für die beschriebene Assoziation könnte die Beeinflussung der Navigationsfähigkeit sein. Der Hippocampus ist stark mit Navigationsfähigkeit assoziiert.¹²⁴ Allali et. al. zeigten 2014, dass der linke Hippocampus während präziser Gangkontrolle durch das Einsetzen von Hindernissen bei Älteren eine höhere Aktivität aufweist als bei der Messung ohne Hindernissen¹²⁵. Diese Studien deuten darauf hin, dass möglicherweise der linke Hippocampus eine besondere Bedeutung für die Gleichgewichts- und Gangkontrolle hat. Darauf basierend ist vorstellbar, dass ein durch WML geschädigter Fasciculus frontotemporalis, der den Frontallappen mit dem Hippocampus verbindet¹²⁶, die gangmodulierende Wirkung des Hippocampus beeinträchtigen kann.

Ein weiter Aspekt, der in diesem Zusammenhang diskutiert werden sollte, ist die Lokalisation der Sturzangst, die in unserer Kohorte besonders stark mit dem Auftreten von Stürzen assoziiert war. Bekannterweise befindet sich die Amygdala im Temporallappen und ist verantwortlich für Angstkonditionierung¹²⁷. Somit kann es bei Schädigung der Amygdala und ihren Bahnen (potenziell durch WML) nicht unbedingt die Entstehung von Angst per se, aber die Verknüpfung der Ereignisse um die Sturzangst eingeschränkt werden. Dadurch könnte es zu einem Fehleinschätzen situativer Zusammenhänge kommen. Es sind uns wenige Studien bekannt, die die Funktionsunterschiede der rechten und linken Amygdala untersuchten. Die Ergebnisse von Dyck et. al. unterstützen frühere Erkenntnisse, dass die rechte Amygdala für die automatischen emotionalen Verarbeitungen und die linke Amygdala für bewusste kognitive emotionale Verarbeitungen

verantwortlich sind¹²⁸. Die Assoziation von nur linken temporalen WML mit Stürzen in unserer Studie lässt sich somit durch die Bedeutung der kognitiven Prozesse für Gleichgewichterhaltung^{4,45,49} erklären, die ihre Quelle unter anderem auch in der linken Amygdala haben.

Im Folgenden wird noch kurz auf die Markareale links frontal und rechts frontal eingegangen, die in unserem Modell zwar letztendlich keine signifikante Assoziation mit dem Auftreten von Stürzen zeigten, für sich gesehen (also ohne Korrektur mittels Koariablen) im statistischen Modell ‚überlebten‘ und damit möglicherweise auch eine gewisse Bedeutung für die Erklärung von Stürzen bei IPS haben könnten.

In den rechten und linken frontalen Markarealen befinden sich Assoziationsfasern wie *Fibrae arcuata cerebri*, die zwei benachbarte Kortexwindungen miteinander verbinden, und *Fibrae associationis telencephali*, die weiter auseinanderliegende Kortexareale verbinden.¹²¹ Außerdem enthält das frontale Mark einen Teil des *Fasciculus longitudinalis superior*, der unter anderem für komplexe motorische Funktionen zuständig ist¹²⁹ und Teile der *Capsula interna*, die den größten Teil der motorischen Projektionsfasern beinhaltet¹²¹. Außer dem primären motorischen Kortex und dem prämotorischen Kortex, die durch diese Bahnen im Mark verbunden werden, enthält der Frontallappen auch den präfrontalen Kortex, der für exekutive Funktionen zuständig ist. Yogev-Seligmann et. al. stellten Studien vor, die verminderte exekutive Funktionen mit Ganggeschwindigkeit und Gangvariabilität in Verbindung brachten und führten ein, dass die Verminderung der exekutiven Funktionen dadurch das Sturzrisiko erhöhen¹³⁰. Es scheint möglich, dass die Unterbrechung der frontalen Bahnen durch WML den koordinierten Ablauf von Bewegungen und kognitiven Prozessen stören und hiermit zum erhöhten Vorkommen von Stürzen führen würde, weil sich der präfrontale Kortex, der primäre motorische Kortex und der prämotorische Kortex in frontalen Kortexarealen befinden und durch diese Bahnen untereinander und mit kaudalen Zentren verbunden sind.

Wie bereits erwähnt ist die Mitbeteiligung der WML-geschädigten frontalen Areale am Auftreten von Stürzen in unseren Analysen letztendlich nicht mit einem signifikanten Resultat nachgewiesen, muss daher mit Vorsicht interpretiert werden und erfordert sicherlich noch speziell fokussierte Folgestudien.

4.3 Limitierende Faktoren

Es gibt limitierende Faktoren, die die Ergebnisse dieser Doktorarbeit möglicherweise beeinflusst haben. Unter diesen muss die geringe Stichprobenanzahl von 50 genannt werden. Um die Fragestellung weiterführend beantworten zu können, müssten die Einflussfaktoren auf das Sturzvorkommen in größerem Rahmen untersucht werden.

Darüber hinaus weisen unsere Studie und die Studien in der Literatur erhebliche Unterschiede auf. Wood et. al. untersuchten 109 IPS-Patienten in einer prospektiven Studie, in der die Patienten nach dem Erfassen ihrer Ausgangswerte ein Jahr lang nachbeobachtet wurden. Die Patienten bekamen Postkarten, auf denen sie ihre Stürze der Woche dokumentieren sollten. Bei aufgetretenen Stürzen erfolgte ein Telefongespräch, in dem die genauen Umstände des Sturzes besprochen wurden. Dabei stellten Wood et. al. fest, dass die Erkrankungsdauer, Depression, Kognition und Erkrankungsschwere (nach UPDRS-Score und modifizierter Hoehn und Yahr-Score) mit Stürzen assoziiert sind.⁴⁵ Unsere Studie erfasste nicht die Umstände, in denen Stürze vorgekommen sind. Dadurch war eine Differenzierung, wie, warum und wie oft die Patienten stürzten nicht möglich. Unsere Studie war zudem retrospektiv, sodass wir auf die Erinnerung der Patienten angewiesen waren. Diese Limitationen können die Abwesenheit der Assoziation der gewählten Einflussfaktoren mit Stürzen in unserer Studie erklären. Daher ist das zukünftige Durchführen von prospektiven Studien mit beispielsweise Sturz-Tagebüchern und detaillierteren quantitativen Gleichgewichtsanalysen von Bedeutung.

Eine weitere Limitation bezüglich der Analyse der hirntemporal-spezifischen WML und des WML-Anteils in der Einflussfaktorenanalyse ist die Bestimmung der WML mit visuellen Skalen. Wie unter 1.3.3 beschrieben stellen visuelle Skalen eine einfache und etablierte Methode der WML-Bestimmung dar. Nichtsdestotrotz sind diese Skalen beobachterabhängig und aus diesem Grund nicht so objektiv wie quantitative volumetrische Messungen. Dies kann zu einer ungenauen Bestimmung der WML in unserer Arbeit geführt haben.

Des Weiteren wurden für diese Doktorarbeit aktuelle, aber auch ältere MRT-Aufnahmen gesammelt. Der zeitliche Abstand zwischen der klinisch-psychologischen Untersuchung und der MRT-Aufnahme kann dazu beitragen, dass die Angabe des Sturzereignisses bei der Untersuchung und die WML der weiter zurückliegenden MRT-Untersuchung zeitlich auseinanderliegen und dadurch mögliche Korrelationen verbergen können.

4.4 Schlussfolgerung

Diese Arbeit bestätigt Sturzangst als Einflussfaktor auf Stürze bei IPS-Patienten. Als neue Information findet sich in dieser Arbeit eine Assoziation von links-temporalen WML mit dem Vorkommen von Stürzen. Diese kann durch Beeinflussung von Gedächtnis, Navigationsfähigkeit, Orientierung, auditiver Verarbeitung und Angstkonditionierung erklärt werden, da diese Fähigkeiten in diesem Hirntemporal ‚durchgeführt‘ werden und zumindest für einen Teil dieser Fähigkeiten Hinweise für eine Lateralisierung bestehen. Diese Arbeit kann somit als Basis für weitere und möglicherweise spezifischere Arbeiten auf dem Gebiet der Sturzerfassung und -analyse bei IPS dienen.

5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Visuelle Bewertung der WML nach der SCHELTENS-Skala, übersetzt von Scheltens et al. ⁶⁴	11
Tabelle 2: Visuelle Bewertung der WML nach der WAHLUND-Skala, übersetzt von Wahlund et al. ⁶⁷	14
Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der ABC-PD-Studie	20
Tabelle 4: Demographische, klinische und radiologische Daten der gesamten Kohorte.....	33
Tabelle 5: Einfluss der einzelnen Faktoren auf das Vorkommen der Stürze	35
Tabelle 6: Im Regressionsmodell analysierte Faktoren.....	37
Tabelle 7: Einfluss der Faktoren Alter, MoCA-Score, BDI-II-Score, Sturzangst, MDS-UPDRS-III-Score, SCHELTENS-Skala-Gesamtscore und WAHLUND-Skala-rechts-links-Differenz-Betrag auf das Vorkommen der Stürze	38
Tabelle 8: Einfluss der Faktoren WAHLUND-Skala-links-temporal-Subscore, MoCA-Score, BDI-II-Score, Sturzangst, Alter, MDS-UPDRS-III-Score auf das Vorkommen von Stürzen	40
Tabelle 9: Einfluss der Faktoren WAHLUND-Skala-links-frontal-Subscore, MoCA-Score, BDI-II-Score, Alter und MDS-UPDRS-III-Score auf das Vorkommen von Stürzen.....	41
Tabelle 10: Einfluss der Faktoren WAHLUND-Skala-rechts-frontal-Subscore, MoCA-Score, BDI-II-Score, Alter und MDS-UPDRS-III-Score auf das Vorkommen von Stürzen.....	42

6 Anhangsverzeichnis



Neurologische Klinik - Hoppe-Seyler-Strasse 3 - 72076 Tübingen

Universitätsklinikum Tübingen

Neurologische Klinik

Zentrum für Neurologie

Neurologische Klinik und
Herle-Institut für klinische Hirnforschung

**Abteilung Neurologie mit
Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen**
Prof. Dr. Thomas Gasser (Direktor)

Prof. Dr. Daniela Berg
Tel.: 07071 / 29-8 31 19
Fax: 07071 / 29-66 99
daniela.berg@uni-tuebingen.de

XX.XX.XXXX

Erklärung zur Entbindung von der Schweigepflicht

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Ich bin damit einverstanden, dass der Abteilung Neurodegeneration des UKT eine digitale Version/Printversion des Schädel-MRT bzw. CT Scans sowie eine Kopie des Befundberichts Ihrer Praxis für wissenschaftliche Zwecke zur Verfügung gestellt und übermittelt wird.

Ort, Datum

Unterschrift

Universitätsklinikum Tübingen
Arzt des öffentlichen Rechts
Stiz Tübingen
Collegeng 3 - 72076 Tübingen
Telefon 07071-29-6
www.medizin.uni-tuebingen.de
Stempel-Nr.: 1815270482
LISF-ID: DE 146 889-034

Aufsichtsrat:
Helen-L. Schrade (Vorsitzende)

Vorstand:
Prof. Dr. Michael Dierberg (Vorsitzende)
Gabriele Gromig (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Axel Ulrich Grottel-Scherer
Prof. Dr. Ingo D. Assenhardt
Jana Lutz

gefördert durch die

Gemeinnützige
Hertie-Stiftung

Gebäude:
Gedee-Wissenschaftliche Dasek-Bauwerk
[BLZ 080 901 91] Konto-Nr.: 7407 9837 95
IBAN: DE41 0005 0101 7407 9837 95
SWIFT-Nr.: SOLAG333

Kontingenzkasse Tübingen
[BLZ 641 926 23] Konto-Nr.: 16 144
IBAN: DE79 64 15 0300 0008 0141 44
SWIFT-Nr.: SOLAG333 TUB

Anhang 1: Einwilligungserklärung mit Entbindung von der Schweigepflicht für MRT-Aufnahmen

7 Literaturverzeichnis

1. Bischoff A. [Prevent accidental falls!]. *MMW Fortschr Med.* 2015;157(14):18-22. doi:10.1007/s15006-015-3398-2.
2. Evans D, Pester J, Vera L, Jeanmonod D, Jeanmonod R. Elderly fall patients triaged to the trauma bay: age, injury patterns, and mortality risk. *Am J Emerg Med.* 2015;33(11):1635-1638. doi:10.1016/j.ajem.2015.07.044.
3. Deandrea S, Lucenteforte E, Bravi F, Foschi R, La Vecchia C, Negri E. Risk Factors for Falls in Community-dwelling Older People. *Epidemiology.* 2010;21(5):658-668. doi:10.1097/EDE.0b013e3181e89905.
4. Latt MD, Lord SR, Morris JGL, Fung VSC. Clinical and physiological assessments for elucidating falls risk in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(9):1280-1289. doi:10.1002/mds.22561.
5. Muraki S, Akune T, Oka H, et al. Physical performance, bone and joint diseases, and incidence of falls in Japanese men and women: a longitudinal cohort study. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):459-466. doi:10.1007/s00198-012-1967-0.
6. Jansen S, Frewen J, Finucane C, de Rooij SE, van der Velde N, Kenny RA. AF is associated with self-reported syncope and falls in a general population cohort. *Age Ageing.* 2015;44(4):598-603. doi:10.1093/ageing/afv017.
7. Critchley RJ, Khan SK, Yarnall AJ, Parker MJ, Deehan DJ. Occurrence, management and outcomes of hip fractures in patients with Parkinson's disease. *Br Med Bull.* 2015;115(1):135-142. doi:10.1093/bmb/ldv029.
8. Greenberg MR, Kane BG, Totten VY, et al. Injury due to mechanical falls: future directions in gender-specific surveillance, screening, and interventions in emergency department patients. *Acad Emerg Med.* 2014;21(12):1380-1385. doi:10.1111/acem.12523.
9. Stevens JA, Sogolow ED. Gender differences for non-fatal unintentional fall related injuries among older adults. *Inj Prev.* 2005;11(2):115-119. doi:10.1136/ip.2004.005835.
10. Oman D, Reed D, Ferrara A. Do elderly women have more physical disability than men do? *Am J Epidemiol.* 1999;150(8):834-842. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10522654>. Accessed May 7, 2016.
11. Eggermont LHP, Penninx BWJH, Jones RN, Leveille SG. Depressive symptoms, chronic pain, and falls in older community-dwelling adults: the MOBILIZE Boston Study. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(2):230-237. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03829.x.
12. Biderman A, Cwikel J, Fried A V, Galinsky D. Depression and falls among community dwelling elderly people: a search for common risk factors. *J Epidemiol Community Health.* 2002;56(8):631-636. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1732215&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed May 7, 2016.
13. Turcu A, Toubin S, Mourey F, D'Athis P, Manckoundia P, Pfitzenmeyer P. Falls and depression in older people. *Gerontology.* 2004;50(5):303-308. doi:10.1159/000079128.
14. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for

- preventing falls in older people living in the community. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;(9):CD007146. doi:10.1002/14651858.CD007146.pub3.
15. Williams LJ, Pasco JA, Stuart AL, et al. Psychiatric disorders, psychotropic medication use and falls among women: an observational study. *BMC Psychiatry*. 2015;15:75. doi:10.1186/s12888-015-0439-4.
 16. Delbaere K, Close JCT, Brodaty H, Sachdev P, Lord SR. Determinants of disparities between perceived and physiological risk of falling among elderly people: cohort study. *BMJ*. 2010;341:c4165. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2930273&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed May 16, 2016.
 17. Bloem BR, Steijns JAG, Smits-Engelsman BC. An update on falls. *Curr Opin Neurol*. 2003;16(1):15-26. doi:10.1097/01.wco.0000053580.70044.70.
 18. Koller WC, Glatt S, Vetere-Overfield B, Hassanein R. Falls and Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1989;12(2):98-105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2720700>. Accessed March 24, 2016.
 19. Muangpaisan W, Suwanpatoomlerd S, Srinonprasert V, Sutipornpalangkul W, Wongprikron A, Assantchai P. Causes and course of falls resulting in hip fracture among elderly Thai patients. *J Med Assoc Thai*. 2015;98(3):298-305. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25920301>. Accessed May 7, 2016.
 20. Wendel-Vos GCW, Schuit AJ, Feskens EJM, et al. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol*. 2004;33(4):787-798. doi:10.1093/ije/dyh168.
 21. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2002;347(10):716-725. doi:10.1056/NEJMoa021067.
 22. Verdelho A, Madureira S, Ferro JM, et al. Physical activity prevents progression for cognitive impairment and vascular dementia: results from the LADIS (Leukoaraiosis and Disability) study. *Stroke*. 2012;43(12):3331-3335. doi:10.1161/STROKEAHA.112.661793.
 23. Stenhagen M, Ekström H, Nordell E, Elmståhl S. Accidental falls, health-related quality of life and life satisfaction: a prospective study of the general elderly population. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013;58(1):95-100. doi:10.1016/j.archger.2013.07.006.
 24. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2):223-36; discussion 222. doi:10.1176/jnp.14.2.223.
 25. Kalia L V, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996):896-912. doi:10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
 26. Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2014;6:65-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24389262>. Accessed September 28, 2015.
 27. Hacke W. *Neurologie*. 14. Heidelberg: Springer-Verlag; 2016.
 28. Inzelberg R, Samuels Y, Azizi E, et al. Parkinson disease (PARK) genes are somatically mutated in cutaneous melanoma. *Neurol Genet*. 2016;2(3):e70. doi:10.1212/NXG.0000000000000070.
 29. Martin ER, Scott WK, Nance MA, et al. Association of single-nucleotide

- polymorphisms of the tau gene with late-onset Parkinson disease. *JAMA*. 2001;286(18):2245-2250. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11710889>. Accessed June 7, 2016.
30. Yu R, Guo J, Wang Y, et al. The single nucleotide polymorphism Rs12817488 is associated with Parkinson's disease in the Chinese population. *J Clin Neurosci*. 2015;22(6):1002-1004. doi:10.1016/j.jocn.2014.11.024.
 31. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*. 1998;339(15):1044-1053. doi:10.1056/NEJM199810083391506.
 32. Böcker W., Denk H., Heitz Ph. U., Höfler H.K., Kreipe H. MH. *Pathologie*. 5. München: Urban-Fischer; 2012.
 33. Kramer ML, Schulz-Schaeffer WJ. Presynaptic alpha-synuclein aggregates, not Lewy bodies, cause neurodegeneration in dementia with Lewy bodies. *J Neurosci*. 2007;27(6):1405-1410. doi:10.1523/JNEUROSCI.4564-06.2007.
 34. Kalia L V, Kalia SK, McLean PJ, Lozano AM, Lang AE. α -Synuclein oligomers and clinical implications for Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2013;73(2):155-169. doi:10.1002/ana.23746.
 35. Del Tredici K, Braak H. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of α -synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016;42(1):33-50. doi:10.1111/nan.12298.
 36. Goedert M. NEURODEGENERATION. Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A β , tau, and α -synuclein. *Science*. 2015;349(6248):1255555. doi:10.1126/science.1255555.
 37. van Uem J, Marinus J, Canning C, et al. Health-related quality of life in patients with Parkinson's disease - a systematic review based on the ICF model. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;61:26-34. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.11.014.
 38. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591-1601. doi:10.1002/mds.26424.
 39. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-442. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6067254>. Accessed January 8, 2015.
 40. Maetzler W, Mancini M, Liepelt-Scarfone I, et al. Impaired trunk stability in individuals at high risk for Parkinson's disease. *PLoS One*. 2012;7(3):e32240. doi:10.1371/journal.pone.0032240.
 41. Maetzler W, Hausdorff JM. Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(5):627-633. doi:10.1002/mds.24973.
 42. Hiorth YH, Larsen JP, Lode K, Pedersen KF. Natural history of falls in a population-based cohort of patients with Parkinson's disease: an 8-year prospective study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(10):1059-1064. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.06.023.
 43. Balash Y, Peretz C, Leibovich G, Herman T, Hausdorff JM, Giladi N. Falls in outpatients with Parkinson's disease: frequency, impact and identifying

- factors. *J Neurol*. 2005;252(11):1310-1315. doi:10.1007/s00415-005-0855-3.
44. Kerr GK, Worringham CJ, Cole MH, Lacherez PF, Wood JM, Silburn PA. Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75(2):116-124. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e7b688.
 45. Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker RW. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(6):721-725. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1737913&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed March 22, 2016.
 46. Gray P, Hildebrand K. Fall risk factors in Parkinson's disease. *J Neurosci Nurs*. 2000;32(4):222-228. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10994536>. Accessed May 7, 2016.
 47. Fahn S, Elton R, UPDRS Development Committee. Unified Parkinsons Disease Rating Scale. In: *Recent Developments in Parkinsons Disease*. 2nd ed. Florham Park, NJ; 1987:153–163.
 48. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368-376. doi:10.1136/jnnp.2007.131045.
 49. Paul SS, Sherrington C, Canning CG, Fung VSC, Close JCT, Lord SR. The relative contribution of physical and cognitive fall risk factors in people with Parkinson's disease: a large prospective cohort study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014;28(3):282-290. doi:10.1177/1545968313508470.
 50. Allcock LM, Rowan EN, Steen IN, Wesnes K, Kenny RA, Burn DJ. Impaired attention predicts falling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(2):110-115. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.03.010.
 51. Heinzl S, Maechtel M, Hasmann SE, et al. Motor dual-tasking deficits predict falls in Parkinson's disease: A prospective study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;26:73-77. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.03.007.
 52. Benzinger P, Rapp K, Maetzler W, et al. Risk for femoral fractures in Parkinson's disease patients with and without severe functional impairment. *PLoS One*. 2014;9(5):e97073. doi:10.1371/journal.pone.0097073.
 53. Bloem BR, Munneke M, Carpenter MG, Allum JHJ. The impact of comorbid disease and injuries on resource use and expenditures in parkinsonism. *Neurology*. 2003;61(7):1023; author reply 1023-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14557594>. Accessed May 7, 2016.
 54. Blahak C, Bätzner H. Gangstörungen und Stürze bei älteren Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie – Klinische Präsentation, Klassifikation, Diagnostik und Therapie. *Aktuelle Neurol*. 2014;41(2):107-115. doi:10.1055/s-0034-1369835.
 55. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol*. 1987;44(1):21-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3800716>. Accessed February 18, 2016.
 56. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):689-701. doi:10.1016/S1474-4422(10)70104-6.

57. Awad IA, Spetzler RF, Hodak JA, Awad CA, Carey R. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. I. Correlation with age and cerebrovascular risk factors. *Stroke*. 1986;17(6):1084-1089. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3810705>. Accessed March 10, 2016.
58. Bots ML, van Swieten JC, Breteler MM, et al. Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study. *Lancet (London, England)*. 1993;341(8855):1232-1237. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8098390>. Accessed February 8, 2016.
59. Longstreth WT, Arnold AM, Beauchamp NJ, et al. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2005;36(1):56-61. doi:10.1161/01.STR.0000149625.99732.69.
60. Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996;27(8):1274-1282. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8711786>. Accessed February 20, 2016.
61. van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke*. 2008;39(10):2712-2719. doi:10.1161/STROKEAHA.107.513176.
62. Gouw AA, Seewann A, van der Flier WM, et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(2):126-135. doi:10.1136/jnnp.2009.204685.
63. van Straaten ECW, Fazekas F, Rostrup E, et al. Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: the LADIS study. *Stroke*. 2006;37(3):836-840. doi:10.1161/01.STR.0000202585.26325.74.
64. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci*. 1993;114(1):7-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433101>. Accessed February 8, 2016.
65. Zimmerman RD, Fleming CA, Lee BC, Saint-Louis LA, Deck MD. Periventricular hyperintensity as seen by magnetic resonance: prevalence and significance. *AJR Am J Roentgenol*. 1986;146(3):443-450. doi:10.2214/ajr.146.3.443.
66. Kim KW, MacFall JR, Payne ME. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. *Biol Psychiatry*. 2008;64(4):273-280. doi:10.1016/j.biopsych.2008.03.024.
67. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001;32(6):1318-1322. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11387493>. Accessed March 15, 2016.

68. Scheltens P, Erkinjuntti T, Leys D, 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.* 1998;39(2):80-89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9520068>. Accessed March 9, 2016.
69. van den Heuvel DMJ, ten Dam VH, de Craen AJM, et al. Measuring longitudinal white matter changes: comparison of a visual rating scale with a volumetric measurement. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(4):875-878. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611781>. Accessed March 15, 2016.
70. Steingart A, Hachinski VC, Lau C, et al. Cognitive and neurologic findings in subjects with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scan (leuko-araiosis). *Arch Neurol.* 1987;44(1):32-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3800719>. Accessed March 14, 2016.
71. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and subjective cognitive dysfunction: the Rotterdam Scan Study. *Neurology.* 2001;56(11):1539-1545. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402112>. Accessed March 9, 2016.
72. Bennett DA, Gilley DW, Wilson RS, Huckman MS, Fox JH. Clinical correlates of high signal lesions on magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *J Neurol.* 1992;239(4):186-190. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1597684>. Accessed March 14, 2016.
73. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(11):1071-1076. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074873>. Accessed March 9, 2016.
74. Tarvonen-Schröder S, Røyttä M, Rähä I, Kurki T, Rajala T, Sourander L. Clinical features of leuko-araiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60(4):431-436. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1073899&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed March 9, 2016.
75. Masdeu JC, Wolfson L, Lantos G, et al. Brain white-matter changes in the elderly prone to falling. *Arch Neurol.* 1989;46(12):1292-1296. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2590013>. Accessed March 9, 2016.
76. Whitman GT, Tang Y, Lin A, Baloh RW, Tang T. A prospective study of cerebral white matter abnormalities in older people with gait dysfunction. *Neurology.* 2001;57(6):990-994. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11571322>. Accessed March 9, 2016.
77. Starr JM, Leaper SA, Murray AD, et al. Brain white matter lesions detected by magnetic resonance [correction of resonsance] imaging are associated with balance and gait speed. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(1):94-98. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1738198&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed March 9, 2016.
78. Baezner H, Blahak C, Poggesi A, et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology.* 2008;70(12):935-942. doi:10.1212/01.wnl.0000305959.46197.e6.
79. Kreisel SH, Blahak C, Bätzner H, et al. Deterioration of gait and balance

- over time: the effects of age-related white matter change--the LADIS study. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(6):544-553. doi:10.1159/000350725.
80. Srikanth V, Beare R, Blizzard L, et al. Cerebral white matter lesions, gait, and the risk of incident falls: a prospective population-based study. *Stroke*. 2009;40(1):175-180. doi:10.1161/STROKEAHA.108.524355.
 81. Corti M-C, Baggio G, Sartori L, et al. White matter lesions and the risk of incident hip fracture in older persons: results from the progetto veneto anziani study. *Arch Intern Med*. 2007;167(16):1745-1751. doi:10.1001/archinte.167.16.1745.
 82. Soumaré A, Elbaz A, Zhu Y, et al. White matter lesions volume and motor performances in the elderly. *Ann Neurol*. 2009;65(6):706-715. doi:10.1002/ana.21674.
 83. Blahak C, Baezner H, Pantoni L, 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*. 2009;80(6):608-613. doi:10.1136/jnnp.2008.154633.
 84. Murray ME, Senjem ML, Petersen RC, et al. Functional impact of white matter hyperintensities in cognitively normal elderly subjects. *Arch Neurol*. 2010;67(11):1379-1385. doi:10.1001/archneurol.2010.280.
 85. Kuo H-K, Lipsitz LA. Cerebral white matter changes and geriatric syndromes: is there a link? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(8):818-826. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15345732>. Accessed February 2, 2016.
 86. Piccini P, Pavese N, Canapicchi R, et al. White matter hyperintensities in Parkinson's disease. Clinical correlations. *Arch Neurol*. 1995;52(2):191-194. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7848130>. Accessed March 9, 2016.
 87. Jellinger KA. Prevalence of cerebrovascular lesions in Parkinson's disease. A postmortem study. *Acta Neuropathol*. 2003;105(5):415-419. doi:10.1007/s00401-003-0676-3.
 88. Bohnen NI, Müller MLTM, Zarzhevsky N, et al. Leucoaraiosis, nigrostriatal denervation and motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain*. 2011;134(Pt 8):2358-2365. doi:10.1093/brain/awr139.
 89. Sohn YH, Kim JS. The influence of white matter hyperintensities on the clinical features of Parkinson's disease. *Yonsei Med J*. 1998;39(1):50-55. doi:10.3349/ymj.1998.39.1.50.
 90. Ebersbach G, Sojer M, Müller J, Ransmayr G, Wenning G, Poewe W. [Dysequilibrium in idiopathic Parkinson disease. The effect of cerebrovascular comorbidity]. *Nervenarzt*. 2002;73(2):162-165. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11975093>. Accessed March 28, 2016.
 91. Kotagal V, Albin RL, Müller MLTM, Koeppe RA, Frey KA, Bohnen NI. Modifiable cardiovascular risk factors and axial motor impairments in Parkinson disease. *Neurology*. 2014;82(17):1514-1520. doi:10.1212/WNL.0000000000000356.
 92. Sartor J, Bettecken K, Bernhard FP, et al. White Matter Changes-Related Gait and Executive Function Deficits: Associations with Age and

- Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:213. doi:10.3389/fnagi.2017.00213.
93. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(3):181-184. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1014720&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed February 15, 2015.
 94. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing.* 1997;26(5):353-357. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9351479>. Accessed March 30, 2016.
 95. Beck, A. T., Steer, R. A., Brown GK. Beck-Depressions-Inventar (2. Auflage). 2006.
 96. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol.* 1982;37(3):323-329. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7069156>. Accessed February 17, 2016.
 97. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, 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.* 2008;23(15):2129-2170. doi:10.1002/mds.22340.
 98. Probst CC, Winter LM, Möller B, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease (QUIP) and the QUIP-rating scale in a German speaking sample. *J Neurol.* 2014;261(5):936-942. doi:10.1007/s00415-014-7299-6.
 99. Rios Romanets S, Wolfson C, Galatas C, et al. Validation of the non-motor symptoms questionnaire (NMS-Quest). *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(1):54-58. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.08.013.
 100. Johns MW. Daytime Sleepiness, Snoring, and Obstructive Sleep Apnea: The Epworth Sleepiness Scale. *Chest.* 1993;103(1):30-36. doi:10.1378/chest.103.1.30.
 101. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982;17(1):37-49. doi:10.1016/0022-3956(82)90033-4.
 102. Coyne KS, Matza LS, Kopp Z, Abrams P. The Validation of the Patient Perception of Bladder Condition (PPBC): A Single-Item Global Measure for Patients with Overactive Bladder. *Eur Urol.* 2006;49(6):1079-1086. doi:10.1016/j.eururo.2006.01.007.
 103. Timmermans L, Falez F, Mélot C, Wespes E. Validation of use of the International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence-Short Form (ICIQ-UI-SF) for impairment rating: A transversal retrospective study of 120 patients. *Neurourol Urodyn.* 2013;32(7):974-979. doi:10.1002/nau.22363.
 104. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord.* 2004;19(9):1020-1028. doi:10.1002/mds.20213.

105. Morris JC, Mohs RC, Rogers H, Fillenbaum G, Heyman A. Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull.* 1988;24(4):641-652. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3249766>. Accessed March 15, 2016.
106. Aster, M. v., Neubauer, A. Horn R. *Wechsler Intelligenztest Für Erwachsene.* (Pearson, ed.); 2006.
107. Sturm, W., Willmes, K. Horn W. *Leistungsprüfsystem Für 50-90jährige (LPS 50+).* Göttingen: Hogrefe Verlag; 1993.
108. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
109. McDermott MP, Jankovic J, Carter J, et al. Factors predictive of the need for levodopa therapy in early, untreated Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *Arch Neurol.* 1995;52(6):565-570. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7763203>. Accessed March 28, 2016.
110. Siderowf A, McDermott M, Kieburtz K, Blindauer K, Plumb S, Shoulson I. Test-retest reliability of the unified Parkinson's disease rating scale in patients with early Parkinson's disease: results from a multicenter clinical trial. *Mov Disord.* 2002;17(4):758-763. doi:10.1002/mds.10011.
111. Bernard A. Gibt es den inflammatorischen Endophänotyp bei der Parkinson-Erkrankung? Assoziation von Genotyp, Entzündungsparametern und dem Parkinson-Phänotyp. 2016.
112. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(15):2649-2653. doi:10.1002/mds.23429.
113. Lamb SE, Jørstad-Stein EC, Hauer K, Becker C. Development of a common outcome data set for fall injury prevention trials: the Prevention of Falls Network Europe consensus. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(9):1618-1622. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53455.x.
114. Urban D, Mayerl J. *Regressionsanalyse: Theorie, Technik Und Anwendung.* 2nd ed. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften; 2006.
115. Lee RSC, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disord.* 2012;140(2):113-124. doi:10.1016/j.jad.2011.10.023.
116. Ng A, Chander RJ, Tan LCS, Kandiah N. Influence of depression in mild Parkinson's disease on longitudinal motor and cognitive function. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(9):1056-1060. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.06.014.
117. Aronson MK, Ooi WL, Geva DL, Masur D, Blau A, Frishman W. Dementia. Age-dependent incidence, prevalence, and mortality in the old old. *Arch Intern Med.* 1991;151(5):989-992. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2025148>. Accessed May 11, 2016.
118. Habes M, Erus G, Toledo JB, et al. White matter hyperintensities and imaging patterns of brain ageing in the general population. *Brain.* February 2016. doi:10.1093/brain/aww008.

119. Mak MKY, Pang MYC. Fear of falling is independently associated with recurrent falls in patients with Parkinson's disease: A 1-year prospective study. *J Neurol*. 2009;256(10):1689-1695. doi:10.1007/s00415-009-5184-5.
120. Grimbergen YAM, Munneke M, Bloem BR. Falls in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2004;17(4):405-415. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247535>. Accessed December 28, 2015.
121. Aumüller G, Aust G, Doll A, et al. *Anatomie*. 2nd ed. (Bob A, Bob K, eds.). Georg Thieme Verlag; 2010.
122. Lin FR, Ferrucci L. Hearing loss and falls among older adults in the United States. *Arch Intern Med*. 2012;172(4):369-371. doi:10.1001/archinternmed.2011.728.
123. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. *Prometheus LernAtlas Der Anatomie Kopf, Hals Und Neuroanatomie*. 2nd ed. Georg Thieme Verlag; 2009.
124. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(8):4398-4403. doi:10.1073/pnas.070039597.
125. Allali G, van der Meulen M, Beauchet O, Rieger SW, Vuilleumier P, Assal F. The neural basis of age-related changes in motor imagery of gait: an fMRI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(11):1389-1398. doi:10.1093/gerona/glt207.
126. Frick H, Leonhardt H, Starck D, Kühnel W, Putz R. *Spezielle Anatomie II Eingeweide - Nervensystem - Systematik Der Muskeln Und Leitungsbahnen*. 2nd ed. Georg Thieme Verlag; 1992.
127. Kochli DE, Thompson EC, Fricke EA, Postle AF, Quinn JJ. The amygdala is critical for trace, delay, and contextual fear conditioning. *Learn Mem*. 2015;22(2):92-100. doi:10.1101/lm.034918.114.
128. Dyck M, Loughhead J, Kellermann T, Boers F, Gur RC, Mathiak K. Cognitive versus automatic mechanisms of mood induction differentially activate left and right amygdala. *Neuroimage*. 2011;54(3):2503-2513. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.10.013.
129. Makris N, Kennedy DN, McInerney S, et al. Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb Cortex*. 2005;15(6):854-869. doi:10.1093/cercor/bhh186.
130. Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord*. 2008;23(3):329-342. doi:10.1002/mds.21720.

8 Zusammenfassung

Sturzereignisse bei IPS-Patienten können zu erheblicher Lebenseinschränkung, z. B. durch Frakturen, längeren Krankenhausaufenthalten und konsekutiver Inaktivitätsneigung führen. Um diese zu verhindern gewinnen Präventionsmaßnahmen eine besondere Bedeutung, die durch die Kenntnisse der Einflussfaktoren auf Stürze entwickelt werden können. Die bei älteren Personen bekannten Einflussfaktoren auf Stürze sind – neben dem Alter per se und auch weiteren Faktoren – weibliches Geschlecht, Depression, Sturzangst, motorische und kognitive Einschränkungen und *White Matter Lesions*. Darüber hinaus haben die periventrikulären, tiefen frontalen und parietalen Regionen zentrale Bedeutung in der Regulation von Gang und Gleichgewicht und deren Schädigung beispielsweise durch WML kann zu Stürzen führen. WML können somit als eine Hilfestellung beim Lokalisieren von Sturzereignissen im Gehirn dienen.

In der vorliegenden Arbeit wurden Einflussfaktoren auf Stürze bei 50 IPS-Patienten untersucht. Es wurden sowohl die demographischen und klinischen Einflussfaktoren als auch die beiden Haupteinflussfaktoren der WML-Analyse (SCHELTENS-Skala-Gesamtscore und WAHLUND-Skala-rechts-links-Differenz-Betrag) mit dem Auftreten von Stürzen in der beschriebenen Kohorte in Beziehung gesetzt. Auch wurde eine Analyse von hirnareal-spezifischen WML mittels Stepwise-Backward-Modell und Regressionsmodellen durchgeführt. Es wurden die Ausprägung der WML in bestimmten Hirnregionen mit dem Auftreten von Stürzen in der beschriebenen Kohorte in Beziehung gesetzt.

Es konnte eine signifikante Assoziation zwischen Stürzen und Sturzangst festgestellt werden. Die Ursache dieses Zusammenhangs ist nicht gut verstanden. Es gibt Hinweise, dass Sturzangst die posturale Stabilität negativ beeinflusst und dadurch zu Stürzen führen kann. Im Gegensatz zu bestehender Literatur wurde in dieser Arbeit in IPS-Patienten keine Assoziation von anderen

Einflussfaktoren mit Stürzen gefunden. Dies unterstützt, dass Stürze multifaktoriell bedingt sind.

In der seitenabhängigen Analyse nach WAHLUND war der Subscore der WML im links-temporalen Hirnareal signifikant mit dem Vorkommen von Stürzen assoziiert. Diese Assoziation kann durch Beeinflussung von Gedächtnis, Navigationsfähigkeit, Orientierung, auditiver Verarbeitung und Angstkonditionierung erklärt werden, da diese Fähigkeiten in diesem Hirnareal ‚durchgeführt‘ werden und zumindest für einen Teil dieser Fähigkeiten Hinweise für eine Lateralisierung bestehen.

Nachfolgende Studien sollten mit größerer Studienteilnehmerzahl und vermehrt quantitativen Messungen v. a. im Bereich klinischer Parameter durchgeführt werden, um die Einflussfaktoren auf Stürze bei dieser Modellkrankheit besser zu verstehen.

9 Erklärung zum Eigenanteil

Frau Meltem Ciliz rekrutierte innerhalb der Studie ABC-PD nach kurzer Einlernphase eigenständig Studienteilnehmer. Dabei telefonierte sie mit den potenziellen Studienteilnehmern (N=200), um ihnen die Studie vorzustellen, mit ihnen einen Studientermin auszumachen, Ein- und Ausschlusskriterien zu erfragen und die demographischen Daten zu erheben. Sie schickte den rekrutierten Studienteilnehmern anschließend jedem Telefonat schriftliche Fragebögen (PDQ-39, BDI-II, FAQ MDS-UPDRS-I, QUIP, *PD-NMS-Quest*, *The ESS*, GDS, PPBC, *ICIQ-UI-SF*) per Post. Darüber hinaus sammelte Frau Ciliz die von den Studienteilnehmern mitgebrachten MRT-Aufnahmen ein. Die Studienteilnehmer, die eine MRT-Aufnahme hatten, aber diese selbst nicht besaßen, gaben an, wo ihre Aufnahmen gemacht wurden. Frau Ciliz kontaktierte diese radiologischen Praxen und ließ sich die Aufnahmen zuschicken. Nach der Einspielung der CDs in das Centricity-System durch Dr. Tobias Lindig schickte die Doktorandin die CDs den Studienteilnehmern zurück.

Für die Evaluation der MRT-Aufnahmen hinsichtlich WML wurde Frau Ciliz über mehrere Tage von Jennifer Sartor instruiert (siehe Kapitel 2.2.2.2). Die Doktorandin führte diese dann selbständig an den vorliegenden 50 MRT-Aufnahmen durch. Die statistischen Analysen wurden nach Einarbeitung durch Herrn Markus Hobert selbständig durchgeführt.

Frau Ciliz führte eine eigenständige Literatursuche zum hier vorgestellten Thema durch, entwickelte unter Anleitung von Prof. Maetzler selbständig die vorgestellten Hypothesen und diskutierte diese dann selbständig anhand der erhobenen Ergebnisse und der vorliegenden Literatur.

Frau Ciliz versichert, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Prof. Maetzler verfasst zu haben und keine weiteren als die angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Zusätzlich unterstützte die Promovendin die Arbeit "EGGS", was zu einer Koautorenschaft in der aktuellen Publikation „White Matter Changes-Related Gait and Executive Function Deficits: Associations with Age and Parkinson’s Disease“ führte⁹². Diese Arbeit griff die Methoden auf, die auch in der vorliegenden Doktorarbeit verwendet und detailliert dargestellt wurden.

Meltem Ciliz

10 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Walter Maetzler für die unterstützende Begleitung jedes Schrittes meiner Doktorarbeit bedanken. Durch seine strukturierte Methodik, freundliche Art und durch unsere spannenden Diskussionen wurde ich zum wissenschaftlichen Arbeiten angeleitet und motiviert. Besonders schätze ich das Gefühl, immer und für alles einen direkt zugänglichen und interessierten Ansprechpartner gehabt zu haben.

Zudem möchte ich mich bei Markus Hobert für die statistische Anleitung und die wertvollen Hinweise bei der Fertigstellung der Arbeit sowie bei Jennifer Sartor für die Einführung in MRT-Skalen und bei Dr. Tobias Lindig für das Einlesen der MRT-Aufnahmen in das Centricity-System bedanken.

Danken möchte ich außerdem allen Mitarbeitern der ABeta-Studie, insbesondere Dr. Inga Liepelt-Scarfone, Susanne Nußbaum, Maren Rüdiger-Albers, Zuzanna Tkaczynska und Friederike Klumpp für die reibungslose Organisation und Kommunikation. Ohne ihre Unterstützung wäre es nicht möglich gewesen, diese Arbeit parallel zum Studium durchzuführen.

Ein besonderer Dank gilt allen Probanden und Probandinnen für die Teilnahme an dieser Studie.

Zu guter Letzt danke ich herzlich meiner Familie und meinen Freunden, die mich sowohl bei der Entstehung dieser Arbeit als auch in anderen Lebensbereichen unterstützten.

11 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Meltem Ciliz
Staatsangehörigkeit	türkisch
Geburtsdatum und -ort:	Am 8. Juni 1992 in Fatih (Istanbul)

Schulische Ausbildung/Studium

2011 – 2017	Universität Tübingen: Humanmedizin 1. Staatsexamen im Herbst 2013 2. Staatsexamen im Herbst 2016 3. Staatsexamen im Herbst 2017
2006 – 2011	Deutsche Schule Istanbul Abschluss: Deutsches Abitur und Türkischer Schulabschluss
1998 – 2006	Özel Alev İlköğretim Okulu Istanbul und Özel Sembol İlköğretim Okulu Istanbul

Klinische und Berufliche Erfahrungen

11/2016 – 10/2017	Praktisches Jahr Neurologie in der Asklepios Klinik Altona Innere Medizin in der Asklepios Klinik Wandsbek Chirurgie im Klinikum am Steinenberg Reutlingen
--------------------------	--

Famulaturen

- 08-09/2015** Famulatur Psychiatrie im Universitätsklinikum
Tübingen
- 03-04/2015** Famulatur Allgemeinmedizin in der Praxis Dr.
med. Christian Mickeler und Dr. med. Andrea
Schneider, Europaplatz 1/2, Tübingen
- 09-10/2014** Famulatur Neurologie im Universitätsklinikum
Tübingen
- 09/2014** Famulatur Neuroradiologie im
Universitätsklinikum Tübingen
- 02-03/2014** Famulatur Innere Medizin im Klinikum am
Steinenberg Reutlingen

02/2015 – 04/2016

Studentische Hilfskraft (HiWi)

Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Tübingen

Veröffentlichungen

- 06/2017** **White Matter Changes-Related Gait and
Executive Function Deficits: Associations
with Age and Parkinson's Disease**
Koautorenschaft am Paper Sartor J,
Bettecken K, Bernhard FP, et al.
Frontiers in Aging Neuroscience
June 2017 | Volume 9 | Article 213

Meltem Ciliz