

ZEREBRALE VASKULÄRE LÄSIONEN UND
DEREN AUSWIRKUNG AUF KLINISCHE
PARAMETER DES IDIOPATHISCHEN
PARKINSONSYNDROMS

Inauguraldissertation
zur Erlangung eines Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus- Liebig- Universität Gießen
vorgelegt von
Astrid Bettina Schoene-Adibo, geb. Schoene
aus Worms

Gießen
2009

Aus dem Medizinischen Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie
Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen
Leiter Prof. Dr. M. Kaps

Gutachter: Frau PD PhD Dr. med. Iris Reuer

Gutachter: PD Dr. Oertel

Tag der Disputation: 17.05.2010

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung und Grundlagen	5-15
1.1 Morbus Parkinson –das idiopathische Parkinsonsyndrom	5-10
1.1.1 Definition	5-6
1.1.2 Ätiopathogenese	6
1.1.3 Pathophysiologie	6-7
1.1.4 Regelkreise der Basalganglien bei IPS	7-8
1.1.5 Klinik und Symptome	8-9
1.1.6 Therapie und Rehabilitation des Parkinsonsyndroms	9-10
1.2 Läsionen der weißen Substanz des Gehirns	10-15
1.2.1 Läsionen der weißen Substanz in der Magnetresonanztomographie	10-13
1.2.2 Dysfunktionen und Veränderungen des Marklagers	13-14
1.2.3 Prädiktive Bedeutung von White Matter Lesions	14-15
2. Arbeitshypothese und Fragestellung	16-17
3. Patienten und Methodik	18-23
3.1 Patienten	18
3.2 Untersuchungen und Skalen	18-21
3.3 Kernspintomographie	21
3.4 Bildverarbeitung	21-23
3.5 Statistik	23
4. Ergebnisse	24-43
4.1 Charakteristika des Patientenkollektivs	24-26
4.2 Risikofaktoren	26-32
4.3 Motorische Symptome	32-34
4.4 Psychiatrische Symptome	34
4.5 Kognitive Symptome	34-37
4.6 Therapiemöglichkeiten	37-43
4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse	43

5. Diskussion	44-52
5.1 Risikofaktoren	44-46
5.2 Motorische Parkinsonsymptome	46-48
5.3 Psychiatrische Symptome	48
5.4 Kognitive Symptome	48-50
5.5 Therapiemöglichkeiten	50-51
5.6 Diskussion der Methodik	51-52
5.7 Schlussfolgerung	52
6. Zusammenfassung	53
7. Summary	54
8. Abbildungsverzeichnis	55
9. Tabellenverzeichnis	56-57
10. Abkürzungsverzeichnis	58
11. Literaturverzeichnis	59-68
12. Danksagung und Widmung	69
13. Lebenslauf	70
14. Ehrenwörtliche Erklärung	71

1. Einleitung und Grundlagen

1.1 Morbus Parkinson – das idiopathische Parkinson- Syndrom

Die Parkinsonerkrankung ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung und eine der häufigsten Krankheiten des Zentralen Nervensystems (ZNS). Klinische Charakteristika der Erkrankung sind Akinese, Tremor, Rigor und posturale Instabilität. Die Erkrankungsrate nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Das Haupterkrankungsalter liegt zwischen dem 50. und 65. Lebensjahr mit einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 58. und 62. Lebensjahr. Betroffen ist circa 1% der über 60-Jährigen. Man unterscheidet das idiopathische Parkinson-Syndrom von den atypischen Parkinson-Syndromen und den sekundären Parkinson-Syndromen, die durch vaskuläre Läsionen, Infektionen, medikamentöse oder toxische Einflüsse verursacht sind. Das idiopathische Parkinsonsyndrom ist Gegenstand dieser Arbeit. Die Prävalenz des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS) liegt in Deutschland bei 200 pro 100 000 Einwohner. Insgesamt wird die Zahl der Parkinsonpatienten auf 250 000 bis 400 000 geschätzt, das entspricht 0,3 bis 0,5 % der deutschen Bevölkerung. Die Inzidenzrate liegt bei 20 pro 100 000 Einwohner mit circa 12 800 Neuerkrankungen pro Jahr. Die Krankheit kommt am häufigsten in Nordeuropa und Nordamerika vor, am wenigsten in Südeuropa, Afrika und Asien [Masuhr 2005].

Im Folgenden wird zum besseren Verständnis ein kurzer Überblick über die Parkinsonerkrankung gegeben werden. Danach folgt eine kurze Zusammenfassung der relevanten Literatur zu vaskulären Läsionen (WML). Im Text wird nachfolgend der englische Begriff „white matter lesions“ (WML) benutzt.

1.1.1 Definition

Der englische Arzt James Parkinson (1755-1824) hat im Jahr 1817 erstmals in der Monographie „An Essay on the Shaking Palsy“ (eine Abhandlung über die Schüttellähmung) das Krankheitsbild des Morbus Parkinson (MP) beschrieben. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch einen progredienten Verlust dopaminerger Zellen in der Substantia nigra. Dies bewirkt die typischen Kardinalsymptome Rigor, Tremor, Akinese der Skelettmuskulatur und gestörte posturale Reflexe. Fakultativ können autonome, kognitive und psychiatrische Störungen hinzutreten. Zur Diagnose des M. Parkinson ist das Vorliegen des Kernsymptoms Akinese in Kombination mit mindestens einem weiteren Kardinalsymptom Rigor, Tremor oder posturale Instabilität erforderlich.

Im Verlauf der Erkrankung nimmt der Neurotransmitter Dopamin in der Substantia nigra pars compacta (SNc) des Mittelhirns kontinuierlich ab. Daraus resultiert ein Dopaminmangel

im nigrostriatalen System, insbesondere im Striatum. Erstmals beschrieben Ehringer und Hornykiewicz 1960 das dopaminerge Defizit als biochemisches Korrelat der Akinese und Ursache der extrapyramidal-motorischen Erkrankungen [Ehringer et al. 1960]. Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist mit einem prozentualen Anteil von 80% bis 90% das häufigste Parkinson-Syndrom.

1.1.2 Ätiopathogenese

Es ist nach wie vor nicht klar, wodurch die idiopathische Form des Parkinson-Syndroms ausgelöst wird. Es gibt Hinweise auf verschiedene metabolische Störungen, die als Hypothesen für die Initiierung und das Fortschreiten der Erkrankung dienen.

Bei zehn bis fünfzehn Prozent der Erkrankten liegt ein autosomal dominanter oder rezessiver Erbgang vor [Gasser et al. 2007]. Jedoch wird auch bei dem sporadisch vorkommenden Morbus Parkinson eine genetische Disposition vermutet, da auffällt, dass die Erkrankung in manchen Familien gehäuft vorkommt.

Als externe Ursachen werden die unterschiedlichsten Substanzen und Einflüsse diskutiert: Herbizide, dreiwertige Eisensalze, Metamphetamin, Hydroxydopamin, Quellwasser, Elektrosmog, Schädel-Hirntraumen.

Für 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) konnte eine ursächliche Rolle für die Auslösung einer Parkinsonerkrankung nachgewiesen werden.

1.1.3 Pathophysiologie

Bei Morbus Parkinson kommt es zu einer Degeneration der Dopamin- und Neuromelanin-haltigen Neurone der Substantia nigra (SN). Dies ist mit einem Verlust der dunklen Pigmentierung des Areals verbunden. Die dunkle Färbung ist verursacht durch das dortige braun-schwarze Neuromelanin [Tribl et al. 2006].

Die Krankheit wird erst symptomatisch, wenn 60 bis 80% der dopaminergen Neurone verloren gegangen sind [Gerlach 2007].

Das neuropathologische Kennzeichen der Erkrankung sind Lewy-Körperchen in dopaminergen Neuronen [Braak et al. 1995]. Lewy-Körperchen sind eosinophile zytoplasmatische Einschlüsse, sie bestehen elektronenmikroskopisch aus Intermediärfilamenten. Immunhistochemisch enthalten sie Alpha-Synuclein und daneben auch Ubiquitin. Sie haben einen runden dichten Kern und einen blassen Hof. Nach Forschungen von Braak et al. (2002) folgt das Auftreten von Lewy-Körperchen einem bestimmten regionalen und zeitlichen Muster, welches in sechs Stadien eingeteilt wird:

Tabelle 1: Braak-Stadien

Stadium I und II	präsymptomatische Stadien: es kommt zu Alpha-Synuclein-Einschlüssen in der Medulla oblongata, dem Bulbus olfactorius und dem hinteren Vagus Kern
Stadium III und IV	Erkrankung wird symptomatisch mit zunehmender Progredienz: die SN, die graue Substanz des Mittelhirns und des basalen Vorderhirns sind betroffen
Stadium V und VI	Lewy-Körperchen kommen zusätzlich im Mesokortex, frontalen und sensomotorischen Kortex vor

Das Vorkommen von Lewy-Körperchen ist für die Parkinsonerkrankung charakteristisch. Sie können jedoch auch vereinzelt post mortem in Gehirnen von Personen gefunden werden, die zu Lebzeiten nicht an einem Morbus Parkinson erkrankt waren bzw. eventuell nicht diagnostiziert wurden. Der Verlust der dopaminergen Neurone in der SNc führt im Striatum zu einer erniedrigten Dopaminkonzentration. Der striatale Dopaminmangel findet sich bei allen Formen des Parkinsonsyndroms. Typisch für das IPS ist, dass der Dopaminverlust im Putamen stärker ausgeprägt ist als im Nucleus caudatus. Die dopaminerge Stimulation ist ebenfalls im mesokortialen und mesolimbischen System gestört (Nucleus accumbens, Gyrus cinguli, Amygdala). Störungen in diesem System können zu Verhaltensstörungen und kognitiven Auffälligkeiten führen.

1.1.4 Regelkreise der Basalganglien bei IPS

Die Degeneration der nigrostriatalen dopaminergen Verbindungen bei IPS hat eine Dysbalance der efferenten striatalen Projektionsbahnen zur Folge. Durch den Dopaminmangel der SN pars compacta fehlen hemmende Einflüsse auf den Globus pallidus internus (GPI), wohingegen der erregende Eingang zu stark ausgeprägt ist. Dieses Ungleichgewicht führt zu einer Überaktivierung der GABAergen Projektionsneurone des GPI.

Die direkte D1-Rezeptoren vermittelte GABAerge Verbindung zwischen Striatum (als Eingangsstation der Basalganglien) und GPI (Ausgangsstation der Basalganglien zusammen mit Substantia nigra pars reticulata), welche eine tonische Hemmung des GPI bedingt, wird durch den Dopaminmangel reduziert. Im Gegensatz zur verminderten Aktivierung der D1-Rezeptoren werden die D2-Rezeptoren vermehrt stimuliert, welches eine Überaktivität der GABAergen Verbindung zum GPE zur Folge hat, da die D2-Rezeptoren vermittelte

Inhibition durch den Dopaminmangel vermindert ist. Infolgedessen ist die GABAerge Verbindung vom GPE zum Nucleus subthalamicus (STN) vermindert und die glutamaterge Verbindung vom STN zum GPI überaktiv. Folge ist eine Überaktivierung der GABAergen Projektionsneurone des GPI zum Thalamus mit Abnahme der exzitatorischen Aktivität auf motorische Kortexareale. Die verringerte motorische Leistung äußert sich in Bradykinesie, Akinese oder Hypokinesie.

1.1.5 Klinik und Symptome

Kennzeichen für ein IPS ist das Vorliegen einer Akinese, zu der mindestens ein weiteres der Symptome Rigor, Tremor oder posturale Instabilität hinzukommt. Die Erkrankung ist progredient, jedoch führt sie im Allgemeinen nicht zur frühzeitigen Gangunfähigkeit. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zu Gang- und Haltungsinstabilitäten. Die Krankheitsstadien werden nach Symptomschwere und Ausbreitung der Symptome in fünf Krankheitsstadien nach Hoehn & Yahr eingeteilt:

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach Hoehn&Yahr

<i>Stadien Hoehn& Yahr</i>	<i>Symptome und Verlauf</i>
Stadium I	Monolaterale Symptomatik, geringe funktionelle Beeinträchtigung
Stadium II	Bilaterale Symptome, keine Störung des Gleichgewichts
Stadium III	Gleichgewichtsstörungen. Physisch unabhängig von Hilfe und selbstständiges Leben noch möglich, Behinderung schwach bis mäßig ausgeprägt
Stadium IV	Schwere Behinderung. Gehen und Stand noch ohne Hilfe möglich.
Stadium V	Rollstuhlabhängigkeit oder Bettlägerigkeit, falls keine erhebliche Hilfestellung erfolgt

Autonome Symptome

Bei mehr als der Hälfte der Parkinson-Patienten entwickeln sich im Krankheitsverlauf vegetative Symptome, welche aber charakteristischerweise nicht zu Beginn der Erkrankung im Vordergrund stehen. Etwa 70% der Betroffenen leiden im Verlauf der Krankheit unter Obstipation und gastrointestinalen Beschwerden. Eine größere Anzahl der Patienten leidet auch unter einer Dysphagie und einer Hypersalivation. Letzterer liegt eine verminderte

Schluckhäufigkeit bei normaler Speichelproduktion zugrunde. Miktionsstörungen mit imperativem Harndrang haben 60 bis 70 % der Patienten, bedingt durch eine Detrusor-Hyperreflexie. Seltener kommt es zu einer manifesten Inkontinenz. Auch die Sexualfunktionen können beeinträchtigt sein mit verminderter Libido und einer erektilen Dysfunktion beim Mann.

Störungen der Blutdruckregulation, wie z.B. die orthostatische Hypotension, sind besonders beeinträchtigend und können durch dopaminerge Medikamente verstärkt werden. Weiterhin können eine Seborrhoe, Thermoregulationsstörungen, Atemstörungen und Schlafstörungen vorliegen.

Neuropsychiatrische Störungen

Etwa 40% bis 60% der Patienten leiden unter einer Depression, welche der eigentlichen Erkrankung vorausgehen kann. Die Ausprägung der Depression ist meist mild bis moderat und nicht von der Schwere der Erkrankung abhängig. Dennoch hat sie einen entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Zudem gilt das Vorliegen einer Depression als Risikofaktor für kognitive Defizite.

Psychosen und Halluzinationen treten meist nur als Nebenwirkung der dopaminergen Medikation in fortgeschrittenen Krankheitsstadien vor.

Impuls-Kontrollstörungen sind relativ selten und werden überwiegend auch als eine durch dopaminerge Medikamente verursachte Nebenwirkung angesehen, wobei die Patienten wohl eine unterschiedliche Empfindlichkeit für diese Nebenwirkung haben.

Kognitive Störungen

Bereits früh in der Erkrankung können exekutive Funktionsstörungen auftreten [Monchi et al. 2007]. Besonders betroffen sind das Arbeitsgedächtnis, das Manipulieren von Informationen, Planen und Handeln, das gleichzeitige Ausführen von zwei Aufgaben sowie das Lösen von Aufgaben mit Instruktionswechsel. Auch Aufmerksamkeitsdefizite tragen zu den kognitiven Störungen bei [Yaguéz et al. 1999]. Circa 40% der Parkinson-Patienten entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine Demenz [Emre et al. 2004].

1.1.6 Therapie und Rehabilitation des Parkinsonsyndroms

Zur Behandlung des IPS stehen der Ersatz von Dopamin, die Hemmung des Abbaus mit erhöhtem Dopaminspiegel sowie die Hemmung von Rezeptoren für Acetylcholin und Glutamat zur Verfügung. Die Pharmakotherapie setzt sich in erster Linie aus sieben Wirkstoffklassen zusammen: Levo-Dopa (L-Dopa), Decarboxylasehemmern, Dopaminagonisten, Monoaminoxidase-B-Hemmern (MAO-B-Hemmer), Anticholinergika,

Catechol-O- Methyl- Transferase-Hemmern (COMT-Hemmer) und N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)- Rezeptorantagonisten [Koller et al. 1995]. Eine hohe dopaminerge Stimulation scheint die Gefahr von Halluzinationen und Psychosen zu steigern. Alte Patienten, Patienten mit Multimorbidität und Patienten mit vaskulären Läsionen scheinen eher davon betroffen. Dopaminagonisten, Anticholinergika und Amantadin haben ein höheres Risiko Halluzinationen und Psychosen hervorzurufen.

Die nicht-medikamentöse Therapie umfasst Physiotherapie, Logopädie, Physikalische Therapie, Neuropsychologie und Ergotherapie. Die einzelnen Disziplinen sollen motorische und kognitive Fähigkeiten erhalten, bzw. bei Defiziten verbessern. Darüber hinaus dienen die Therapien in ihrer Gesamtheit dazu, die medizinische und therapeutische Krankheitsaufklärung zu fördern und die soziale Integration zu unterstützen. Daher sind auch die Förderung von Krankheitsverarbeitungsprozessen sowie Patientenschulungs- und Angehörigenschulungsprogramme wichtig.

1.2 Läsionen der weißen Substanz des Gehirns

1.2.1 Läsionen der weißen Substanz in der Magnetresonanztomographie

Die Klassifikation der MRT- Signalveränderungen in der weißen Substanz des Gehirns wird mit dem Begriff der Leukoaraiosis beschrieben. Es handelt sich dabei um eine Rarefizierung der weißen Substanz in MRT-Untersuchungen [Hachinski et al. 1987]. In T2-gewichteten Sequenzen und FLAIR-Sequenzen imponiert die Leukoaraiosis als Signalanhebung des Marklagers, in T1-gewichteten Sequenzen als Signalminderung.

Bäzner et al. (2003) fassen die unterschiedlichen Begriffe, die zur Beschreibung für die subkortikale vaskuläre Enzephalopathie benutzt werden, unter pathophysiologischen Gesichtspunkten zusammen. Grundlage der subkortikalen Läsionen ist eine vaskuläre Mikroangiopathie [Bäzner et al. 2003].

Im englischsprachigen Raum ist zur Beschreibung der Veränderungen der weißen Substanz im MRT neben dem Begriff der Leukoaraiosis der Begriff der „white matter hyperintensities“ oder „white matter lesions“ (WMH/WML) weit verbreitet.

WML können sich im MRT unterschiedlich darstellen. Fazekas et al. (1987) hat als erster zwischen periventrikulären WML und tiefen, in der weißen Substanz (weiße Pfeile) gelegenen Läsionen (DWML = deep white matter lesions) unterschieden. Die periventrikulären Läsionen der weißen Substanz stehen im Kontakt zum Ventrikel, hierzu zählen die periventrikulären Kappen (caps) verschiedenen Ausmaßes, eine schmale Hyperdensität entlag des Ventrikels, eine Halobildung entlang des Ventrikels und irreguläre Hyperintensitäten entlang des Ventrikels (siehe grünem Pfeil).

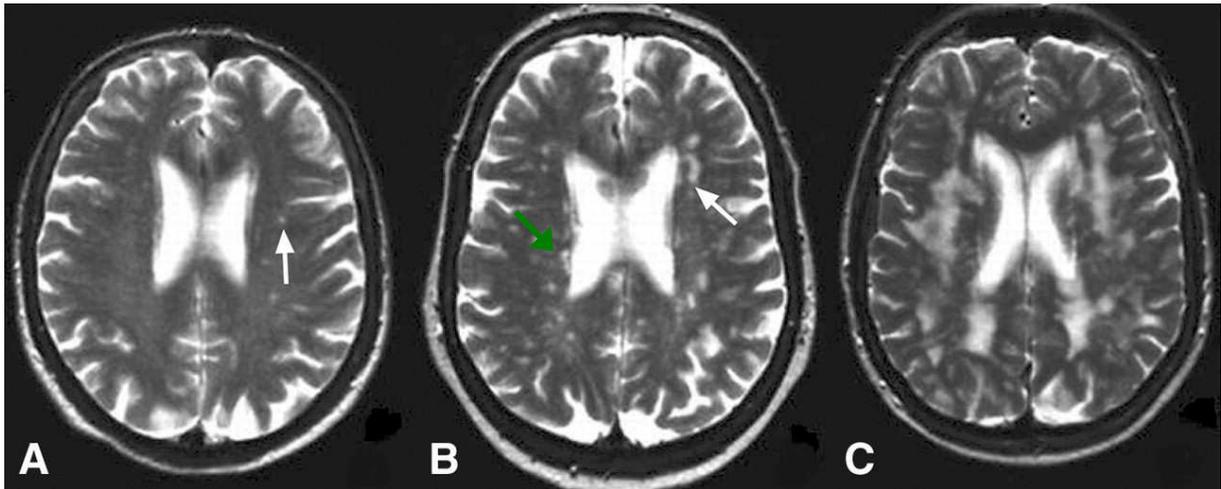
Abbildung 1:

Die T2-gewichteten transversalen MRT-Bilder von drei unterschiedlichen Probanden zeigen die typischen Charakteristika für jeden Grad nach dem Bewertungssystem von Fazekas:

A: Grad 1, schmales punktuell Areal mit einem hypertensen Signal (Pfeil) in der tiefen weißen Substanz.

B: Grad 2, große Hypertensitäten der tiefen weißen Substanz im linken Frontallappen, die ineinander zu fließen scheinen (Pfeil), mit einem deutlichen Band von hypertensen Signal um die lateralen Ventrikel.

C: Grad 3, Hypertensitäten der tiefen weißen Substanz und periventrikuläre Hypertensitäten gehen beinahe ineinander über.



Dagegen wird von DWML gesprochen, wenn die Läsionen mehr als 1 cm vom Ventrikel entfernt liegen [De Carli et al. 2005]. Wen & Sachow (2004) wählten an Stelle von 1 cm eine empirische Distanz und bezogen die Form der Läsionen in die Zuordnung ein [Wen et al. 2004]. Bisher ist jedoch außer der Kontinuitätsregel keine bessere Unterscheidung zwischen PVWML und DWML gefunden worden [Kim et al. 2008].

Die DWML präsentieren sich als punktförmige Veränderungen, ohne und mit Konfluenz, wobei PVWML und DWML in fortgeschrittenen Stadien ineinander übergehen können. In der Regel wird nicht unterschieden zwischen PVWML und DWML, da die Läsionen konfluieren.

Die Prävalenz von WML im MRT wird unterschiedlich angegeben, die Prävalenz steigt mit dem Alter an [Ylikoski et al. 1995]. Sie wird je nach Studiendesign- und kollektiv von 5,3 bis 100% angegeben [Breteler et al. 1994, de Leeuw et al. 2001, Hopkins et al. 2006, Launer et al. 2006, Wen & Sachdev 2004]. Es ist davon auszugehen, dass bei 50% der älteren Menschen, die keine Parkinsonerkrankung haben, im MRT Hyperintensitäten der weißen Substanz zu finden sind. Klinisch stellen sich diese Läsionen meist asymptomatisch dar.

Ätiologisch sind WML mit vaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie und Hyperhomocysteinämie assoziiert [Lazarus et al. 2005].

Vom Ventrikel ausgehende und weit ins Parenchym reichende Läsionen sind meist hämodynamisch durch fehlende Kollateralen bedingt. Im tiefen Marklager lokalisierte WML werden dagegen als Ausdruck einer Erkrankung der kleinen Blutgefäße gesehen [Fassbaender et al. 1999; Sachdev et al. 2004]. Die Wand der Arterien ist oft im Sinne einer Fibrohyalinose verändert. Rauchen, Herzinfarkte, Hypercholesterinämie und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit gehen häufiger mit mikroangiopathisch bedingten lakunären WML des Marklagers einher [Khan et al. 2007]. Periventrikuläre WML gelten als Risikofaktoren für Grenzzoneninfarkte [Mantyla et al. 1999]. Kim et al. (2008) schlagen die in Tabelle 1 gezeigte Klassifikation der WML vor.

Tabelle 3: Klassifikation der WML nach Kim et al. (2008)

	Juxtaventrikulär	Periventrikulär	Tiefe Läsionen	Juxtakortikal
Lokalisation	< 3mm vom Ventrikel	Periventrikuläre „Wasserscheide“ 3 -13 mm vom Ventrikel	Zwischen periventrikulären und juxtakortikalen Läsionen	< 4 mm vom kortikomedullären Übergang
Ätiologie	Liquorübertritt	Hypoperfusion	Mikroangiopathie	Mikroangiopathie
Pathologie	Nicht-ischämisch	Ischämisch	ischämisch	ischämisch
Funktion	-----	Unterbrechung von langen WM-Fasern	Unterbrechung von langen WM-Fasern	Unterbrechung von U-Fasern

Die langen Fasern des Marklagers bilden kortikokortikale Verbindungen, sie liegen im Kortex in zwei Anordnungen vor. Zum einen verbinden sie durch Assoziationsfasern zwei Rindfelder innerhalb einer Hemisphäre miteinander. Zum anderen verbinden sie durch Kommissurenfasern homotope Rindfelder beider Hemisphären miteinander.

Im Corpus callosum verlaufen die wichtigsten U-Fasern. Es sind Verbindungen, die über die neokortikalen Kommissuren verlaufen. Im vorderen und mittleren Drittel des Balkens verlaufen die Querverbindungen zwischen den motorischen und sensomotorischen Assoziationsfeldern beider Hemisphären sowie zwischen der rechten und linken

temporoparietalen Region. Im hinteren Drittel ziehen die Fasern entlang, die visuelle Assoziationsfelder miteinander verbinden.

Interhemisphärische Leitungsstörungen kommen nicht nur bei einer Läsion des Balkens vor, sondern auch bei subkortikaler Läsion der benachbarten Marksubstanz, die in die Balkenfasern einstrahlen.

Die weiße Substanz wird metabolisch hauptsächlich über lange penetrierende Arterien versorgt, die sich von basal liegenden, großen Hauptarterien abzweigen. Die Art der Versorgung ist pathophysiologisch bedeutsam, da die langen penetrierenden Markarterien für arteriosklerotische Veränderungen prädisponiert sind und in diesen Gebieten häufig zu mikroangiopathischen Ischämien führt.

Zur Beschreibung der WML werden verschiedene visuelle Skalen als auch semiquantitative Verfahren angewandt. Semiquantitative Messungen sind diesen rein visuellen Skalen überlegen.

1.2.2 Dysfunktionen und Veränderungen des Marklagers

In der bisher größten MRT- Bevölkerungsstudie mit 3301 Patienten („The cardiovascular health study“) konnte ein Zusammenhang zwischen WML, Gangstörungen und kognitiven Defiziten gezeigt werden. Als unabhängige Risikofaktoren konnten Alter, arterielle Hypertonie, eingeschränkte Lungenfunktion und ein schlechtes Einkommen gefunden werden. Einschränkend ist anzumerken, dass der Hauptteil der Variabilität nicht durch die multivariaten Modelle erklärt war [Longstreth et al. 1996].

In der Bevölkerungsstichprobe der „Rotterdam- Studie“ wurde bei 65- bis 84-Jährigen ein signifikanter Zusammenhang von WML und Hypertonie sowie WML und Hypercholesterinämie gefunden [Breteler et al. 1994].

WML können sowohl physische als auch psychische Funktionen beeinflussen. Außer bei kardiovaskulären Erkrankungen [Kuller et al. 2004, Wen 2004], treten WML auch häufiger bei Demenz [Prins et al. 2004, Yoshita et al. 2006] und psychiatrischen Erkrankungen [Akisaki et al. 2006, de Groot et al. 2000] auf.

In der europaweiten Querschnittuntersuchung der CASCADE (cardiovascular determinants of dementia)-Studie wurden sowohl Hypertonie als auch Hypotonie als Faktoren identifiziert, die im Vergleich zu Personen mit normotonen Blutdruckwerten signifikant häufiger mit zahlreichen periventrikulären Läsionen des Marklager assoziiert waren [Söderlund et al. 2006].

Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen WML und kognitiven Störungen haben unterschiedliche und teilweise widersprüchliche Ergebnisse gezeigt. Eine Reihe von MRT-Untersuchungen zeigten keinen eindeutigen Zusammenhang von WML und kognitiven

Defiziten [Hunt et al. 1989, Smith et al. 2000; Wahlund et al 1994; Schmidt 1999; Schmidt 2002]. Das Vorliegen von WML per se lässt nicht automatisch auf eine kognitive Beeinträchtigung schließen. Allerdings kommen symmetrische bilaterale WML bei Patienten mit Defiziten der kognitiven Leistungsfähigkeit häufiger vor als bei Gesunden.

Die „Rotterdam-Studie“ zeigte im Gesamtkollektiv, dass Personen mit der höchsten WML-Last bei Testung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit um mehr als 1 STD und bei Prüfung der globalen kognitiven Leistung mehr als 0,5 STD unter dem Durchschnitt abschnitten. Aufgaben, die Einfluss auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit hatten, waren stärker von WML beeinträchtigt als Gedächtnisaufgaben [De Groot et al. 2000]. Zudem ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen WML und subjektiv empfundenen Leistungsabfall zeigen.

1.2.3 Prädiktive Bedeutung von WML

In der österreichischen Schlaganfall-Präventions-Studie wurden bei 296 Personen die WML im Verlauf von 6 Jahren quantitativ bestimmt. Dabei zeigte sich, dass nur 17,2% der Teilnehmer nach 6 Jahren eine signifikante Volumenzunahme der WML hatten. Die Analyse an Personen mit konfluierenden WML zeigte, dass Patienten mit starker Progression der WML innerhalb von 6 Jahren eine Zunahme der vaskulären subkortikalen Schädigungen von durchschnittlich 9,3 cm³ gegenüber 2,7 cm³ im übrigen Kollektiv [Schmidt et al. 2004] hatten. Es muss kein direkter ursächlicher Zusammenhang zwischen der Assoziation von WML und dem Vorliegen von kognitiven Defizite bestehen. So kann auch die Unterbrechung der subkortikal-kortikalen Verbindungen die Funktion der kortikalen Zentren stören und zu kognitiven und emotionalen Störungen führen. Exekutive Funktionen können durch subkortikale Läsionen im Frontallappen aufgrund der zahlreichen Verbindungsfasern multilokulär von Störungen betroffen sein.

Das Risiko eine Demenz zu entwickeln und die Schwere einer Demenz werden ebenso wie die psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit [De Groot et al. 2000, Prins et al. 2004] und die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit [de Groot et al. 2002] mit WML in Verbindung gebracht. Das Risiko und die Prognose psychischer Störungen [O'Brien et al. 1996, Krishnan et al. 2006, Moore et al. 2001] sowie die kognitive Leistungsfähigkeit sind bei depressiven Patienten [Kramer-Ginsberg et al. 1999] mit dem Vorhandensein von WML assoziiert. Einige Querschnittsstudien weisen eine signifikante, wenn auch nicht hohe Korrelation zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und WML auf [Pantoni et al. 1995, Englund et al. 2002].

Dies scheint Supprian et al. (2003) zu unterstützen, die davon ausgehen, dass die Ausprägung der subkortikalen Läsionen keine Rückschlüsse auf den Verlauf der

Hirnleistungsstörung zulassen. Es kommt zu einer Zunahme der Marklagerveränderungen im normalen Alterungsprozess, dies hat der zunehmende Einsatz der MRT-Diagnostik gezeigt. Bei älteren Menschen mit vaskulären Risikofaktoren sind häufig zahlreiche asymptomatische Marklagerveränderungen zu finden [Supprian et al. 2003; Roman 1996].

Das klinische Korrelat mikroangiopathischer Veränderungen in der Marksubstanz wird kontrovers diskutiert, ebenso wird der Einfluss vaskulärer Läsionen auf die Parkinsonerkrankung kontrovers gesehen.

Nach einer Studie von Slawek et al. (2008) ergab sich kein Zusammenhang für kognitive Defizite und WML bei Parkinson-Patienten. Es wurde hier ein Kollektiv von 60 Patienten eingeschlossen, die an einem dementiellen Prozess aufgrund einer Alzheimer-Erkrankung, einer Parkinsonkrankheit oder einer vaskulären Demenz litten [Slawek et al. 2008].

Konkordant dazu kam eine Untersuchung von Dalaker et al. (2009) zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit unbehandeltem, neu diagnostiziertem Parkinson-Syndrom die kognitiven Defizite unabhängig von den WML zu sehen waren. Es wurde hier ein Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Patienten mit und ohne milde kognitive Störungen durchgeführt [Dalaker et al. 2009].

Nach Piccini et al. (1995) kommt es zu einem rascheren Verlauf der Parkinsonerkrankung, wenn die Patienten vaskuläre Läsionen aufweisen [Piccini et al. 1995].

2. Arbeitshypothese und Fragestellung

Bedeutung der Läsionen der weißen Substanz bei IPS

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zu untersuchen, welche Bedeutung WML bei Parkinsonpatienten haben.

Erste Hypothese der Arbeit ist, dass sich die Risikofaktoren für WML bei Parkinsonpatienten nicht von denen der Gesamtbevölkerung unterscheiden. Zweite Hypothese der Arbeit ist, dass die WML - mit zunehmender Ausprägung - Symptome und Therapiemöglichkeiten der Parkinsonerkrankung negativ beeinflussen. Folgende Fragestellungen wurden im Detail betrachtet:

- *Risikofaktoren*

- Alter
- Geschlecht
- Hypertonie
- KHK
- Diabetes
- Hypercholesterinämie
- Nikotinabusus
- Hyperhomocysteinämie
- Verdickung der Intima-Media der A. carotis interna

- *Symptome*

- Motorische Symptome:
 - Krankheitsstadium, Akinese, Haltung, körperliche Aktivität
- Psychiatrische Symptome:
 - Motivation, Angst, Depression, Halluzinationen
- Kognitive Symptome:
 - kognitive Leistungsgeschwindigkeit, Gedächtnisleistung, Hirnatrophie

- *Therapiemöglichkeiten*

- Medikation:
 - Einsatz von Dopaminagonisten, L-Dopa, L-Dopa-Monotherapie

- Rehabilitation:
 - Allgemeiner Rehabilitationserfolg, parkinsonspezifischer Rehabilitationserfolg

Unter der Annahme der Hypothese, dass WML eine Bedeutung bei IPS haben können, wurde die Sonographie mit Messung der Dicke der Intima-Media der A. carotis interna als alternative Screening-Methode untersucht. Da MRT-Untersuchungen teuer und zeitaufwendig sind, wäre eine rasche und kostengünstigere Methode vorteilhaft.

3. Patienten und Methodik

3.1 Patienten

200 Patienten mit IPS wurden in die Studie in einem Zeitraum von 2004 bis 2007 aufgenommen. Das IPS wurde diagnostiziert nach den Kriterien der britischen Parkinson's Disease Society Brain Bank (UK PDSBB) [Hughes et al. 1993]. Alle Teilnehmer wurden über die Studie aufgeklärt und willigten in die Teilnahme schriftlich ein. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren eine zerebrale Zweiterkrankung und ein Aufenthalt von weniger als 3 Wochen in der Klinik. Bezogen auf die MRT-Untersuchung waren noch weitere Ausschlusskriterien relevant wie schwere Immobilität des Patienten, ein nicht unterdrückbarer Tremor im Kopfbereich, sowie die allgemeinen Ausschlusskriterien einer MRT-Untersuchung: Herzschrittmacher, ferromagnetische Fremdkörper, Infusionspumpen, Cochlearprothesen, Neurostimulatoren, implantierte Defibrillatoren.

3.2 Untersuchungen und Skalen

Demographische Daten der Patienten, Vorerkrankungen, Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, Krankheitsverlauf, Nutzung des Gesundheitssystems, körperliche Aktivität, Wissen über die eigene Parkinsonerkrankung und aktuelle Schmerzsituation wurden in einem strukturierten Aufnahme-Interview erhoben. Es erfolgte eine neurologische Untersuchung. Folgende Untersuchungen und Skalen wurden eingesetzt:

- *für Risikofaktoren:*

- Blutentnahme: Blutbild, Elektrolyte, Nieren-, Leber-, Glucosestoffwechsel-, Fettstoffwechsel-, Vitamine-Werte, Homocystein
- Extra- und transkraniale Doppler- und Duplex-Sonographie mit Messung der Intima-Media-Dicke (IMD) der A. carotis interna
- Blutdruckmessung
- Langzeit-Blutdruckmessung über 24h
- Ruhe-EKG
- Langzeit-EKG
- Belastungs-EKG
- Echokardiographie

- ***für motorische Symptome:***
 - Stadieneinteilung nach Hoehn&Yahr
 - UPDRS (Unified Parkinson`s disease rating scale), (hohe Punktzahl – klinisch schlechterer Status)
- ***für psychische Symptome:***
 - Allgemeine Depressionsskala (hohe Punktzahl – verstärkte Depressivität)
 - State-Trait-Anxiety-Bogen (hohe Punktzahl – hohe Ängstlichkeit)
 - Zerssen Befindlichkeitsskala (hohe Werte – schlechtes Befinden)
- ***für kognitive Symptome:***
 - Mini Mental State (hohe Punktzahl – unauffällige Gedächtnisfunktion)
 - SCOPA-COG (hohe Punktzahl- gute kognitive Fähigkeiten)
 - PASAT (hohe Punktzahl-gutes Testergebnis)
- ***für den Rehabilitationserfolg:***
 - SF 36 (hohe Punktzahl – hohe Lebensqualität)
 - Goal-Attainment-Scale (hohe Punktzahl- gutes Ergebnis),

Die Stadieneinteilung des Parkinsonsyndroms erfolgte nach Hoehn & Yahr. Es handelt sich um eine Standardskala der klinischen Routine (siehe Einleitung) [Hoehn et al. 1967 et al. 1976].

Die UPDRS (Unified Parkinson`s Disease Rating Scale) ist eine Skala, die zur Verlaufsbeurteilung des IPS gedacht ist. Sie wird sowohl in der klinischen Routine als auch für wissenschaftliche Untersuchungen eingesetzt. Die Einordnung erfolgt nach Befragung, 199 Punkte sind maximal möglich. Dabei repräsentiert die Höchstpunktzahl das schlechteste Ergebnis, 0 Punkte bedeutet keine Behinderung [Fahn et al. 1987]. Die UPDRS beinhaltet folgende sechs Abschnitte: psychische Auswirkungen der Krankheit oder angewendeter Medikamente, Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens mit 13 Unterpunkten mit Berücksichtigung der ON- und OFF-Phasen, Einschätzung der klinischen Parkinsonsymptome, Komplikationen und Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie mit Unterpunkten (Dyskinesie, Schwankungen im Auftreten der Symptome, andere Komplikationen und Nebenwirkungen), modifizierte Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr und Aktivitäten des täglichen Lebens (Activities of daily living= ADL).

Die Hospital Anxiety and Depression Scale wurde als Fragebogeninstrument zur

Beurteilung von Angst und Depressivität eingesetzt. Er gilt als Screening-Verfahren für Patienten mit körperlichen Erkrankungen [Herrman-Lingen et al. 1995].

Der State-Trait-Anxiety-Bogen ist ein Fragebogenverfahren, das die habituelle und aktuelle Angstsituation der Patienten erfasst. State und Trait können unabhängig voneinander erhoben werden. Die deutschsprachige Version stammt von Laux aus dem Jahr 1981 [Laux et al. 1981]. Der Fragebogen ist so konzipiert, dass eine hohe Punktzahl ein hohes Angstniveau beschreibt. Die Addition der Werte ergibt den Gesamtwert. Maximal können 80 Punkte pro Skala erreicht werden.

Die Befindlichkeitsskala von Zerssen bestimmt die aktuelle Stimmungslage einer Person, basierend auf 28 Wortpaaren (z. B.: aufgeschlossen – gehemmt), wobei jedes Paar auf einer fünfstufigen Skala einzuordnen ist [von Zerssen et al. 1976]. Der Test wurde mehrmals durchgeführt, um die Änderungen der Stimmung zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten zu messen. Hohe Punktzahlen sprechen hier für ein schlechtes Befinden.

Der SF-36 ist ein Messinstrument zur Testung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Hier wurde der Erfolg der Rehabilitationsmaßnahme damit erfasst. Es werden acht Dimensionen erfasst, die sich konzeptionell in die Bereiche körperliche Gesundheit und psychische Gesundheit gliedern lassen, bestehend aus: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden [Bullinger et al. 1998]. Wenn hohe Punktzahlen erreicht werden, spricht dies für eine gute Lebensqualität. In dieser Studie ist er als ein krankheitsübergreifendes Testverfahren bedeutsam, da der Einfluss der komorbiden Erkrankungen der Parkinsonpatienten gemessen werden kann. Zur Auswertung des SF-36-Tests werden die obigen 8 Subskalen erstellt. Die Antwortmöglichkeiten entsprechen einer Ordinalskala (0= niemals, 1= selten, 2= manchmal, 3= häufig, 4= immer oder 5= überhaupt nicht). Um einen Vergleich zwischen den Patienten und der Vor- und Nachuntersuchungen durchzuführen, berechnet man für jede Subskala einen Rohwert durch Addition der einzelnen Items. Anschließend folgt eine Transformation nach der Formel:

$$\frac{\text{Rohwert} \times 100}{\text{Maximaler Skalenwert}}$$

Maximaler Skalenwert \rightarrow = Einzelitem x Antwortmöglichkeiten.

Der Mini- Mental- State Fragebogen dient zum Screening von kognitiven Störungen. Es werden die Aufgabenfelder Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Erinnerungsfähigkeit und Sprache abgefragt [Folstein et al. 1975]. Maximal können 30

Punkte erzielt werden, dies repräsentiert einen unauffälligen geistigen Status.

Zur genaueren Diagnostik der kognitiven Störungen bei Parkinson-Patienten wurden der SCOPA-COG (Scale for Outcomes in Parkinson's disease-Cognition) und PASAT (Paced auditory serial addition Test) benutzt. Der SCOPA-COG befasst sich mit kognitiven Teilleistungen wie Erinnerung, Lernen, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, visuell-räumliche Funktionen. Das Erreichen einer hohen Punktzahl spricht für eine gute kognitive Leistungsfähigkeit. Der Kurztest PASAT verlangt, dass die Testpersonen Paare von Ziffern addieren, die ihnen in 2- bzw. 3-sekündlichem Abstand genannt werden.

Mit der Goal-Attainment-Skala wurden vor der Durchführung der Rehabilitationsmaßnahme für den Patienten subjektiv wichtige Ziele formuliert. Die Überprüfung erfolgte anhand einer Fünf-Punkte-Skala, die von minus zwei bis plus zwei reicht (-2= viel schlechter, -1= etwas schlechter, 0= gleich, +1= etwas besser, +2= viel besser). Die Aggregation der individuellen Erfolgseinschätzung gilt als Indikator für den Gesamtnutzen der Maßnahme. Eine hohe Punktzahl repräsentiert einen guten Nutzen.

3.3 Kernspintomographie

Die Bilddaten wurden in einem 1,5 Tesla Ganzkörperscanner mit einer zirkularpolarisierten Kopfspule (Magnetom Sonata, Siemens, Erlangen) erhoben. Zur Bestimmung der subkortikalen Läsionen wurden die T2-Gewichtung und die protonendichten (PD)-Sequenzen genutzt. Die PD- und T2-gewichteten Sequenzen hatten jeweils eine Schichtanzahl von 35 Bildern und waren transversal orientiert, an die Anatomie des Probanden angepasst. Die Schichtdicke betrug pro Bild 3 mm. Die PD-Bilder hatten eine Repetitionszeit (TR) von 5590 ms und eine Echozeit (TE) von 13 ms. Die einer 3-Echo Turbo-Spin-Echo (TSE) – Sequenz akquirierten T2-gewichteten Aufnahmen hatten eine TR von 5590 ms und eine TE von 94 ms.

Die Bildsequenzen der entsprechenden Schnitthöhen wurden vergleichend auf zwei hochauflösenden Bildschirmen mit jeweils 21 Zoll Bildschirmgröße betrachtet. Alle Messungen wurden an einem Computer durchgeführt.

3.4 Bildverarbeitung

Es wurden folgende Parameter kalkuliert: Die Läsionslast der weißen Substanz berechnete sich aus den T2-gewichteten und den protonendichten Sequenzen mit einer halbautomatisierten Schwellentechnik an einer Sun Workstation (PV-Wave CL Version 6.2, Sun4Solaris Sparc, Copyright 1995) [DeCarli et al. 1992]. Als Läsionen wurden

Hyperdensitäten gewertet, wenn sie sowohl in den T2-gewichteten als auch in den protonendichten Bildern in mehr als einer Schichthöhe zu erkennen waren.

Die Konturen der Läsionen wurden manuell mit der Maus in jeder Schicht auf den protonendichten Bildern umfahren, nachdem ein Vergleich mit dem entsprechenden Schnitt der T2-Gewichtung erfolgt war. Dabei wurden die Hyperdensitäten der juxtaventrikulären Wasserscheiden nicht gemessen. Es erfolgte keine Unterscheidung zwischen periventrikulären Läsionen und tiefen Läsionen der weißen Substanz. Sie wurden als Gesamtvolumen erfasst. Das Läsionsvolumen wurde als Produkt der Pixelgröße und der Schichtdicke berechnet.

Zur Volumenmessungen mussten die MRT-Sequenzen vom DICOM-Format (Digital Imaging and Communication in Medicine) umgewandelt werden. Zur Umwandlung des Dicom-Formats wurde das Programm Osiris benutzt. Die Daten der Bilder wurden mit dem Software-Programm MRicro importiert und in ein dreidimensionales Analyze- Bildformat konvertiert. MRicro gestattete dann, die Ergebnisse der Bildgebung auf einem WINDOWS-Computer zu betrachten (Chris Rorden's MRicro 1999-2005, www.psychology.nottingham.ac.uk/staff/cr1/mricro.html). MRicro ist ein eigenständiges Programm und enthält Funktionen zur Ergänzung und Erleichterung der Arbeit mit nachfolgenden Programmen. Es schließt die Erstellung des Analyze-Format-Headers ein [Rorden et al. 2000]. Mit Hilfe der Image-Datei konnten mit der Software MIPAV (Medical Image Processing, Analysis and Visualization, U.S. National Institutes of Health) die Bildsequenzen geöffnet, ausgemessen und berechnet werden. Schicht für Schicht wurde in den protonendichten Sequenzen die hyperdensen Läsionen im Marklager mit dem Freihand-Zeichen-Werkzeug umfahren und als VOI (Volume of interest) gespeichert. Definitionsgemäß musste die hyperdense Region in den PD-gewichteten und den T2-gewichteten Bildsequenzen zu sehen sein. Die Berechnung der summarischen Läsionslast in der weißen Substanz eines Gehirns erfolgte über Algorithmen mit 5 Helligkeitsklassen, von denen die obersten zwei als relevante Klassen für die Berechnung ausgewählt wurden. Diese Verfahren beruht auf der halbautomatisierten Schwellentechnik der Sun Workstation [DeCarli et al. 1992].

Die Messung der Hirnatrophie erfolgte mit der Software des Magnetresonanztomographen der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim. Es erfolgte die Bestimmung des Ventrikel-Brain-Index und eine visuelle Beurteilung der Atrophie mit Bildstandardisierung nach Victoroff et al. anhand von Referenzbildern. Es wurde hier zwischen Atrophie des Frontal-, des Parietal-, des Occipitallappens und des Kleinhirns unterschieden [Victoroff et al. 1994]. Die Atrophie des Temporallappens wurde zusätzlich nach der Methode von Scheltens et al. beurteilt.

Dabei wurde die Höhe des Hippocampus, die Weite der choroidalen Fissur und die Weite des temporalen Horns berücksichtigt [Scheltens et al. 1992].

3.5 Statistik

Die statistische Berechnung erfolgte mit dem Statistik- Programm SPSS (superior performing Software systems) für Windows Version 17.

Die Daten wurden in der Regel als Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben. Die Schwelle der Signifikanz wurde mit $P < 0,05$ festgesetzt. Bei allen Auswertungen ist ein Signifikanzniveau angegeben.

Die statistische Auswertung erfolgte in der Varianzanalyse mit einem ANOVA (analysis of variance). Es wurde ein Chi-Quadrat-Test beziehungsweise ein modifizierter Chi-Quadrat-Test, der Kruskal–Wallis-Test, zur Berechnung der statistischen Signifikanz benutzt. Folgende Faktoren wurden damit berechnet: Krankheitsstadien, UPDRS-Gesamtsumme, Arterielle Hypertonie, Rauchen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hyperhomocysteinämie, Dicke der Intima-Media, Hirnatrophie, Haltung, Kognition, körperliche Aktivität, dopaminerge Medikation, Rehabilitation. Der Bonferroni-Test für Mehrfachvergleich wurde zur Berechnung der WML-Klassen eingesetzt. Das Alter wurde mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten auf Signifikanz berechnet. Die sonographische Dicke der Intima-Media wurde multivariat kalkuliert mit Berücksichtigung der Kovariable Alter. Die Daten zur Geschlechterverteilung wurden mit deskriptiver Statistik erfasst. Die Berechnung der Rangkorrelation erfolgte mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman bei der Einschätzung des Rehabilitationserfolges durch Ärzte und durch Patienten

4. Ergebnisse

4.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv der prospektiven Studie umfasste 200 Personen. Sechs Patienten wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Davon litten vier an Klaustrophobie während der Durchführung der MRT- Untersuchung, was zu deren Abbruch führte. Bei zwei Patienten waren die MRT-Sequenzen zu stark von Bewegungsartefakten überlagert. In die Auswertung der Untersuchung waren somit 194 Parkinsonkranke (71 Frauen / 123 Männer) eingeschlossen.

Das Alter der Studienteilnehmer lag zwischen 41 und 79 Jahren. Im Durchschnitt waren sie 64,4 Jahre ($64,4 \pm 7$ Jahre).

Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Probanden mit IPS betrug $97,4 \pm 59,5$ Monate (7 – 324 Monate). Die Häufigkeit der Krankheitsstadien zeigt Tabelle 4.

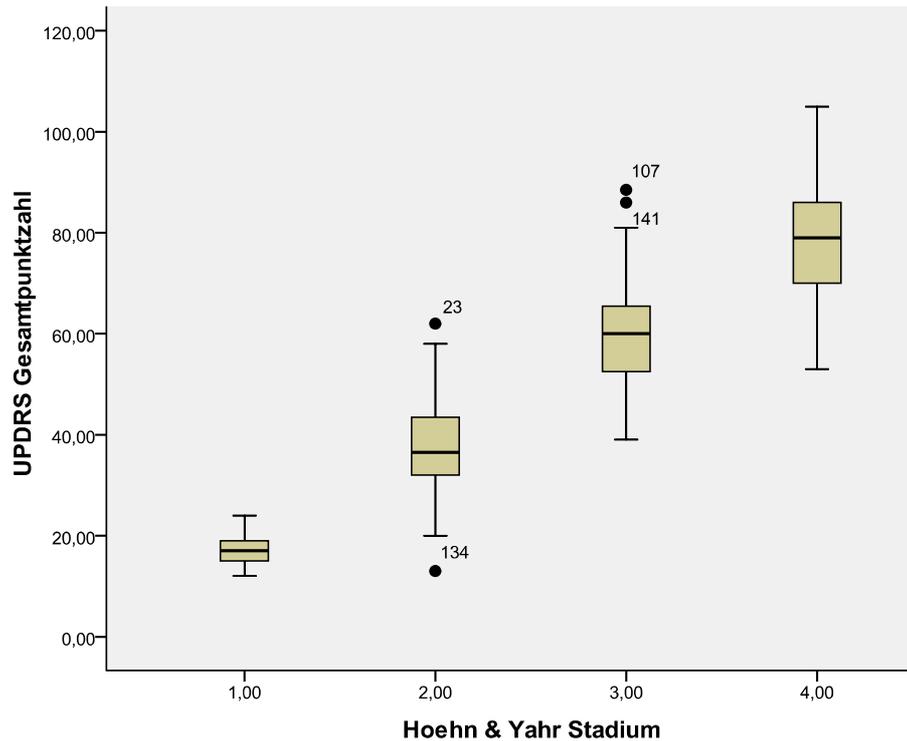
Tab. 4: Krankheitsstadien nach Hoehn&Yahr

Stadium Hoehn & Yahr	Anzahl der Patienten	Prozent (%)
I	13	6,7
II	64	33
III	99	51
IV	18	9,3
Gesamtsumme	194	100

Patienten im Hoehn&Yahr (H&Y) Stadium I waren $63,32 \pm 8,6$ Jahre, im Stadium II $62,8 \pm 6,8$ Jahre, Stadium III $65,1 \pm 7,8$ Jahre und im Stadium IV $65,3 \pm 6,4$ Jahre ($F= 1,37$; $df[3, 193]$, $p < 0,253$). Es fand sich kein signifikanter Unterschied im Alter der Patienten in den verschiedenen Krankheitsstadien.

Der UPDRS-Score unterschied sich signifikant in den einzelnen Krankheitsstadien ($F = 94,283$; $df[3,193]$, $p < 0,001$).

Abbildung 2: Zuordnung der UPDRS-Gesamtsumme zu den Hoehn & Yahr Stadien



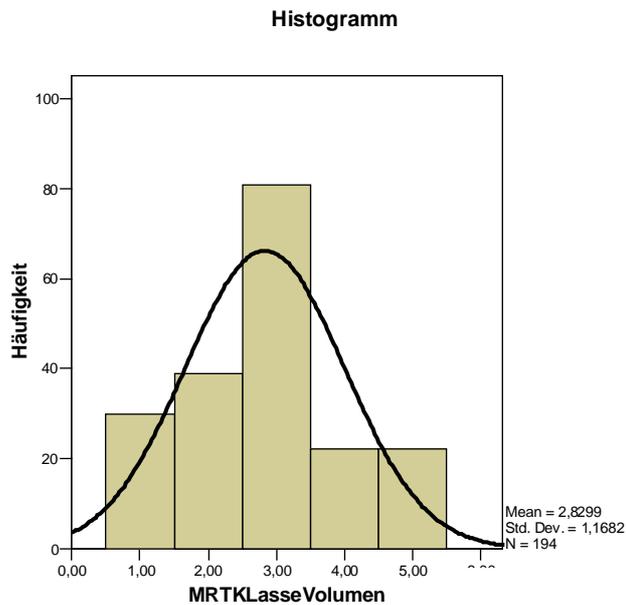
Läsionslast

Die Probanden wurden nach der Quantität der Defekte in der weißen Substanz in fünf White Matter Lesions (WML)-Klassen eingeteilt (Tabelle 5). Die WML-Klassen zeigten eine Normalverteilung in dem Kollektiv.

Tab. 5: Klasseneinteilung der WML nach Läsionsvolumen und Häufigkeit

WML-Klasse	Läsionsvolumen	Häufigkeit (Abs.)	Prozent (%)
1	$\leq 10 \text{ mm}^3$	30	15,5
2	$\leq 100 \text{ mm}^3$	39	20,1
3	$\leq 1000 \text{ mm}^3$	81	41,8
4	$\leq 3000 \text{ mm}^3$	22	11,3
5	$> 3000 \text{ mm}^3$	22	11,3
	Gesamt	194	100,0

Abbildung 3: Gauß'sche Normalverteilung der WML-Klassen im Studienkollektiv



4.2 Die Risikofaktoren

Alter

Patienten mit höherer Läsionslast waren durchschnittlich signifikant älter als Patienten mit geringerer Läsionslast ($F=7,627$; $df [4,193]$, $p < 0,001$) (siehe Tabelle 7). Im Bonferroni-Test für Mehrfachvergleich zeigte sich, dass Patienten der WML-Klasse eins signifikant jünger waren als Patienten der WML-Klasse vier ($p < 0,001$) und fünf ($p < 0,0001$). Patienten der WML-Klasse zwei waren ebenfalls signifikant jünger als Patienten der WML-Klasse vier ($p < 0,006$) und fünf ($p < 0,002$). Patienten der WML-Klasse drei unterschieden sich im Alter nicht signifikant von Patienten der WML-Klassen eins, zwei und vier, waren aber signifikant jünger als Patienten der WML-Klasse fünf.

Tabelle 6: Anstieg des Alters mit zunehmender WML-Klasse

WML-Klasse	Anzahl (N)	Alter (Jahre) Mittelwert \pm StD	MRT vaskuläre Läsionen Volumen (mm ³) Mittelwert \pm StD	MRT vaskuläre Läsionen Querschnitt (mm ²) Mittelwert \pm StD
1	30	60,6 \pm 7,32	0,27 \pm 1,46	0,074 \pm 0,401
2	39	61,8 \pm 8,15	53,15 \pm 32,21	14,76 \pm 8,95
3	81	64,3 \pm 6,97	369,44 \pm 232,72	102,45 \pm 64,74
4	22	68,3 \pm 5,23	1569,42 \pm 422,37	435,95 \pm 117,33
5	22	69,00 \pm 5,44	9035,22 \pm 7035,94	2511,01 \pm 1953,47
Summe	194	64,8 \pm 6,62	2205,5 \pm 1544,94	612,85 \pm 428,98

Es bestand eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Alter und dem Läsionsvolumen (N = 194; Pearson-Korrelationskoeffizient 0,405; $p < 0,001$).

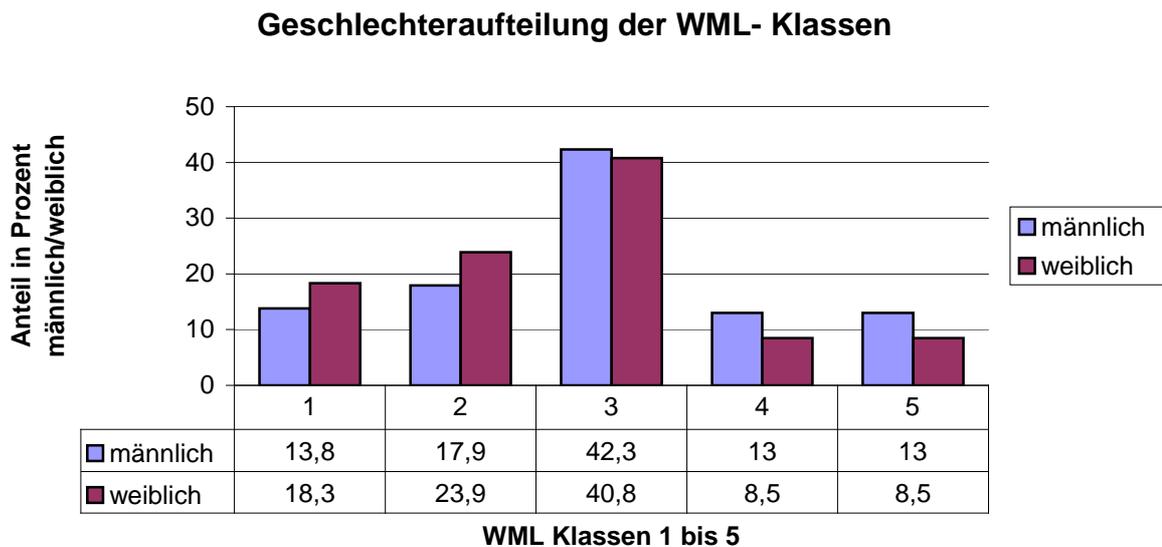
Geschlecht

Die Anzahl der weiblichen Probanden lag bei 71, die der männlichen Teilnehmer bei 123. Die Verteilung der Geschlechter in den einzelnen Läsionsklassen unterschied sich nicht (Chi-Quadrat 3,063; df: 4; $p < 0,547$) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Geschlechteraufteilung in den WML-Klassen

WML Klasse	Anzahl männliche Teilnehmer N = 123	Anzahl weibliche Teilnehmer N = 71	Zeilensumme (N)
WML Klasse 1	17 (13,8%)	13 (18,3%)	30
WML Klasse 2	22 (17,9%)	17 (23,9%)	39
WML Klasse 3	52 (42,3%)	29 (40,8%)	81
WML Klasse 4	16 (13,0%)	6 (8,5%)	22
WML Klasse 5	16 (13,0%)	6 (8,5%)	22
Gesamt	123 (100%)	71 (100%)	194

Abbildung 4: Geschlechteraufteilung in den einzelnen WML-Klassen



Einfluss der Begleiterkrankungen

Tabelle 8 zeigt die bei den Patienten vorliegenden weiteren Erkrankungen und Risikofaktoren.

Tabelle 8: Begleiterkrankungen bei Parkinson-Patienten

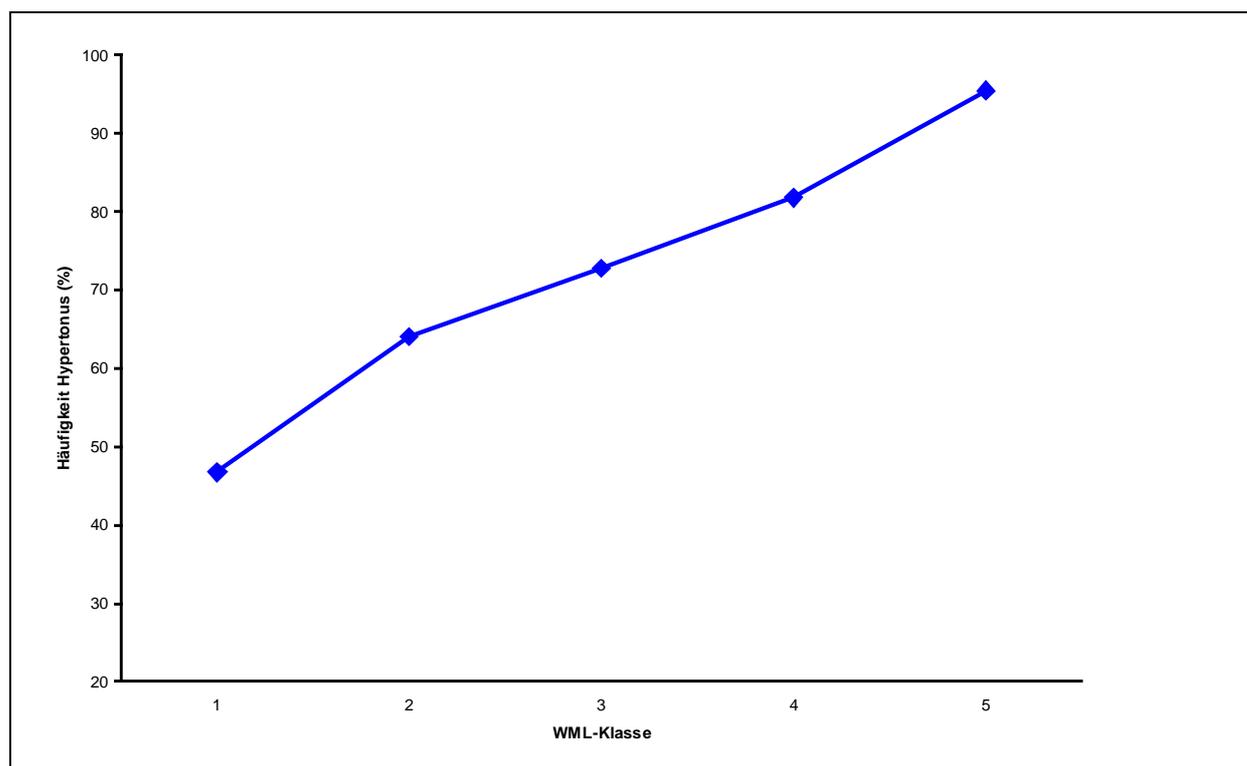
Erkrankung	Anzahl der Patienten (N = 194)	Prozent (%)
Hypertonus	137	70,6
Koronare Herzkrankheit	38	19,6
Myokardinfarkt	05	2,6
Diabetes mellitus	25	12,9
Fokale ischämische Läsionen im MRT ohne klinisches Korrelat	05	2,6
Symptomatische zerebrale Durchblutungsstörung ohne morphologisches Korrelat u. ohne bleibende Symptomatik	08	4,2
Hypercholesterinämie	124	64
Hyperhomocysteinämie	155	77,9

Im nachfolgenden werden die Begleiterkrankungen und ihrer Auswirkungen auf die WML erläutert.

Hypertonie

Die Häufigkeit einer Hypertonie nahm signifikant in den WML-Klassen eins bis fünf von 46,7% auf 81,8% zu (Chi-Quadrat = 17,067, df [3,193], $p < 0,002$) (Abbildung 5).

Abbildung 5: Deutlicher Anstieg der Häufigkeit eines Hypertonus mit ansteigender Läsionsklasse



Koronare Herzkrankheit (KHK)

Die Häufigkeit einer KHK war in den ersten drei Patientengruppen vergleichbar, durchschnittlich lag der Anteil der Patienten mit KHK hier bei 16,4%. Im Gegensatz dazu lag der Anteil der KHK-Patienten in den beiden Gruppen mit der höchsten Läsionslast im Durchschnitt bei 29,65%. In der Läsionsklasse vier lag der Anteil der Patienten mit KHK bei 22,7% im Unterschied dazu lag der Anteil in Klasse fünf bei 36,6%. Es war hier ein Anstieg um 13,9% zu beobachten (Tabelle 9).

Tabelle 9: Verteilung der Erkrankungen in den verschiedenen Läsionsklassen

	WML-Klasse I N = 30		WML-Klasse II N = 39		WML-Klasse III N = 81		WML-Klasse IV N = 22		WML-Klasse V N = 22	
	Abs.	Proz.	Abs.	Proz.	Abs.	Proz.	Abs.	Proz.	Abs.	Proz.
Hypertonus	14	46,7	25	64,1	59	72,8	18	81,8	21	95,5
KHK	5	16,7	6	15,3	14	17,2	5	22,7	8	36,6
Diabetes mellitus	4	13,3	2	5,2	11	13,5	3	13,7	5	22,7
Cerebrale Durchblutungsstörung	0	0	2	5,1	2	2,4	4	18,8	5	22,7
Hypercholesterinämie > 200mg/dl	18	60	26	66,7	50	61,7	10	45,4	20	91
> 250mg/dl	14	42,4	24	61,5	36	44,4	9	40,9	11	50
	4	12,1	2	5,2	14	17,3	1	4,5	9	40,9
Hyperhomocysteinämie > 12,5 < 20	21	70	32	82	64	79	19	86,4	19	86,4
> 20	19	57,6	29	74,4	46	56,8	11	50	15	68,2
	2	6,1	3	7,7	18	22,2	8	36,4	4	18,2

Diabetes mellitus

Die Häufigkeit eines Diabetes mellitus lag in den Läsionsgruppen eins bis vier bei 13,5%, in der WML-Klasse 5 bei 22,7%. Hinsichtlich eines Diabetes mellitus Typ II ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zur Läsionsklasse.

Hypercholesterinämie

Die Häufigkeit einer Hypercholesterinämie lag bei circa 60% in den WML-Klassen eins bis drei, in Klasse vier jedoch nur bei 45%, in Klasse fünf bei 91%.

Wie Tabelle 9 zu entnehmen ist zeigte sich bezüglich der Hypercholesterinämie eine Zunahme der Patienten mit erhöhtem Cholesterinspiegel in der höchsten Läsionsklasse (91%). Allerdings zeigte sich kein Signifikanzniveau in der statistischen Berechnung.

Nikotinabusus

Insgesamt rauchten zum Zeitpunkt der Untersuchung nur wenige Parkinson-Patienten. Es ergab sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Patienten der hohen Läsionslast haben in der Vergangenheit signifikant häufiger geraucht. Während 36% der Patienten in der WML-Klasse 1 früher rauchten, waren es über 63% der Patienten in den hohen Läsionsklassen (Chi-Quadrat = 11,8, df = 4; p < 0,02).

Hyperhomocysteinämie

In allen Läsionsklassen war bei mehr als 70% der Patienten ein erhöhter Homocystein-Spiegel zu beobachten. Es war kein Unterschied zwischen den einzelnen WML Klassen darstellbar.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Häufigkeiten von Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen Hyperhomocysteinämie sich nicht signifikant zwischen den WML-Klassen unterschieden (Tabelle 9).

Sonographische Dicke der Intima-Media der Arteria carotis interna

Die Dicke der Intima-Media stieg im Durchschnitt von WML-Klasse eins bis fünf an. Eine Ausnahme waren die Patienten der WML-Klasse drei. Sie hatten eine geringere Intima-Media-Dicke hatten als Patienten der WML-Klasse zwei. Da eine schwache Korrelation zwischen Alter und Intima-Media bestand, wurde eine multivariate Analyse unter Berücksichtigung des Alters als Kovariable durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass sowohl das Alter als auch die WML-Klasse einen signifikanten Einfluss auf die Intima-Media-Dicke hatten. Die Wanddicke der Intima Media der A.carotis interna links ($F = 8,49$, $df=[3,193]$, $p < 0,001$) und rechts ($F = 6,39$, $df [3,193]$, $p < 0,001$) unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Intima-Media-Dicke, Konfidenzintervall für das Alter korrigierte Modell

Abhängige Variable	WML-Klasse	Mittelwert in mm	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Intima-Media links	1	0,73	0,031	0,672	0,793
	2	0,79	0,027	0,745	0,85
	3	0,77	0,018	0,734	0,81
	4	0,87	0,036	0,806	0,95
	5	0,91	0,036	0,837	0,98
Intima-Media rechts	1	0,75	0,032	0,68	0,81
	2	0,82	0,028	0,76	0,87
	3	0,77	0,019	0,73	0,80
	4	0,86	0,037	0,79	0,93
	5	0,90	0,037	0,82	0,97

Kovariante Alter (Jahre) = 64,22

Ebenso nahm die Häufigkeit der Parkinson-Patienten zu, die eine pathologische Intima-Media-Verdickung der A.carotis interna rechts oder links hatten. Sie lag im Bereich von einem Millimeter.

18,5% der Parkinson-Patienten hatten links eine pathologische Intima-Media-Dicke und 20,1% wiesen dies rechts auf.

Insgesamt lag bei 26% der Parkinson-Patienten eine Intima-Media-Dicke von 1 mm und mehr vor. Bei 13,3% der Patienten in WML-Klasse eins, 20,5% in WML-Klasse zwei, 20,7% in WML-Klasse drei, 50% in WML-Klasse vier und 45,5% in WML-Klasse fünf war dies der Fall.

Damit ergab sich eine signifikant größere Häufigkeit von Verdickungen der Intima-Media über 1 mm bei Patienten mit höherer Läsionslast (Chi-Quadrat = 15,087; df = 4; $p < 0,005$).

4.3 Motorische Symptome

Die Verteilung der einzelnen Hoehn & Yahr Stadien war unterschiedlich in den WML-Klassen und auch die UPDRS-Summenmittelwerte unterschieden sich schwach signifikant zwischen den Gruppen. Es bestand aber keine Signifikanz zwischen der Schwere der Parkinsonerkrankung und der Läsionslast.

Krankheitsstadien

Die Krankheitsstadien waren signifikant unterschiedlich in den einzelnen WML-Klassen verteilt (Chi-Quadrat 10,124; df = 4; $p < 0,038$). In den WML-Klassen vier und fünf befanden sich keine Patienten im Hoehn&Yahr-Stadium I, auch Patienten im H&Y-Stadium II waren weniger häufig in den höheren Läsionsklassen vertreten. Dennoch fand sich keine signifikante Korrelation zwischen den Krankheitsstadien nach Hoehn&Yahr und der Läsionsklasse, da die Krankheitsstadien H&Y II und III in den WML-Klassen eins, drei und vier nicht signifikant unterschiedlich verteilt waren. Die Häufigkeit des Krankheitsstadiums IV nahm von WML-Klasse eins bis vier zu. In Klasse fünf blieb die Häufigkeit des Krankheitsstadiums IV konstant zu Klasse vier. Es bestand keine Signifikanz zwischen Schwere des IPS und Läsionsklasse (Tabelle 11).

Tabelle 11: Häufigkeit der Hoehn & Yahr-Stadien in den verschiedenen WML-Klassen

Hoehn & Yahr Stadium	WML-Klassen										Zeilen-summe (Anzahl)
	1 (N = 30)		2 (N = 39)		3 (N = 81)		4 (N = 22)		5 (N = 22)		
	Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)	
1	4	13,3	5	12,8	4	4,9	0	0	0	0	13
2	10	33,3	18	46,15	27	33,3	6	27,3	3	13,6	64
3	15	50	14	35,9	43	53,1	12	54,5	15	68,2	99
4	1	3,4	2	5,15	7	8,7	4	18,2	4	18,2	18
Gesamt-summe	30	100	39	100	81	100	22	100	22	100	

Akinesie und Gleichgewichtsregulation

Es wurde geprüft, ob Symptome der Akinesie wie Gangstörung, Freezing sich mit zunehmender WML verändern, sowie ob Symptome der Gleichgewichtsregulation wie Haltung und Stürze durch die WML beeinflusst sind.

Die Prüfung ergab, dass sich kein Unterschied in der Schwere der Gangstörung, dem Freezing, der Häufigkeit von Stürzen und der Haltungsinstabilität fand. Auch die Agilität der Beine war nicht stärker gestört bei Patienten mit mehr WML. Als motorisches Zeichen war nur die Haltung signifikant unterschiedlich zwischen den WML-Klassen (Chi-Quadrat = 31,361; df = 4; p < 0,001, Chi-Quadrat= 11.903; df=4; P<0,0018) (Tabelle 12).

Tabelle12 : Haltungsunterschiede zwischen den WML-Klassen

Symptom	WML-Klasse										Zeilen- summe (Anzahl)
	1 N = 30		2 N = 39		3 N = 81		4 N = 22		5 N = 22		
	Anz.	Proz. (%)	Anz.	Proz. (%)	Anz.		Anz.	Proz. (%)	Anz.	Proz. (%)	
Haltung normal	7	23,4	7	17,9	9		1	4,6	0	0	24
Haltung vorgeneigt	15	50,0	25	64,2	42	24	13	59,1	4	18,2	99
Haltung mäßig seitl. gebeugt	6	20,0	7	17,9	28	99	6	27,2	11	50,0	58
Haltung stark seitl. gebeugt	2	6,6	0	0	2	58	2	9,1	7	31,8	13
Gesamt	30	100	39	100	81	13	22	100	22	100	

Körperliche Aktivität

Patienten der einzelnen WML Klassen unterschieden sich signifikant in ihrer täglichen Aktivität. Die Stunden/Woche, die mit leichter körperlicher Tätigkeit verbracht wurden, waren alterskorrigiert nicht signifikant unterschiedlich. Dagegen zeigte die Zeit, die mit mittelschwerer ($F = 8,336$, $df [3,193]$, $p < 0,001$) und schwerer körperlicher Tätigkeit ($F = 10,403$, $df [3,193]$, $p < 0,001$) verbracht wurde, alterskorrigiert einen signifikanten Unterschied (Tabelle 13).

Tabelle 13: Körperliche Aktivität

Körperliche Tätigkeit	WML- Klasse 1 N = 33 (Std ± STd)	WML- Klasse 2 N = 39 (Std ± STd)	WML- Klasse 3 N = 81 (Std ± STd)	WML- Klasse 4 N = 22 (Std ± STd)	WML- Klasse 5 N = 22 (Std ± STd)
Mittelschwer	16,03 ± 7,0	12,35 ± 6,44	11,65 ± 7,00	8,57 ± 5,56	6,60 ± 3,13
Schwer	11,28 ± 8,56	6,76 ± 7,00	3,45 ± 5,56	3,00 ± 4,78	2,20 ± 2,98

4.4 Psychiatrische Symptome

Es waren keine signifikanten Unterschiede in der univariaten Analyse in den nicht-motorischen Symptomen Motivation, Halluzinationen und Depressionen nachzuweisen.

Ein Motivationsverlust wurde insbesondere von Patienten der niedrigen Läsionsklassen beklagt (Chi-Quadrat = 10,232; df= 4; p< 0,037). Ebenso waren Depressionen - insbesondere längeranhaltende - häufiger bei Patienten mit geringen Läsionen (Chi-Quadrat = 12,194; df = 4; p < 0,016). Halluzinationen traten bei circa 25% der Patienten der Läsionsklassen eins bis vier auf (Chi-Quadrat = 11,396; df = 4; p< 0,022). Dagegen klagten 50% der Patienten der höchsten Läsionsklasse über Halluzinationen.

4.5 Kognitive Symptome

Gedächtnisleistung

Es ergab sich kein Unterschied zwischen den Patienten der unterschiedlichen Läsionsklassen im Hinblick auf den MMSE. Ebenso hatte das Hoehn&Yahr-Stadium keinen Einfluss auf das Testergebnis.

Kognitive Leistungsgeschwindigkeit

Patienten mit hohen Läsionsklassen schnitten signifikant schlechter im SCOPA-COG (F = 40,701; df = 4; p < 0,001) und PASAT (F = 18,08; df = 6; p< 0,001) ab. Das berechnete Modell ist alterskorrigiert, wobei das Alter in der vorliegenden Stichprobe keinen Einfluss auf das Ergebnis im kognitiven Test hatte.

Im SCOPA-COG unterschied sich die WML-Klasse eins signifikant von den WML-Klassen vier und fünf (p< 0,001). Es ergibt sich eine Korrelation zwischen SCOPA-COG und WML, auch nachdem um die globale Hirnatrophie korrigiert wurde (F=63,31; df= 5 ; p<0,001).

Im PASAT zeigte sich ein ähnliches Bild. Die WML-Klasse eins war signifikant unterschiedlich zu den WML-Klassen vier und fünf. Die WML-Klasse zwei zeigte keinen Unterschied zur WML-Klasse drei. Die WML-Klasse fünf zeigte sich hochsignifikant unterschiedlich zu allen anderen Klassen. Ab Klasse drei wurden die Patienten in beiden Tests signifikant schlechter (Tabelle 14). Die Daten wurden um die globale Hirnatrophie korrigiert (df=4; p<0,001).

Tabelle 14: Punktzahlen der Parkinson-Patienten in den drei Kognitionstests MMSE, SCOPA-COG, PASAT

WML-Klasse	MMSE	SCOPA-COG	PASAT
1	28,9 ± 1,5	36,9 ± 3,5	43,1 ± 15,9
2	28,5 ± 2,2	38,1 ± 2,5	45,4 ± 10,34
3	28,6 ± 1,3	35,9 ± 3,1	38 ± 15,4
4	28,3 ± 1,9	30,5 ± 4,2	27,7 ± 15,6
5	28,5 ± 1,3	29,05 ± 4,3	9,1 ± 13,5
Gesamt	28,56 ± 1,64	34,1 ± 3,52	32,66 ± 14,15

Hirnatrophie

Die Schwere der Hirnatrophie nahm mit der Läsionslast zu. Eine schwere Ausprägung der Hirnatrophie war nur in den höchsten Läsionsklassen zu finden (Abbildung 6). Es fand sich nur bei wenigen Patienten eine fokal betonte stärkere Ausprägung der Hirnatrophie (Tabelle 16). Jedoch war die Ausprägung der Hirnatrophie signifikant unterschiedlich zwischen den Läsionsgruppen. Es kam zu einer signifikanten Zunahme der schweren Atrophie in Läsionsklasse vier und fünf. Die Schwere der Hirnatrophie zeigte statistische Signifikanz (Chi-Quadrat = 68,189; (df=4); $p < 0,001$) (Tabelle 16).

Abbildung 6: Unterschiedliche Ausprägung der Hirnatrophie in den verschiedenen Läsionsklassen.

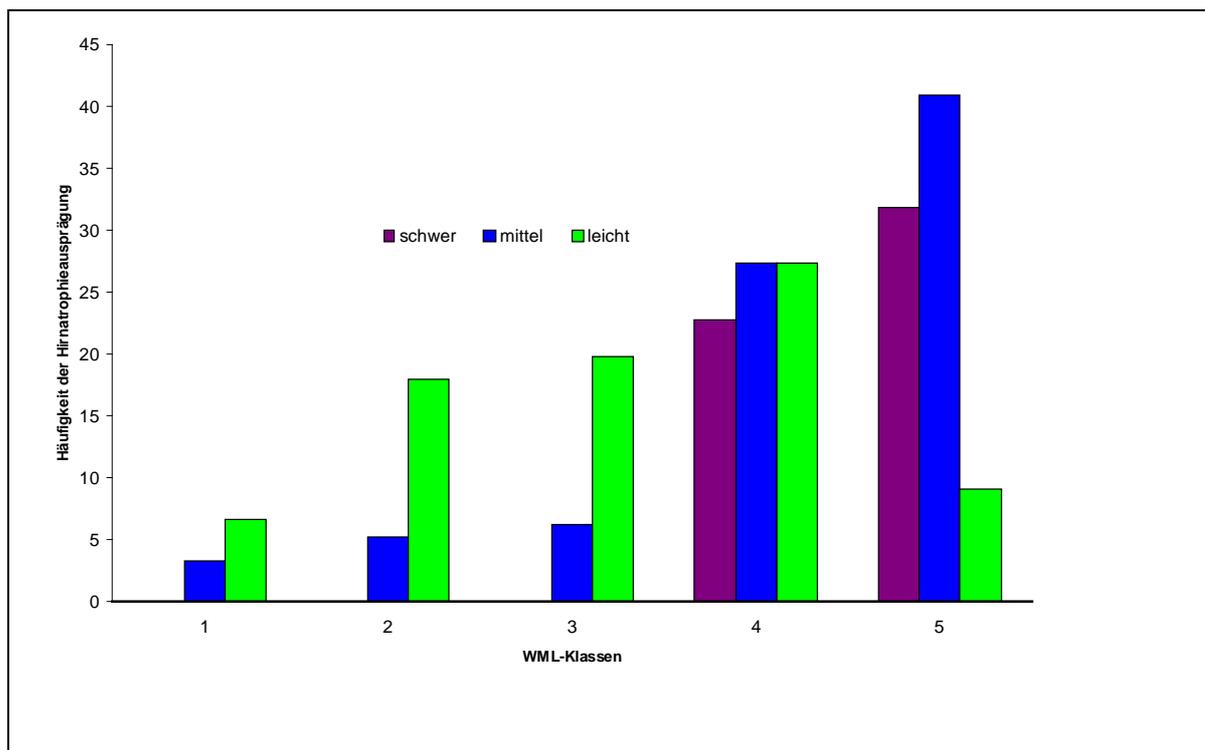


Tabelle 15: Lokale Betonung der WML

Zeilen- summe N=194	Lokalisation der Betonung der WML	WML-Klasse 1 N=30		WML- Klasse 2 N=39		WML- Klasse 3 N= 81		WML- Klasse 4 N= 22		WML- Klasse 5 N= 22	
		Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)
19	Frontal	0	0	4	10,3	9	11,1	4	18,2	2	9,1
0	Parietal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	Temporal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	Occipital	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	Kleinhirn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
49	Diffus	3	10	5	12,8	12	14,8	13	59,1	16	72,7
126	Keine	27	90	30	76,9	60	74,1	5	22,7	4	18,2
	Gesamt	30	100	39	100	81	100	22	100	22	100

Tabelle 16: Schweregrad der globalen Hirnatrophie

<i>Zeilensumme</i> <i>N=194</i>	Schweregrad der globalen Hirnatrophie der WML	WML-Klasse 1 N=30		WML-Klasse 2 N=39		WML-Klasse 3 N=81		WML-Klasse 4 N=22		WML-Klasse 5 N=22	
		Abs.	Proz. (%)								
<i>126</i>	Keine	27	90,1	30	76,9	60	74,1	5	22,7	4	18,2
<i>33</i>	Leicht	2	6,6	7	17,9	16	19,7	6	27,3	2	9,1
<i>23</i>	Mittel	1	3,3	2	5,1	5	6,2	6	27,3	9	40,9
<i>12</i>	Schwer	0	0	0	0	0	0	5	22,7	7	31,8
	Gesamt	30	100	39	100	81	100	22	100	22	100

4.6. Therapiemöglichkeiten

Dopaminerge Medikation

In den niedrigen Läsionsklassen fanden sich mehr Patienten in früherem Erkrankungsstadium, die kein L-Dopa einnahmen, während alle Patienten in den hohen Läsionsklassen eine L-Dopa-Therapie hatten. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (Tabelle 17). Dopaminagonisten wurden Patienten mit den höchsten Läsionsklassen (WML 4 und 5) signifikant weniger häufig verordnet (Chi-Quadrat = 27,248; df = 4; p < 0,001). Der Unterschied kam durch die Gabe der Non-Ergot-Dopaminagonisten zustande (Chi-Quadrat= 19,954; df = 4; p < 0,001) (Tabelle 18). Hingegen stieg die Zahl der Patienten mit L-Dopa-Monotherapie in den höheren Läsionsklassen.

Tabelle 17: Patienten mit L-Dopa-Therapie

<i>Zeilensumme</i> <i>N=194</i>		WML Klasse									
		1 N = 30		2 N = 39		3 N = 81		4 N = 22		5 N = 22	
		Abs.	Proz (%)								
<i>179</i>	Patienten mit L-Dopa-Therapie (N=179)	26	78,8	34	87,2	75	92,6	22	100	22	100
<i>15</i>	Patienten ohne L-Dopa Therapie	4	21,2	5	12,8	6	7,4	0	0	0	0
	Gesamt	30	100	39	100	81	100	22	100	22	100

Tabelle 18: Häufigkeiten der Therapie mit Ergot- und Non-Ergot-Dopaagonisten bei Aufnahme

<i>Zeilensumme</i> <i>N=194</i>		Anzahl der Patienten in den einzelnen WML-Klassen									
		1 N = 30		2 N = 39		3 N = 81		4 N = 22		5 N = 22	
		Abs.	Proz.	Abs.	Proz.	Abs.	Proz.	Abs.	Proz.	Abs.	Proz.
<i>96</i>	Non- Ergot Dopaagonist	17	56,7	22	56,4	45	55,5	6	27,3	6	27,3
<i>47</i>	Ergot-Dopaagonisten	10	33,3	6	15,4	21	25,9	6	27,3	4	18,2
<i>15</i>	Non- Ergot und Ergot-Dopaagonisten	2	6,7	6	15,4	7	8,7	0	0	0	0
<i>36</i>	L-Dopa-Monotherapie	1	3,3	5	12,8	8	9,9	10	45,4	12	54,5
	Gesamt	30	100	39	100	81	100	22	100	22	100

Allgemeiner und parkinsonspezifischer Rehabilitationserfolg

Der Rehabilitationserfolg wurde sowohl anhand der einzelnen Skalen, als auch anhand der subjektiven Einschätzung der Patienten und einer Beurteilung anhand der Goal-Attainment-Skala beurteilt. Die üblichen Skalen zur Beurteilung der Krankheitsschwere stellen relativ grobe Messinstrumente dar. Hinzu kommt dass, die bestehenden Probleme bei Aufnahme der Patienten, sehr unterschiedlich sind. Daher kann der Rehabilitationserfolg ohne Berücksichtigung der individuell gesetzten Behandlungsziele nicht ausreichend beurteilt werden. Deshalb wurde zusätzlich die Goal-Attainment-Skala eingesetzt.

Da sich die Patienten der einzelnen WML-Klassen im Alter signifikant unterschieden haben, wurden alle statistischen Berechnungen des Rehabilitationserfolges mit der Kovariablen Alter vorgenommen.

Patienten der niedrigen Läsionsklassen verbesserten sich signifikant stärker als Patienten der höheren Klassen. Für den UPDRS-Gesamtscore fand sich eine Verbesserung, die sich signifikant zwischen den Gruppen unterschied ($F = 0,004$; $df = 4$; $p < 0,004$).

Tabelle 19 zeigt die Veränderung der Hoehn&Yahr-Einstufung nach der Rehabilitation im Vergleich zu Beginn der Rehabilitationsmaßnahme.

Tabelle 19: Hoehn & Yahr Stadium vor und nach Rehabilitation

<i>Zeilensumme vor Reha (nach Reha)</i>	WML- Klasse	H&Y 1		H&Y 2		H&Y 3		H&Y 4	
		v.Reha	n.Reha	v.Reha	n.Reha	v.Reha	n.Reha	v.Reha	n.Reha
<i>23 (30)</i>	1	4	3	5	19	10	8	4	0
<i>42 (39)</i>	2	5	8	21	19	14	12	2	0
<i>83 (81)</i>	3	4	7	29	38	46	32	4	4
<i>24 (22)</i>	4	0	0	6	7	14	13	4	2
<i>22 (22)</i>	5	0	0	3	3	15	15	4	4
	Gesamt	13	18	64	86	99	80	18	10

Ziel der Rehabilitation ist es, Patienten soweit funktionell zu verbessern, dass sie ein niedrigeres Hoehn&Yahr-Stadium erreichen. In WML- Klasse eins verbesserten sich 33% der Patienten, in WML-Klasse zwei 20,5% Patienten, in WML-Klasse drei 30,4% der Patienten, in WML-Klasse vier 13,6% und in WML-Klasse fünf kein Patient. Patienten der hohen Läsionsgruppen blieben vorwiegend gleich in der Schwere der Krankheitseinstufung. Patienten der niedrigeren Läsionsgruppen zeigten signifikant häufiger eine Verbesserung ($\text{Chi-Quadrat} = 21,491$; $df = 1$; $p < 0,001$).

Die Signifikanz des Rehabilitationserfolges wurde durch die durchgeführten Tests zum Beginn der Rehabilitationsmaßnahme und nach Abschluss gemessen. Dabei wurde zwischen parkinsonspezifischen und allgemeinem objektiven Erfolg der Rehabilitation unterschieden. Die Einschätzung des Gesundheitszustandes durch den Patienten selbst erfolgte mit dem SF-36 (Tabelle 20).

Die Patienten wurden nach Ihrer subjektiven Einschätzung des Rehabilitationserfolges gefragt und sollten ihren gesundheitlichen Zustand im Vergleich zur Eingangsuntersuchung als viel schlechter, etwas schlechter, gleich, etwas besser und viel besser einschätzen. Zu Beginn der Rehabilitationsmaßnahme bestand keine Signifikanz zwischen subjektiver Einschätzung des Gesundheitszustandes und der WML-Klasse (Chi-Quadrat=2,58 ; df=4 ; p<0,631). Nach der Rehabilitationsmaßnahme korrelierte die Einschätzung des Gesundheitszustandes signifikant mit der WML-Klasse (Chi-Quadrat=12,18 ; df=4 ; p<0,16). Die WML-Klassen vier und fünf hatten sich weniger stark verbessert.

Tabellen 20 und 21 zeigen die subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die Patienten bei Aufnahme und nach der Rehabilitation.

Tab. 20: Subjektive Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes durch die Patienten bei Aufnahme (SF-36)

<i>Zeilen-Summe</i> <i>N=194</i>	Subjektive Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes bei Aufnahme auf	Anzahl der Patienten in den einzelnen WML-Klassen									
		1		2		3		4		5	
		Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)
<i>4</i>	Ausgezeichnet	0	0	0	0	1	1,2	1	3,8	2	9,1
<i>17</i>	Sehr gut	3	10	2	5,1	5	6,2	4	15,5	3	13,6
<i>119</i>	Gut	16	53,3	24	61,5	55	67,9	10	53,8	14	50,1
<i>48</i>	Weniger gut	10	33,3	12	30,8	17	21	7	26,9	2	22,7
<i>6</i>	Schlecht	1	3,4	1	2,6	3	3,7	0	0	1	4,5
	Gesamt	30	100	39	100	81	100	22	100	22	100

Tab. 21: Subjektive Beurteilung des Rehabilitationserfolges im Vergleich zum Gesundheitszustand bei Aufnahme durch die Patienten (SF-36)

Zeilen-Summe N=194	Subjektive Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes im Vergleich zur Aufnahme	Anzahl der Patienten in den einzelnen WML-Klassen									
		1 N = 30		2 N = 39		3 N = 81		4 N = 22		5 N = 22	
		Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)
37	Viel besser	10	33,3	9	23,1	14	17,3	3	13,6	1	4,5
86	Etwas besser	11	36,7	19	48,7	39	48,1	10	45,5	7	31,8
47	Gleich	6	20,0	9	23,1	18	22,2	6	27,3	8	36,4
17	Etwas schlechter	2	6,7	2	5,1	6	7,4	3	13,6	4	18,2
7	Viel schlechter	1	3,3	0	0	4	4,9	0	0	2	9,1
	Gesamt	30		39		81		22		22	

Im Vergleich zeigte sich, dass es zwischen den Gruppen unterschiedliche Rehabilitationserfolge gab. Das individuelle Rehabilitationsziel wurde mit der Goal-Attainment-Skala vor Beginn der Maßnahme von Patient und Studienarzt gemeinsam festgelegt.

Der Effekt der Rehabilitationsbehandlung auf die Parkinsonerkrankung und auf das spezifische Rehabilitationsziel, z.B. Verbesserung von Dyskinesien, wurde durch den Patienten (Tabelle 22) und den Studienarzt (Tabelle 23) beurteilt.

Tabelle 22: Einschätzung des Rehabilitationserfolges in bezug auf die Parkinson-Erkrankung durch die Parkinsonpatienten mit der Goal-Attainment-Skala

<i>Zeilen-Summe</i> <i>N=194</i>	Subjektive Bewertung des parkinsonspez. Gesundheitszustandes Vergleich zur Aufnahme	Anzahl der Patienten in den einzelnen WML-Klassen									
		1 N = 30		2 N = 39		3 N = 81		4 N = 22		5 N = 22	
		Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)
<i>10</i>	Viel besser	5	16,7	3	7,7	2	2,5	0	0	0	0
<i>104</i>	Etwas besser	16	53,3	25	64,1	52	64,2	8	36,4	3	13,6
<i>67</i>	Gleich	7	23,3	11	28,2	20	24,7	14	63,6	15	68,2
<i>10</i>	Etwas schlechter	2	6,7	0	0	4	4,9	0	0	4	18,2
<i>3</i>	Viel schlechter	0	0	0	0	3	3,7	0	0	0	0
	Gesamt	30	100	39	100	81	100	22	100	22	100

Es zeigte sich bei der Beurteilung durch die Patienten ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Patienten mit wenigen WML beurteilten den spezifischen Rehabilitationserfolg als besser (Chi-Quadrat=28,82; df=4; p<0,001).

Tabelle 23: Objektive Beurteilung der parkinsonspezifischen Symptomatik durch den Studienarzt mit der Goal-Attainment-Skala

<i>Zeilen-Summe</i> <i>N=194</i>	Objektive Bewertung des parkinsonspez. Gesundheitszustandes Vergleich zur Aufnahme durch Studienarzt	Anzahl der Patienten in den einzelnen WML-Klassen									
		1 N = 30		2 N = 39		3 N = 81		4 N = 22		5 N = 22	
		Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)	Abs.	Proz. (%)
<i>19</i>	Viel besser	7	23,3	8	20,5	2	2,5	2	0	0	0
<i>117</i>	Etwas besser	21	70,0	27	69,2	54	66,7	8	36,4	7	31,8
<i>50</i>	Gleich	2	6,7	4	10,3	20	24,7	12	63,6	12	54,5
<i>6</i>	Etwas schlechter	0	0	0	0	3	3,7	0	0	3	13,6
<i>2</i>	Viel schlechter	0	0	0	0	2	2,5	0	0	0	0
	Gesamt	30	100	39	100	81	100	22	100	22	100

Die Beurteilung des spezifischen Rehabilitationserfolges durch den Studienarzt zeigte ebenfalls einen stärkeren Effekt der Rehabilitation bei Patienten mit wenigen WML (Chi-Quadrat=41,69; df=4; p<0,001).

Je höher die WML-Klasse war, desto schlechter war der spezifische Rehabilitationserfolg. Wurde das spezifische Rehabilitationsziel erreicht, kam es auch zu einer Verbesserung der Gesamtbeurteilung der Parkinsonerkrankung mit Verbesserung im Hoehn&Yahr-Stadium. Die Korrelation hierfür lag bei 0,623. Interessanterweise korrelierte die subjektive Einschätzung der Patienten bezüglich des parkinsonspezifischen Rehabilitationserfolges

sehr gut mit der Einschätzung des parkinsonspezifischen Rehaerfolges durch den Studienarzt.

Der Rehabilitationserfolg unterschied sich signifikant zwischen den WML-Klassen. Die subjektive Einschätzung der Patienten korrelierte mit Einschätzung der Ärzte mit 0,513 ($p < 0,001$). Die WML-Klassen korrelierten zum speziellem Rehabilitationserfolg. In der vorliegenden Untersuchung korrelierte der Rehabilitationserfolg nicht mit dem Alter der Patienten. Allerdings korrelierten die WML-Klassen mit dem speziellen Rehabilitationserfolg umgekehrt proportional. Die Korrelation lag bei 0,457 ($p < 0,001$). Wurde das Rehabilitationsziel erreicht, besserte sich auch die Parkinsonsymptomatik Die Korrelation lag hier bei 0,623 ($p < 0,001$).

4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Patienten mit hoher Läsionslast häufiger eine Hypertonie vorkam. Die Risikofaktoren Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hyperhomocysteinämie waren nicht signifikant unterschiedlich verteilt. Ein weiterer signifikanter Risikofaktor stellte das Rauchen dar. Damit unterschieden sich die Risikofaktoren nicht von der Normalbevölkerung wie De Leeuw et al. (2001) bereits in der Rotterdam Scan Study untersucht hatten („Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study“) [De Leeuw et al. 2001].

WML zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Haltung der Patienten. Diese war signifikant schlechter. Auf die weiteren motorischen Parkinsonsymptome war kein signifikanter Einfluss nachweisbar.

Hinsichtlich der nicht-motorischen Symptome zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den WML-Klassen in den Bereichen Depression, Motivation und Halluzinationen. Auffällig war, dass Patienten in den niedrigen WML-Klassen signifikant häufiger über Depression und Motivationsverlust klagten als Patienten mit hoher WML Last. Diese zeigten dagegen häufiger Halluzinationen.

Die WML hatten einen signifikanten Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit und exekutiven Funktionen. Die kognitive Leistung war unabhängig vom Hoehn&Yahr-Stadium. Der Rehabilitationserfolg unterschied sich signifikant zwischen den WML-Klassen. Je höher die Läsionslast je schlechter war der Erfolg der Rehabilitationsmaßnahme.

5. Diskussion

5.1 Risikofaktoren

Alter

Insgesamt bestätigt diese Arbeit auch für Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom den Zusammenhang zwischen *Altern* und dem Vorkommen von subkortikalen Läsionen. Dies steht in Übereinstimmung mit Studien von DeCarli, Steven, de Groot und Koga, die diese Fragestellung in der Normalbevölkerung untersuchten [De Carli et al. 2001, Steven et al. 2001, De Groot et al. 2002, Koga et al. 2002].

Konsensus der Studienlage ist, dass eine hohe Korrelation zwischen Altern und WML herrscht. Dies bestätigt die vorliegende Untersuchung auch für Parkinson-Patienten.

Geschlecht

Es fand sich kein Zusammenhang zwischen *Geschlecht* und ansteigenden WML. Die Geschlechteraufteilung zeigte sich in allen Klassen nahezu konstant. Das Geschlecht hat auch bei gesunden Älteren keinen Einfluss auf die WML, wie die bisherigen Studien zeigen [Benedetti et al. 2006, Rosano et al. 2005; Schmidt et al. 1999]. Das Ergebnis bestätigte sich auch für die Parkinson-Erkrankten.

Arterieller Hypertonus

Ein signifikanter Einflussfaktor der WML ist die *arterielle Hypertonie*. Hier erhobene Hypertonie-Werte waren als Risikofaktor für WML verifizierbar.

Auch in der Gesamtbevölkerung ist eine arterielle Hypertonie ein Risikofaktor für WML [Shresta et al. 2009, Burgmans et al. 2009]. Xiahua et al. zeigten dies in ihrer Studie an einem Normkollektiv von 477 Teilnehmern [Xiahua et al. 2009]. Hypertonie wurde in unserer Studie auch bei Parkinson-Patienten als Risikofaktor für WML identifiziert. Bei Aufnahme war die arterielle Hypertonie der Patienten häufig schlecht eingestellt. Die schlechte Einstellung des Hypertonus birgt das Risiko für cerebrale vaskuläre Läsionen als Endorgan-Schädigung.

In der Rotterdam Studie (1999) wurde bereits belegt, dass sowohl erhöhte als auch zu niedrige Blutdruckwerte mit zerebralen subkortikalen Läsionen in Beziehung stehen [de Leeuw et al. 1999, van Dijk et al. 2004, de Leeuw et al. 2001, Liao et al. 1996]. Die Forschungsgruppe um van Dijk (2004) zeigten in ihren Untersuchungen, dass ein gegenwärtig oder vorausgegangener erhöhter systolischer und diastolischer Blutdruck gleichstark mit einem

verstärkten Risiko ernsthafter Läsionen der weißen Substanz und einem zweifach so hohen Risiko für großräumige periventrikuläre Läsionen assoziiert ist [van Dijk et al. 2004, de Leeuw et al. 2001]. In unserer Studiengruppe stellten hypotone Blutdruckwerte im Rahmen der orthostatischen Dysregulation bei der Parkinsonerkrankung keinen unabhängigen Risikofaktor für WML dar.

Koronare Herzkrankheit

In der vorliegenden Arbeit war zu sehen, dass in den beiden höchsten WML-Klassen der prozentuale Anteil der Parkinson-Patienten, die eine *koronare Herzkrankheit* als Begleiterkrankung hatten, am größten war. Nach einer Zwillingsstudie von Carmelli et al (1999) findet sich eine Assoziation zwischen koronarer Herzkrankheit und WML [Carmelli et al. 1999]. In dem Studienkollektiv der Parkinson-Patienten zeigte sich die Tendenz, dass in den höheren WML-Klassen vermehrt Patienten mit koronarer Herzerkrankung zu finden sind.

Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Hypercholesterinämie

Die Risikofaktoren der Parkinson-Patienten für WML unterschieden sich nicht von der Normalbevölkerung hinsichtlich *Diabetes mellitus Typ 2* und *Hyperhomocysteinämie*. Dies stimmt überein mit Ergebnissen von Murray et al. und Breteler et al. [Murray et al. 2005; Breteler et al. 1994].

Die Hyperhomocysteinämie bei Parkinson-Patienten hat durch die L-Dopa-Therapie einen Ceiling-Effekt, da durch die Medikation selbst Homocystein erhöht ist. Dabei besteht kein genetischer Defekt.

Im Gegensatz zu Breteler et al. fand sich in der vorliegenden Untersuchung ein Unterschied zwischen den Läsionsklassen im Hinblick auf *Hypercholesterinämie*. Jedoch war kein eindeutiger Trend zu beobachten [Breteler et al. 1994].

Rauchen

Nikotinabusus bestätigte sich als Risikofaktor für WML. Zwar rauchten nur wenige Parkinson-Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung. Allerdings fand sich signifikant häufiger eine positive Anamnese für Nikotinabusus in der Vorgeschichte der Patienten in den hohen WML-Klassen. Menon identifizierte Nikotinabusus als Risikofaktor für subkortikale Läsionen bei Nicht-Parkinson-Patienten ist [Menon et al. 2009].

Sonographische Messung der Dicke der Intima-Media der A. carotis interna

In der hier durchgeführten Untersuchung zeigte sich bei dem Kollektiv der Parkinson-Erkrankten eine *Intima-Media Dicke* (IMD) zwischen 0,715 (WML Klasse eins) und 0,915 mm (WML Klasse fünf). In den höheren WML-Klassen kamen Personen mit IMD-Werten von mehr als 1 mm gehäuft vor, was mit der höheren subkortikalen Läsionslast korrelierte. Im Vergleich zu einem Normkollektiv zeigten die Parkinson-Patienten durchschnittlich eine um 0,1mm höhere IMD.

Dies steht in Konkordanz mit einer Untersuchung von Shrestha et al. (2009), die einen positiven Zusammenhang zwischen WML und Intima-Media Dicke gefunden hat [Shrestha et al. 2009]. Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten wir diesen Zusammenhang auch für Parkinson-Patienten bestätigen.

Nach Studien von Mathiesen et al. (2009) hat die Dicke der Intima-Media einen prädektiven Voraussagewert für eine zukünftige cerebralen Ischämie [Mathiesen et al. 2009]. Die Intima-Media-Dicke ist Ausdruck einer Gefäßschädigung, die ein erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK) und Atherosklerose darstellt [Ludwig et al. 2003, Simon et al. 2002].

5.2 Motorische Parkinsonsymptome

Krankheitsstadium

Es fand sich keine eindeutige Beziehung zwischen *Krankheitsstadium* und WML-Klasse. Die Krankheitsstadien zeigten in den einzelnen WML-Klassen eine signifikant unterschiedliche Verteilung. Es ergab sich allerdings kein linearer Zusammenhang zwischen Zunahme der Erkrankung und WML-Klasse. Im Gegensatz hierzu sehen Kraft et al. einen Zusammenhang der subkortikalen Läsionen zur *Krankheitsschwere*, den wir in unserer Studie nicht bestätigen konnten [Kraft et al. 1999].

In der vorliegenden Studie ergab sich kein Unterschied hinsichtlich der *Krankheitsdauer* des IPS zwischen den verschiedenen WML-Klassen. Dies bestätigt nicht das Ergebnis der Arbeit von Piccini et al. (1995). Sie vertritt die These, dass Hypertensitäten mit einer schnelleren Krankheitsprogression verbunden seien [Piccini et al. 1995].

Haltung

In Konkordanz mit den Studien von Derejko et al. (2006) und Acharya et al. (2007) hat sich in dieser Untersuchung gezeigt, dass die motorischen Symptome der Parkinsonerkrankung nicht wesentlich von den subkortikalen Läsionen beeinflusst werden [Derejko et al. 2006 Acharya et al. 2007].

Lediglich die **Haltung** war bei Patienten mit hoher Läsionslast stärker beeinträchtigt. Es gab hier keine Parkinson-Patienten mit normaler Haltung. Die Anzahl der Erkrankten mit mäßig bis stark seitlich gebeugte Haltung war signifikant erhöht. Das spricht dafür, dass die subkortikalen Veränderungen zusätzlich zu dem IPS die Haltung beeinträchtigen können [Archarya et al. 2007].

Nach Azher et al. (2005) scheint das Striatum und der Globus pallidus eine bedeutende Rolle bei der Erhaltung der posturalen Stabilität zu spielen [Azher et al. 2005]. Ihre Untersuchungen zeigten, dass diese Strukturen bei Parkinsonpatienten mit Camptocormia durch lentikuläre Läsionen beeinträchtigt sind.

Haltung ist ein komplexes Zusammenspiel in der Verarbeitung visueller, vestibulärer und somatosensibler Informationen und der entsprechenden multimodalen Adaption über die efferenten motorischen Bahnen. Läsionen, die solche Faserverbindungen betreffen, können die Haltung negativ beeinträchtigen. Der Rumpf wird spezifisch im dorsalen Anteil des posterolateralen Thalamus repräsentiert, so dass Läsionen zwischen Bahnen, die von Thalamus zum somatosensorischen und motorischen Kortex führen, auch zu einer Störung der Haltung führen können.

Akinese

Nach einer Studie von Sohn et al. (1998) beeinflussen die WML die motorischen Symptome des Morbus Parkinson, insbesondere den Gang. Das hat sich in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt. Es war keine Beziehung herzustellen zwischen Gang, Stürzen, Freezing und den subkortikalen Läsionen [Sohn YH et al. 1998].

Die Lage der Literatur ist heterogen hinsichtlich des Einflusses der WML auf die motorische Parkinsonsymptomatik. Das Studiendesign vergleichbarer Arbeiten zeigte sich hinsichtlich der Stichproben-Größe unterschiedlich. In kleinen Stichproben zeigte sich ein Zusammenhang zwischen WML und motorischen Parkinsonsymptomen. Wurden größere Studienkollektive untersucht, bestätigte sich dieser Zusammenhang nicht. Es könnte sich hierbei um eine statistische Verzerrung handeln, die durch die subjektive Auswahl der Patienten für die kleinen Stichproben zustande gekommen sein könnte.

Körperliche Aktivität

Es zeigte sich in der Studie, dass Parkinson-Erkrankte mit ausgeprägten WML weniger Wochenstunden mit mittelschweren und schweren **körperlichen Aktivitäten** verbrachten.

Dies steht in Konkordanz mit den Untersuchungen von Soumare et al. (2009) an gesunden Älteren mit WML [Soumare et al. 2009]. Hier wurden motorische Funktionen wie beispielsweise Gehen im Hinblick auf WML untersucht. Es ergab sich daraus, dass ältere

Menschen mit WML schlechtere Ergebnisse in der motorischen Aktivität erzielen. Dies deckt sich mit dem Ergebnis der vorliegenden Studie, dass Parkinson-Patienten mit ausgeprägten WML weniger aktiv sind. An dieser Stelle ist die Hypothese von Soumare et al. (2009) zu unterstützen, dass vaskuläre Läsionen den Abbau motorischer Funktionen bei Älteren beeinflussen. Der Zusammenhang bestätigte sich auch bei älteren Menschen mit IPS [Soumare et al. 2009].

5.3. Psychiatrische Symptome

Motivation und Depression

Die Arbeit liefert Belege, dass *Motivationsverluste* gehäuft bei Parkinson-Patienten mit geringen WML vorkommen. Konträr führen bei gesunden Älteren die WML eher zu Motivationsverlust, wie die Sefuri Brain MRI Study durch Yao et al. (2009) darlegt [Yao et al. 2009].

Ein ähnliches Bild zeichnete sich in der vorliegenden Untersuchung hinsichtlich der *Depression* ab. Patienten mit geringen WML waren häufiger und länger anhaltend depressiv. Eine Arbeit von Lemke et al. (2004) beziffert bei 45% der Parkinson-Patienten die Depression als nicht-motorisches Parkinsonsymptom [Lemke et al. 2004].

Ein neuer Aspekt dieser Untersuchung ist, dass die depressiven und apathischen Symptome der Parkinson-Erkrankten mit zunehmender WML abnehmen. Eine Hypothese der Arbeit ist, dass die Selbstwahrnehmung hinsichtlich Motivation und Stimmung mit zunehmender Läsionslast absinkt.

Halluzinationen

Halluzinationen traten bei 50% der Patienten in der WML Klasse fünf auf. Wohingegen in den WML Klassen eins bis vier jeweils 25% der Probanden darunter litten. Dies bestätigt eine Untersuchung von Kraft et al. (1999) an dreißig Parkinson-Patienten mit und ohne WML. Hier zeigte sich ebenso bei Zunahme der WML ein gehäuftes Auftreten von Halluzinationen [Kraft et al. 1999].

5.4 Kognitive Symptome

Die vorliegende Untersuchung belegt, dass ausgeprägte WML verstärkt **Kognitionsstörungen** bedingen. In der Patientengruppe mit der höchsten Läsionslast waren kognitive Defizite schon über einen Zeitraum von mehreren Jahren vorhanden.

Gedächtnisleistungen

Kognitive Defizite bestätigten sich in dem Kollektiv dieser Studie für Patienten mit hoher Läsionslast im SCOPA-COG und PASAT signifikant ohne Einfluss von Alter und Hoehn & Yahr-Stadium. Die Einschränkung der Leistungen war vor allem in den exekutiven Funktionen zu beobachten, jedoch nicht in den **Gedächtnisleistungen**, die im Mini-Mental-State-Test geprüft werden.

Kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit

Es lässt sich annehmen, dass die kognitiven Störungen, die sich im SCOPA-COG und im PASAT gezeigt haben, durch eine verlangsamte **Verarbeitungsgeschwindigkeit** bei Patienten mit vielen WML bedingt sein könnten. Die Läsionen betreffen strukturell die Verbindungsbahnen von dorsolateral nach frontal, was dann die prozedurale Verarbeitungsgeschwindigkeit beeinträchtigt.

Prinzipiell scheint ein Zusammenhang zwischen Kognitionsstörungen und WML zu bestehen. Die Studienlage ist heterogen, was den Zusammenhang zwischen Fortschreiten der WML und Progression der kognitiven Störungen betrifft [Cook et al. 2004, Schmidt et al. 2003, Sonderlund et al. 2003, Wu et al. 2002, de Groot et al. 2002, Whitman et al. 2001, DeCarli et al. 2001, Inzitari et al. 2009].

Für die Assoziation zwischen WML und kognitiven Störungen finden sich immer mehr Beweise, wie neuere Studien belegen. Es handelt sich bei den beeinträchtigten kognitiven Funktionen um das Erinnerungsvermögen, hier vor allem fluide Gedächtnisfunktionen und das Problemlösungsdenken [Charlton et al. 2009, De Groot et al. 1998, De Groot et al. 2000, Steven et al. 2001]. Nach neuropsychologischer Hypothese spielen für die Speicherung fluider Gedächtnisinhalte die Basalganglien und neokortikale Assoziationsgebiete eine wichtige Rolle [Hartje et al. 2002]. Da diese Strukturen und ihre Faserverbindungen sowohl von der Parkinsonerkrankung, als auch von den WML betroffen sind, scheinen vorwiegend bestimmte Gedächtnisfunktionen gestört zu sein.

Die vorliegenden Ergebnisse sind konkordant zu der Studie von Inzitari et al. (2007), die dies bei nicht an Parkinson erkrankten Menschen untersuchte. Die Forschungsgruppe der LADIS-

Studie (LeukoAraiosis and DISability, 2007) um Inzitari et al. zeigte, dass ältere Patienten, die starke altersbedingte Veränderungen der weißen Substanz aufweisen, ein zweifach erhöhtes Risiko für motorische und kognitive Verschlechterungen aufweisen. Diese lassen sich vorwiegend durch die Defekte der weißen Substanz erklären, im Sinne eines globalen funktionellen Abbaus [Inzitari et al. 2007].

Hirnatrophie

Es scheint ein Zusammenhang zwischen *Hirnatrophie* und WML zu bestehen, wie die vorliegenden Ergebnisse demonstrieren. Bei gesteigerter Läsionslast konnte signifikant häufiger MRT-diagnostisch eine Hirnatrophie nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Hirnatrophie radiologisch in der MRT-Bildgebung hinsichtlich einer kortikalen Atrophie beurteilt, sowie einer relativen Vergrößerung des Ventrikelsystems.

Eine Messung des Hirnvolumens könnte weiterführend sinnvoll sein (Liquor, graue Substanz, weiße Substanz), um die Atrophie in Relation zur Last der vaskulären Läsionen zu betrachten. Nach Burton et al. (2004) besteht ein Zusammenhang zwischen der zerebralen Atrophie und den kognitiven Defiziten der Patienten mit IPS [Burton et al. 2004].

Eine Studie von Beyer et al. (2007) weist darauf hin, dass die graue Substanz bei Parkinson-Patienten mit einer milden kognitiven Funktionsstörungen atrophiert ist im Vergleich zu kognitiv nicht beeinträchtigten Parkinson- Erkrankten [Beyer et al. 2007].

5.5 Therapiemöglichkeiten

Dopaminerge Medikation

Bei Patienten mit hoher WML zeigte sich, dass sie häufiger eine *L-Dopa-Monotherapie* erhielten. Hinsichtlich des Wirkungsprofils wurde diese Therapie von den Patienten besser vertragen. Es scheint so zu sein, dass Patienten mit WML empfindlicher auf die Stimulation der verschiedenen Dopamin-Rezeptoren reagieren. Moderne Dopa-Agonisten wie Pramipexol stimulieren vermehrt Dopamin-3-Rezeptoren [Jenner 2002]. Diese kommen auch im limbischen System und im frontalen Kortex vor, was zu Nebenwirkungen wie Gedächtnisstörungen und Psychosen führen kann. Patienten mit zahlreichen WML scheinen empfindlicher gegenüber dem veränderten Wirkprofil von Dopa-Agonisten zu sein im Vergleich zu L-Dopa.

Rehabilitationserfolg

Nach der *Rehabilitation* war eine positive Entwicklung im UPDRS zu beobachten. Die Patienten hatten ihre Gehfähigkeit verbessert und es kam weniger oft zu Stürzen. In Übereinstimmung damit, verbesserten die Parkinson-Erkrankten ihr Hoehn&Yahr-Stadium. In den Klassen eins bis drei hatten 20 bis 30% der Betroffenen nach der Rehabilitation ein niedrigeres Hoehn&Yahr-Stadium. In WML-Klasse vier war bei 13, 6% und in Klasse fünf bei keinem der Patienten ein Wechsel des Stadiums zu sehen. Die Tendenz macht deutlich, dass Patienten mit wenigen WML ein höheres Potential zu einer Verbesserung der Parkinsonerkrankung durch Rehabilitation haben. Ähnlich stellt sich die Einschätzung der Verbesserung des subjektiven und objektiven Gesundheitszustandes nach Rehabilitation dar. Diese Beobachtung steht in Konkordanz mit der Bewertung des Rehabilitationserfolges im Hinblick auf die Parkinsonerkrankung durch den Studienarzt. Aber wenn der Rehabilitationserfolg mit Blick auf das Rehabilitationsziel gemessen wird, bewerten die Patienten aller Läsionsklassen mehrheitlich ihren Zustand als verbessert. Im Bereich der WML-Klassen vier und fünf verbesserten sich die Patienten nicht in dem Maße, dass sie ein niedrigeres Hoehn&Yahr-Stadium erreichten. Es profitierten zwar die Patienten aller WML-Klassen, jedoch scheint der rehabilitative Erfolg bei Patienten mit geringer Läsionslast besser zu sein. Diese Beobachtung stimmt überein mit Ergebnissen von Guerini et al. (2004), die bei Patienten mit Parkinsonismus die subkortikalen vaskulären Läsionen als prädektiven Faktor für die Rekonvaleszenz nach Rehabilitation beschreiben [Guerini et al. 2004]. Für Patienten mit idiopathischen Parkinsonsyndrom trifft dieser prädektive Faktor nach der vorliegenden Untersuchung ebenfalls zu.

Die Patienten aller Läsionsklassen sprachen gut auf die L-Dopa-Therapie an. Daher ist davon auszugehen, dass der Aspekt eines vaskulären Parkinsonismus bei Patienten mit vielen WML keine Rolle für den Erfolg der Rehabilitation spielte.

Nach Kuo et al (2004) kommt es vermehrt zu motorischen Defiziten mit Zunahme der WML [Kuo et al. 2004]. Hypothetisch kann dies auch bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung ein zusätzlicher Faktor - neben dem Parkinsonsyndrom - sein, der den rehabilitativen Erfolg beeinträchtigt hat.

5.6 Diskussion der Methodik

In dem nachfolgenden Teil der Diskussion sollen methodischen Schwierigkeiten besprochen werden.

Die Einteilung der Läsionslast in verschiedene Gruppen je nach Summe der Defekte folgte der Normalverteilung. Die Gruppierung diente dazu, in der statistischen Analyse die Gruppen und ihre Unterschiede besser herauszuarbeiten und orientierte sich an bereits existierenden Skalen und ihrer Einteilung. Dort wurden die subkortikalen und periventrikulären Läsionen nach ihrem Ausprägungsgrad klassifiziert in: keine, geringfügige, milde, moderate oder starke Läsionslast [Blennow et al. 1991, Breteler et al. 1994]. Die Klasseneinteilung erfolgte im Rahmen der Studie in fünf Gruppen, wohingegen die Einteilung der üblichen Skalen auf zwei bis drei Gruppierungen beruht. Die Einteilung erfolgte in fünf Klassen, da die Verteilung der WML sehr weit gestreut war. Eine Gliederung in zwei oder drei Klassen wäre dieser Streuung nicht gerecht geworden. Die Größe der WML-Gruppen war nicht gleich. Sie repräsentierten das Kollektiv an Patienten, das in einer Parkinsonklinik zu finden ist.

Es wurde auf die Unterscheidung zwischen periventrikulären und subkortikalen Veränderungen verzichtet, da diese magnetresonanztomographisch nicht eindeutig zu trennen waren und in den meisten Fällen ineinander übergingen. Die Bilddaten wurden von zwei Untersuchern beurteilt, hier zeigte sich eine gute Übereinstimmung der Messergebnisse.

Als Untersuchungsmethode zur Bestimmung des Risikos für WML ist die sonographische Messung der Intima-Media-Dicke der A. carotis interna geeignet. Die Sonographie der Intima-Media ist als rasche und kostengünstige Methode vorteilhaft, da MRT-Untersuchungen teuer und zeitaufwendig sind.

5.7 Schlussfolgerung

WML haben Einfluss auf die Kognition und den Erfolg der Rehabilitation bei Parkinson-Patienten. Daher scheint es sinnvoll zu sein magnetresonanztomographisch die WML in der Diagnostik zu erfassen. Die Patienten können dann hinsichtlich ihrer Risikofaktoren für WML genauer untersucht werden. Eine einfache Untersuchungsmethode zur Bestimmung des Risikos für WML ist die sonographische Messung der Intima-Media-Dicke der A. carotis interna.

Weitere Risikofaktoren wie Hypertonus und KHK sollten dann entsprechend behandelt werden, um so eine Progredienz der WML zu verhindern. Es ist anzunehmen, dass sich der Behinderungsgrad des Patienten dadurch beeinflussen lässt.

6. Zusammenfassung

Die Parkinsonerkrankung ist die häufigste neurodegenerative Erkrankungen. Inzidenz und Prävalenz nehmen mit ansteigendem Lebensalter zu. Die Prävalenz des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS) liegt bei 200 pro 100 000 Einwohner in Deutschland. Insgesamt wird die Zahl der Parkinson-Patienten auf 250 000 bis 400 000 geschätzt, das entspricht 0,3 bis 0,5 % der deutschen Bevölkerung. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen 55 und 65 Jahren. Damit befinden sich die Patienten in einem Alter, in dem auch gehäuft vaskuläre und metabolische Erkrankungen auftreten.

Vaskuläre Läsionen standen immer wieder im Verdacht bei Parkinson-Patienten häufiger vorzukommen und die Symptome des IPS zu verstärken. Insbesondere werden Haltungsstabilität, Stand, Gang und Lernfähigkeit genannt. Ziel der vorliegenden Arbeit war, zu untersuchen:

1. ob vaskulären Läsionen bei Parkinson-Patienten die gleichen Risikofaktoren zugrunde liegen, wie bei nicht an IPS erkrankten Personen.
2. ob vaskuläre Läsionen Einfluss haben auf:
 - a. motorische Symptome der Erkrankung wie Krankheitsschwere, Akinese und Haltungsstabilität
 - b. psychische und psychiatrische Symptome wie Motivation, Depression, Psychosen und Halluzinationen
 - c. kognitive Leistungsfähigkeit
3. ob vaskuläre Läsionen Einfluss haben auf Medikation und Rehabilitation.

Es hat sich gezeigt, dass Alter, kardiovaskuläre Begleiterkrankungen mit einem erhöhten Maß an Läsionen assoziiert sind. Die Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie der Parkinsonkrankheit variieren zwischen Personen mit geringer Läsionslast und Personen mit ausgeprägten Läsionen. Kognitive Defizite treten bei Parkinson-Betroffenen mit hoher Läsionslast häufiger auf. Der Erfolg der Rehabilitation ist bei Patienten mit zahlreichen Läsionen geringer. Die Beeinträchtigung durch WML hinsichtlich der Kognition und dem Erfolg der Rehabilitation beeinflussen den Behinderungsgrad der Parkinson-Patienten. Daher ist es sinnvoll eine magnetresonanztomographische Diagnostik mit der Fragestellung nach WML durchzuführen. Eine Untersuchung der Risikofaktoren für WML erscheint diagnostisch zusätzlich erstrebenswert, um eine Progression der Läsionen zu verhindern. Eine geeignete Untersuchungsmethode zur Risikobestimmung für WML ist die sonographische Messung der Dicke der Intima-Media der A. carotis interna.

7. Summary

Parkinson's disease (PD) is the most common neurodegenerative disease. Incidence and prevalence increase with age. The prevalence rate of idiopathic Parkinson's disease in Germany is about 200 per 100.000 inhabitants. The estimate of patients with Parkinson's disease in Germany ranges from 250.000 to 400.000. This is equivalent to 0.3% to 0.5% of the German population. The majority of the patients are diagnosed with Parkinson's disease between 55 and 65 years. At this age the incidence of vascular and metabolic diseases increases steeply. Vascular lesions were repeatedly suspected to occur more often in patients with Parkinson's disease and to worsen parkinsonian symptoms, in particular balance, standing, walking speed and learning capacity. The aim of this study was to analyze:

1. whether patients with PD and vascular lesions have the same risk factors as people without PD.
2. whether vascular lesions influence:
 - a. the motor symptoms of PD like akinesia and balance
 - b. psychological and psychiatric symptoms like motivation, depression, psychosis and hallucinations
 - c. cognitive capacity
3. whether vascular lesions influence medication and rehabilitation.

It has been shown that age and cardiovascular diseases are associated with a higher load of white matter lesions. There was a positive correlation between the thickness of the internal carotid intima media and the WML load. Adverse effects of the dopaminergic medication and cognitive deficits occur more often in parkinsonian patients with a high WML load. The efficacy of rehabilitation treatment decreases with increasing white matter lesion load. Cognitive deficits and the lower capacity of rehabilitation due to WML affect ability and daily living skills of PD patients.

Therefore implementation of magnetoresonance imaging for detection of WML seems to be reasonable. Additionally an assessment of risk factors for WML appears to be necessary to prevent progression of WML. Since MRI scanning is expensive and not always accessible sonographical measurement of the internal carotid intima media represents an appropriate alternative method for assessing the risk of WML.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aus: Murray AD, Staff RT, Shenkin SD, Deary IJ, Starr JM, Whalley LJ: Brain White Matter Hyperintensities: relative importance of vascular risk factors in nondemented elderly people, *Neuroradiology* 2005; 237: 251-257

Abbildung 2: Zuordnung der UPDRS-Gesamtsumme zu den Hoehn & Yahr-Stadien

Abbildung 3: Gauß'sche Normalverteilung der WML im Studienkollektiv

Abbildung 4: Geschlechteraufteilung in den einzelnen WML-Klassen

Abbildung 5: Deutlicher Anstieg der Häufigkeit eines Hypertonus mit ansteigender Läsionsklasse

Abbildung 6: Unterschiedliche Ausprägung der Hirnatrophie in den verschiedenen Läsionsklassen.

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Braak-Stadien

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr

Tabelle 3: Klassifikation der WML nach Kim et al. (2008)

Tabelle 4: Häufigkeit der Krankheitsstadien nach Hoehn und Yahr

Tabelle 5: Klasseneinteilung der WML nach Läsionsvolumen und Häufigkeit

Tabelle 6: Anstieg des Alters mit zunehmender WML-Klasse

Tabelle 7: Geschlechteraufteilung in den WML-Klassen

Tabelle 8: Begleiterkrankungen bei Parkinson-Patienten

Tabelle 9: Verteilung der Erkrankungen in den verschiedenen Läsionklassen

Tabelle 10: Intima-Media-Dicke, Konfidenzintervall für Alter korrigiertes Modell

Tabelle 11: Häufigkeit der Hoehn&Yahr-Stadien in den verschiedenen WML-Klassen

Tabelle 12: Haltungunterschiede zwischen den WML-Klassen

Tabelle 13: Körperliche Aktivität in den verschiedenen WML-Klassen

Tabelle 14: Punktzahlen der Parkinson-Patienten in drei Kognitionstests (MMST, SCOPA-COG, PASAT)

Tabelle 15: Lokale Betonung der WML

Tabelle 16: Schweregrad der globalen Hirnatrophie

Tabelle 17: Patienten mit L- Dopa- Therapie

Tabelle 18: Häufigkeiten der Therapie mit Ergot- und Non- Ergot-Dopaagonisten bei Aufnahme

Tabelle 19: Hoehn & Yahr-Stadium vor und nach Rehabilitation

Tabelle 20: Subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die Patienten bei Aufnahme (SF-36)

Tabelle 21: Subjektive Beurteilung des Rehabilitationserfolges im Vergleich zum Gesundheitszustand bei Aufnahme durch die Patienten (SF-36)

Tabelle 22: Einschätzung des Rehabilitationserfolges in bezug auf die Parkinson-Erkrankung durch die Parkinsonpatienten mit der Goal-Attainment-Skala

Tabelle 23: Objektive Beurteilung der parkinsonspezifischen Symptomatik durch den Studienarzt mit der Goal-Attainment-Skala

10. Abkürzungsverzeichnis

IPS: idiopathisches Parkinsonsyndrom

MP: Morbus Parkinson

SN: Substantia nigra

SNc: Substantia nigra pars compacta

D1- Rezeptor: Dopamin- 1- Rezeptor

D2- Rezeptor: Dopamin- 2- Rezeptor

GABA: Gamma-amino-buttersäure

MRT: Magnetresonanztomographie

MAO- B: Monoaminoxidase B

COMT: Carboxy o- methy- Transferase

NMDA: N- metyhl- D- Aspartat

L- Dopa: Levodopa

UPDRS: unified Parkinson's disease rating scale

EKG: Elektrokardiographie

TR: Repetitionszeit

TE: Echozeit

TSE: Turbospin- Echo

ms: Millisekunden

mm: Millimeter

VOI: Volume of interest

ADL: Activities of daily living

SF- 36: short form 36

SPSS: Superior performing software systems (früher: Statistical Package for the Social Science)

MIPAV: Medical Image Processing, Analysis and Visualization

MRICro: Chris Rorden's MRICro 1999-2005, www.psychology.nottingham.ac.uk/staff/cr1/mricro.html

STD: Standardabweichung

WML: White matter lesions, Läsionen der weißen Hirnsubstanz

DICOM: Digital Imaging and Communication in Medicine ANOVA: Analysis of Variance

SCOPA-COG: SCAle for Outcomes in PARKinson's disease - Cognition

PASAT: Paced auditory serial addition Test

11. Literaturverzeichnis

- Acharya HJ, Bouchard TP, Emery DJ, Camicioli RM (2007) Axial signs and magnetic resonance imaging correlates in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 34: 56-61
- Azher SN, Jankovic J (2005) Camptocormia: pathogenesis, classification and response to therapy. *Neurology* 65:355-359
- Bänzner H, Daffertshofer M, Hennerici M (2003) subkortikale vaskuläre Enzephalopathie. *Therapeutische Umschau* 60: 541-551
- Benedetti B, Charil A, Robaris M, Judica E, Valsasina P, Sormani MP, Filippi M (2006) Influence of aging on brain gray and white matter changes assessed by conventional, MT and DT MRI. *Neurology* 66: 535-539
- Beyer MK, Herlofson K, Arslan d, Larsen JP (2001) Causes of death in a community-based study of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 103: 7-11
- Beyer MK, Janvin CC, Parsen JP, Aarsalnd D (2007) An MRI study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel based morphometry. *J Neurol Neursurg Psychiatry* 78 : 254-259
- Blennow K, Wallin A, Uhlemann C, Gottfries CG (1991) White matter lesions on CT in Alzheimer patients: Relation to clinical symptmatologic and vascular factors. *Acta Neurol Scand* 83: 187-193
- Bots ML, Hofman A, Grobbee DE (1997) Increased common carotid intima-media thickness, *Stroke* 28: 2442-2447
- Bots ML, van Swieten JC, Breteler MM de Jong PT, van Gijn J, Hofman A, Grobbee DE (1993) Cerebral white matter lesions and atherosclerosis on the Rotterdam Study. *Lancet* 341: 1232-1237
- Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U (2002) Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (Preclinical and clinical stages). *Neurol (Suppl 3)* 249: III/1-III/5
- Braak H, Braak E, Yilmazer D et al. (1995) Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 46: 15-31
- Bravi D, Mouradin MM, Roberts JW, Davis TL, Sohn YH, Chase TN (1994) Wearing-off fluctuations in Parkinson's disease: contribution of postsynaptic mechanisms. *Ann Neurol* 36 (1): 27- 31

- Breteler MM, van Amerongen NM, van Swieten JC, Claus JJ, Grobbee DE, van Gijn J, Hofman A, van Harskamp F (1994) Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging. The Rotterdam study. *Stroke* 25: 1109-1115
- Breteler MMB, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JH, van Harskamp F, Tanghe HL, de Jong PT, van Gijn J et al. (1994) Cerebral white matter lesions, vaskular risk factors and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam study. *Neurology* 44: 1246-1252
- Bullinger M, Kirchberger I, Ware J (1995) Der deutsche SF- 36 Health Survey. Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften* 3: 21-36
- Burgmans S, van Boxtel MP, Gronenschild EH, Vuuman EF, Hofman P Uylings HB, Jolles J, Raz N (2009) Multiple indicators of age-related differences in cerebral white matter and the modifying effects of hypertension. *Neuroimage* Oct 2009 Epub ahead of print
- Burton E, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT (2004) Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain* Vol 127: 791-800
- Carmelli D, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Miller BL, DeCarli C (1999) Midlife cardiovascular risk factors and brain morphology in identical older male twins. *Neurology* 52: 1119-1124
- Charlton RA, Barrick TR, Markus HS, Morris RG (2009) The relationship between episodic long-term memory and white matter integrity in normal aging. *Neuropsychologia* Aug 20 epub ahead of print
- Cook IA, Leuchter AF, Morgan ML, Dunkin JJ, Witte E, David S, Mickes L, O'Hara R, Simon S, Lufkin r, abrams M, Rosenberg S (2004) Longitudinal progression of subclinical structural brain disease in normal aging. *Ann J Geriatr Psychiatry* 12: 190- 200
- Dalaker TO, Larsen JP, Dwyer MG, Aarsland D, Beyer MK, Alves G, Bronnick K, Tysnes OB, Zivadino R (2009) White matter hyperintensities do not impact cognitive function in patients with newly diagnosed Parkinson's disease. *Neuroimage* 2009 47: 2083-2090
- De Groot JC, De Leeuw FE, Breteler MMB (1998) Cognitive correlates of cerebral white matter changes. *J Neural transm Suppl* 53 : 41-67

- De Groot JC, De Leeuw FE, Oudkerk M, Van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MM (2002) Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Ann neurol* 52: 335-341
- De Groot JC, De Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MMB (2000) Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 47: 145-151
- De Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, Hofman A, Jolles J, van Gijn J, Breteler MMB (2001) Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:9-14
- De Leeuw FE, De Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, Breteler MMB (1999) A follow-up study of blood pressure and cerebral white matter lesions. *Ann Neurol* 46: 827-833
- DeCarli C, Maisog JM, Murphy DG, Teichberg D, Rapoport S, Horwitz B (1992) Method for quantification of brain, ventricular and subarachnoid CSF volumes from MR images. *J Comput Assist Tomogr* 16: 274- 284
- DeCarli C, Miller BL, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Carmelli D (2001) Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung and Blood Institute twin study. *Arch Neurol* 58: 643-647
- Derejeko M, Slawek J, Wiczorek D, Dubaniewicz M, Lass P (2006) The influence of vascular risk factors and white matter hyperintensities on the degree of motor impairment in Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol* 40: 276-283
- Dufouil C, Alperovitch A, Tzourio C (2003) Influence of education on the relationship between white matter lesions and cognition. *Neurology* 60: 831-836
- Ebersbach G, Sojer M, Muller J, Ransmayr G, Wenning G, Poewe W (2002) Dysequilibrium in idiopathic Parkinson disease. The effect of cerebrovascular comorbidity. *Nervenarzt* 73: 162-165
- Ehringer H, Hornykiewicz (1969) Verteilung von Noradrenalin und Dopamin im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Med Wochenschrift* 72: 12-36
- Emre M (2004) Dementia in Parkinson's disease: cause and treatment. *Curr Opin Neurol* 17: 399-404
- Fahn S, Elton RL, and Members of the UPDRS Development Committee (1987) Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden DC, Goldstein M,

- Calne DB (eds.) Recent developments in Parkinson's disease II. New York, Macmillan: 153-163
- Fall PA, Saleh A, Frederickson M, Olsson JE, Granerus AK (2003) Survival time, mortality and cause of death in elderly patients with Parkinson's disease: a 9-year follow-up. *Mov Disord* 18: 1312-1316
 - Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, Radner H, Lechner H (1993) Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 43: 1683-1689
 - Fazekas F, Schmidt R, Scheltens P (1998) Pathophysiologic mechanisms in the development of age-related white matter changes of the brain. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9 (suppl 1): 2-5
 - Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) Mini-Mental-State – a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 12: 189-198
 - Garde E, Mortensen EL, Rostrup E, Paulson OB (2005) Decline in intelligence is associated with progression in white matter hyperintensity volume. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 : 1289- 1291
 - Gerlach M, Reichmann H, Riederer P (2007) Neurobiologie der Parkinson-Krankheit, in: Gerlach M, Reichmann H, Riederer (Hrsg.) in: Die Parkinson-Krankheit, Springer Wien New York, 4. Auflage
 - Guerini F, Frisoni GB, Bellwald C, Rossi R, Bellelli G, Trabucchi M (2004) Subcortical vascular lesions predict functional recovery after rehabilitation in patients with L- dopa refractory parkinsonism. *J Am Geriatr Soc* 52: 252-256
 - Hachinski VC, Potter P, Merkey H (1987) Leuko- Araioidosis. *Arch Neurol* 44: 21-23
 - Herrman-Lingen C, Buss U, Snaith RP (1995) Hospital Anxiety and Depression Scale – deutsche Version (HADS-D)
 - Hartje W, Poeck K: Klinische Neuropsychologie, 6. Auflage 2002
 - Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality, *Neurology* 17: 427-442
 - Horner S, Niederkorn K, Ni XS, Fischer R, Fazekas F, Schmidt R, Duft M, Augustin M, Homann N, Ott E (1997) Evaluation vaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit Parkinsonsyndrom 68: 967- 971
 - Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico- pathological study of 100 cases, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 181-184

- Hunt AL, Orrison WW, Yeo RA, Haaland KY, Rhyne RL, Garry PJ, Rosenberg GA (1989) Incidental brain lesions on Magnetic Resonance Imaging and significance of MRI white matter lesion in the elderly. *Neurology* 39: 1470-1474
- Iannuzzi A, Wilcosky T, Mercuri M, Rubba P, Bryan FA, Bond MG (1995) Ultrasonographic correlates of carotid atherosclerosis in transient ischemic attack and stroke, *Stroke* 26: 614-619
- Inzitari D, Pracucci G, Poggesi A, Calucci G, Barkhof F, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro J, Hennerici M, Langhorne P, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Pantoni L (2009) changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *BMJ* 339: b2477
- Inzitari D, Simoni M, Pracucci G, Poggesi A, Basile AM, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, Langhorne P, O'Brien J, Barkhof F, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Pantoni L, LADIS Study Group (2007) Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter changes: the LADIS study. *Arch Intern Med* 167: 81-88
- Jasinska-Myga B, Opala G, Goetz CG, Tustanowski J, Ochudlo S, Gorzkowska A, Tyrpa J (2007) Apolipoprotein E gene polymorphism, total plasma cholesterol level and Parkinson disease dementia. *Arch Neurol* 64: 261- 265
- Jellinger KA (1998) Evaluation vaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit Parkinsonsyndrom. *Nervenarzt* 69: 929-930
- Jenner P (2002) Pharmacology of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 58:1-8
- Koga H, Yuzuriha T, Yao H, Endo K, Hiejima S, Takashima Y, Sadananga F, Matsumoto T, Uchino A, Ogomori K, Ichimiya A, Uchimura H, Tashiro N (2002) Quantitative MRI findings and cognitive impairment among community dwelling elderly subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 737-741
- Koller WC, Paulson G (Eds.) (1995) *Therapy of Parkinson's disease 2nd edition*. Marcel Dekker Inc., New York Basel Honkong
- Kraft E, Winkelmann J, Trenkwalder C, Auer DP (1999) Visual hallucinations, white matter lesions and disease severity in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 99: 362-367
- Kuller LH, Lopez OL, Newman A, Beauchamp NJ, Burke G, Dulberg C, Fitzpatrick A, Fried L, Haan MN (2003) Risk factors for dementia in the cardiovascular health cognition study. *Arch Neuroepidemiology* 22: 12-22

- Kuo HK, Lipsitz LA (2004) Cerebral white matter changes and geriatric syndromes: is there a link? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 59: 818-826
- Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD (1981) Das State-Trait-Angstinventar, Testmappe mit Handanweisung, Fragebogen STAI-G Form X1 und Fragebogen STAI-G Form X2, Weinheim, Beltz
- Leibson CL, Maraganore DM, Bower JH, Ransom JE, O'Brien PC, Rocca WA (2006) Comorbid Conditions associated with Parkinson's disease: a population-based study. *Mov Disord* 21: 446-455
- Lemke MR, Fuchs G, Gemende I, Herting B, Oehlwein C, Reichmann H, Rieke J, Volkmann J (2004) Depression and Parkinson's disease. *J Neurol* 251, Suppl 6: VI/24-27
- Liao D, Cooper L, Cai J, Toole J, Bryan N, Burke G, Shahar E, Nieto J, Mosley T, Heiss G (1997) The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender and cardiovascular disease risk factors: the ARIC study. *Neuroepidemiology* 16: 149-162
- Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, Burke LG, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L (1996) Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The cardiovascular health study. *Stroke* 27: 1274-1282
- Ludwig M, von Petzinger-Kruthoff A, von Bugoy M, Stumpe KO (2003) Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint, *Ultraschall Med* 24: 162-174
- Mathiesen EB, Johnsen SH (2009) Ultrasonographic measurements of subclinical carotid atherosclerosis in prediction of ischemic stroke. *Acta Neurol Scand Suppl.* 189: 68-72
- Menon U, Kelley RE (2009) Subcortical ischemic cerebrovascular dementia. *Int Rev Neurobiol* 84: 21-33
- Murray AD, Staff RT, Shenkin SD, Deary IJ, Starr JM, Whalley LJ (2005) Brain White Matter Hyperintensities: relative importance of vascular risk factors in nondemented elderly people, *Neuroradiology*: 237: 251-257
- Pantoni L, Barcia JH (1997) Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 28: 652-659
- Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, Asplund K, Bogousslavsky J, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D (2005) Impact of age-related

cerebral white matter changes on the transition to disability-the LADIS study: rational, design and methodology. *Neuroepidemiology* Vol 24: 51-62

- Piccini P, Pavese N, Canapicchi R, Paoli C, Del Dotto P, Puglioli M, Rossi G, Bonuccelli U (1995) White matter hyperintensities in Parkinson's disease. Clinical correlations. *Arch Neurology* 52: 191-194
- Prins ND, van Straaten ECW, van Dijk EJ, Simoni M, van Schijndel RA, Vrooman HA, Koudstaal PJ, Scheltens P, Breteler MMB, Barkhof F (2004) Measuring progression of cerebral white matter lesions on MRI. *Neurol* 62: 1533-1539
- Roman GC (1996) From UBOs to Binswanger's Disease. *Stroke* 27: 1269- 1273
- Rosano C, Kuller LH, Chung H, Arnold AM, Longstreth WT Jr, Newman AB (2005) Subclinical brain magnetic resonance imaging abnormalities predict physical functional decline in high-functioning older adults. *J Am Geriatr Soc* 2005 53: 649-654
- Sabri O, Ringelstein EB, Hellwig D, Schneider R, Schreckenberger M, Kaiser HJ, Mull M, Buell U (1999) Neuropsychological impairment correlates with hypoperfusion and hypometabolism but not with severity of white matter lesions on MRI in patients with cerebral microangiopathy. *Stroke* 30: 556-566
- Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, Kuiper M, Steinling M, Wolters EC, Valk J (1992) Atrophy of medial temporal lobes on MRI in „probable“ Alzheimer's disease and normal aging: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*:967-972
- Schmidt R, Enzinger C, Ropele S, Schmidt H, Fazekas F (2003) Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Lancet* 361: 2046-2048
- Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP (1999) MRI white matter hyperintensities: three- year- follow- up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology* 53: 132-139
- Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, Offenbacher H, Gindl K, Payer F, Freidl W, Niederkorn K, Lechner H (1992) Magnetic resonance image signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter. *Arch Neurol* 49: 825- 827
- Schmidt R, Hayn M, Fazekas F, Kapellar P, Esterbauer H (1996) Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities in clinically normal elderly individuals. *Stroke* 27: 2043- 2047

- Schmidt R, Schmidt H, Kapeller P, Enzinger C, Ropele S, Saurugg R, Fazekas F (2002) The natural course of MRI white matter hyperintensities. *J Neurol Sci* 203/204: 253-257
- Shresta I, Takahashi T, Nomura E, Ohtsuki T, Ohsita T, Ueno H, Kohriyama T, Matsumoto M (2009) Association between central systolic blood pressure, white matter lesions in cerebral MRI and carotid atherosclerosis. *Hypertens Res*: epub ahead of print Jul 31
- Simon A, Gariépy J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J (2002) Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 20: 159-169
- Slawek J, Wieczorek D, Derejko M, Dubaniewicz M, Brockhuis B, Sitek E, Wilczewska L, Roszmann A, Lass P (2008): The influence of vascular factors and white matter hyperintensities on the degree of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol.* 42 : 505-512
- Smith CD, Snowdon DA, Wang H, Merkesbery WR (2000) White matter volumes and periventricular white matter hyperintensities in aging and dementia. *Neurology* 54: 838-942
- Soderlund J, Nyberg L, Adolfsson R, Nilsson LG, Launer LJ (2003) High prevalence of white matter hyperintensities in normal aging: relation to blood pressure and cognition. *Cortex* 39: 1093- 1105
- Sohn YH, Kim JS (1998) The influence of white matter hyperintensities on the clinical features of Parkinson's disease. *Yonsei Med J* 39: 50-55
- Solderlund H, Nilsson LG, Berger K, Bretleler MM, Dufouil C, Fuherer R, Giampaoli S, Hofman A, Pajak A, De Ridder M, Sans S, Schmidt R, Lauern LJ (2006) Cerebral changes on MRI and cognitive function : The CASCADE study. *Neurobiol aging* 27 : 16-23
- Soumare A, Elbaz A, Zhu Y, Maillard P, Crivello F, Tavanier B, Dufouil C, Mazoyer B, Tzourio C (2009) White matter lesions volume and motor performances in the elderly. *Ann Neurol* 65: 706-715
- Steven A, Leaper SA, Alison D, Murray AD, Lemmon HA, Staff RT, Deary IJ, Crawford JR, Whalley LJ (2001) Neuropsychologic correlates of brain white matter lesions depicted on MR images: 1921 Aberdeen Birth cohort. *Radiology* 221: 51-55
- Supprian T, Kessler H, Retz W, Rösler M, Grunwald I, Reith W, Falkai P (2003) Marklagerveränderungen bei neurodegenerativen und vaskulären Demenzerkrankungen. *Radiologe* 43: 543-551

- Tribl F, Gerlach M, Marcus K, Asan E, Tatschner T, Arzberger T, Meyer HE, Bringmann G, Riederer P (2005) 'Subcellular proteomics' of Neuromelanin granules isolated from the human brain. *Molecular & Cellular Proteomics*, 4 (7): 945-957
- Tribl F, Riederer P, Double KL, Gerlach M (2006) Neuromelanin, ein Pigment mit unbekannter Funktion. *Neuroforum* 2/06:190-196
- Van Dijk EJ, Breteler MMB, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M, Pajak A, Sans S, de Ridder M, Dufouil C, Fuhrer R, Giampaoli S. Lauern LJ, Hofman A for the CASCADE Consortium (2004) The association between blood pressure, hypertension and cerebral white matter lesions. *Hypertension* 44: 625-630
- Victoroff J, Mack WJ, Grafton ST, Schreiber SS, Chui HC (1994) A method to improve interrater reliability of visual inspection of brain MRI scans in dementia. *Neurology* 44:2267-2276
- Von Zerssen D, Koeller DM, Rey ER (1976) Die Befindlichkeitsskala, Weinheim Beltz
- Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, Wallin A, Ader H, Leys D, Pantoni L, Pasquier F, Erkinjuntti T, Scheltens P (2001) An new rating scale for age- related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 32: 1318
- Wahlund LO, Basun H, Almkvist O, Andersson- Lundman g, Julin P, Säaf J (1994) White matter hyperintensities in dementia: does it matter? *Magn Reson Imaging* 12:387-394
- Whitman GT, Tang Y, Lin A, Baloh RW (2001) A prospective study of cerebral white matter abnormalities in older people with gait dysfunction. *Neurology* 57: 990-994
- Wu CC, Mungas D, Petkov CI, Eberling JL, Zrelak PA, Buonocore MH, Brunberg JA, Haan MN, Jagust WJ (2002) Brain structure and cognition in a community sample of elderly Latinos. *Neurology* 59: 383-391
- Xiaohua C, Wei W, Kaarin JA, Perminder SS (2009) Prevalence, incidence and risk factors of lacunar infarcts in a community sample. *Neurology* 73: 266-272
- Yagüez L, Canavan AG, Lange HW Hömberg V (1999), Motor learning by imagery is differentially in Parkinson's and Huntington's diseases. *Behav Brain Res* 102: 115-127

- Yao H, Takashima Y, Mori T, Uchino A, Hashimoto M, Yuzuriha T, Miwa Y, Sasaguri T (2008) Hypertension and white matter lesions are independently associated with apathetic behavior in healthy elderly subjects. The Sefuri brain MRI study. *Hypertens Res* 32: 586-590

12. Danksagung und Widmung

Ich danke PD Fr. Dr. Iris Reuter, meinem Ehemann und meiner Familie. Die Arbeit ist in Gedanken an meine Mutter gewidmet.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**

14. Ehrenwörtliche Erklärung

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre: „Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Astrid Schoene-Adibo