

Aus der  
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative  
Erkrankungen

**Assoziation des vestibulo-okulären Reflexes und  
dessen Suppression mit Sturzrisiko bei älteren  
Personen und neurodegenerativ erkrankten Personen**

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

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

**vorgelegt von  
Meyer, Miriam, geb. Lubberger  
2020**



Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Maetzler

2. Berichterstatter: Professorin Dr. D. Besch

Tag der Disputation: 16.12.2019

*Meinen Eltern gewidmet*



## INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Risikofaktoren für Stürze.....	2
1.2	Der vestibulo-okuläre Reflex.....	5
1.2.1	Anatomie.....	5
1.2.2	Funktion.....	7
1.3	Suppression des vestibulo-okulären Reflexes.....	9
1.3.1	Funktion bei langsamer koordinierter Augen- und Kopfbewegung.....	9
1.3.2	VOR und VOR-Suppression im Alter und bei neurodegenerativen Erkrankungen.....	10
1.3.3	VOR-Suppression in Relation zu Gleichgewicht und Stürzen.....	12
1.4	Idiopathisches Parkinson-Syndrom.....	13
1.4.1	Epidemiologie.....	13
1.4.2	Pathophysiologie.....	13
1.4.3	Klinische Zeichen.....	14
1.4.4	Gang- und Gleichgewichtsveränderungen.....	15
1.5	Progressive supranukleäre Blickparese.....	16
1.5.1	Epidemiologie.....	16
1.5.2	Pathophysiologie.....	16
1.5.3	Klinische Zeichen.....	17
1.5.4	Gang- und Gleichgewichtsveränderungen.....	17
1.6	Hinführung und Hypothesen.....	18
2	MATERIAL UND METHODEN.....	19
2.1	Studienaufbau.....	19
2.2	Studienpopulation.....	19
2.2.1	Gruppen.....	19
2.2.2	Einschlusskriterien.....	21
2.2.3	Ausschlusskriterien.....	21
2.3	Anamnese und klinische Untersuchungsmethoden.....	22
2.3.1	Demografische Daten und Anamnese.....	22
2.3.2	Multifaktorielles geriatrisches Assessment.....	22
2.3.3	Krankheitsspezifisches Assessment.....	25
2.4	Experimentelles Setup.....	26

2.4.1	Labor.....	26
2.4.2	Eyetracking.....	26
2.4.3	Visuelle Stimulation.....	27
2.5	Versuchsablauf.....	28
2.5.1	Kopfpulstest.....	29
2.5.2	Langsame koordinierte Augen- und Kopfbewegung.....	29
2.6	Prospektives Sturzassessment.....	30
2.7	Datenauswertung und statistische Analyse.....	30
2.7.1	Klinische und demografische Daten.....	30
2.7.2	Experimentelle Daten.....	30
2.7.3	Prospektives Sturzmonitoring.....	35
2.7.4	Statistische Methoden.....	35
3	ERGEBNISSE.....	37
3.1	Klinische Untersuchungen.....	37
3.2	Kopfpulstest (VOR).....	39
3.3	Langsame koordinierte Augen- und Kopfbewegung (VOR-Suppressionsfähigkeit).....	41
3.3.1	Analyse der Kopfbewegungen.....	41
3.3.2	Analyse des Position Gains.....	42
3.3.3	Analyse des <i>lag corrected VOR-suppression score</i> (LVS).....	45
3.3.4	Analyse der Sakkadenfrequenz.....	48
3.4	Prospektives Sturzmonitoring.....	50
3.5	Korrelationen.....	51
3.5.1	Korrelation der VOR-Suppressionsfähigkeit mit klinischen Merkmalen.....	51
3.5.2	Korrelation der VOR-Suppressionsfähigkeit mit Sturzanzahl.....	54
4	DISKUSSION.....	57
4.1	Klinische Daten.....	57
4.1.1	Alter.....	57
4.1.2	Erkrankungsdauer und -alter.....	57
4.1.3	Motorische Merkmale.....	58
4.1.4	Nicht-motorische Merkmale.....	59
4.1.5	Retrospektive Stürze.....	59
4.2	VOR.....	60

4.2.1	VOR im Gruppenvergleich.....	60
4.2.2	VOR bei Älteren.....	61
4.2.3	VOR bei PD.....	62
4.2.4	VOR bei PSP.....	62
4.3	VOR-Suppression.....	63
4.3.1	VOR-Suppression allgemein.....	64
4.3.2	VOR-Suppression bei Älteren.....	65
4.3.3	VOR-Suppression bei PD.....	66
4.3.4	VOR-Suppression bei PSP.....	69
4.3.5	Horizontale und vertikale VOR-Suppression.....	70
4.4	Korrelationen.....	73
4.4.1	Einfluss klinischer Parameter auf die VOR-Suppressionsfähigkeit.....	73
4.4.2	Einfluss der VOR-Suppressionsfähigkeit auf prospektive Sturzhäufigkeit.....	74
4.5	Besonderheiten und Limitationen der Studie.....	77
4.6	Ausblick.....	78
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	79
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	81
7	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	88
8	DANKSAGUNG.....	90

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

dpt	Dioptrie
EHC	elderly healthy controls, alte Kontrollgruppe
FES	Falls Efficacy Scale
INC	Nucleus interstitialis Cajal
KIT	Kopf-Impuls-Test
LED	light emitting diode
LVS	lag corrected VOR-Suppression score
MOCA	Montreal Cognitive Assessment Test
NPH	Nucleus prepositus hypoglossi
NPI	Neuropsychiatrisches Inventar
PD	Parkinson's Disease, idiopathisches Parkinson-Syndrom
PPRF	pontine paramediane Formatio reticularis
PSP	Progressive Supranukleäre Blickparese
PVP-Neuronen	position-vestibular-pause neurons
riMLF	rostraler interstitieller Kern des Fasciculus longitudinalis medialis
STN	Nucleus subthalamicus
TMT	Trail Making Test
UMSARS	Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society Sponsored-Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VOR	vestibulo-okulärer Reflex
YHC	young healthy controls, junge Kontrollgruppe

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Risikofaktoren für Stürze.....	5
Abb. 2: Labyrinth mit Vestibularorgan .....	6
Abb. 3: Versuchsperson mit Eyetracker und Helm .....	27
Abb. 4: Helm mit LED als head-fixed target.....	28
Abb. 5: Sofortauswertung des Kopf-Impuls-Tests .....	31
Abb. 6: Rohdatendarstellung des VOR-Suppressions-Experiments .....	33
Abb. 7: Schematische Darstellung für VOR-Suppression.....	35
Abb. 8: Funktion des horizontalen vestibulo-okulären Reflexes .....	40
Abb. 9: VOR-Suppressions-Experiment eines jungen Probanden .....	43
Abb. 10: VOR-Suppressions-Experiment eines PSP-Patienten .....	43
Abb. 11: Position Gain im VOR-Suppressions-Experiment .....	45
Abb. 12: VOR-Suppressionsfähigkeit nach LVS.....	46
Abb. 13: VOR-Suppressions-Experiment eines PSP-Probanden .....	47
Abb. 14: Sakkadenfrequenz bei VOR-Suppression .....	49
Abb. 15: Verhältnis von horizontaler zu vertikaler Sakkadenfrequenz während VOR-Suppression.....	50
Abb. 16: Prospektives Sturzmonitoring.....	51
Abb. 17: Synthese konjugierter horizontaler Augenbewegungen.....	71
Abb. 18: Synthese vertikaler Augenbewegungen.....	72

## TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Zeitlicher Ablauf der Studie .....	19
Tab. 2: Gruppen und Probandenanzahl .....	20
Tab. 3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme .....	22
Tab. 4: Parameter aus der Anamnese und dem multifaktoriellen geriatrischen Assessment .....	38
Tab. 5: Charakteristika der Kopfbewegung aus dem VOR- Suppressionsexperiment .....	41
Tab. 6: Korrelation der VOR-Suppressionsfähigkeit mit klinischen Merkmalen nach Spearman .....	52
Tab. 7: Korrelation zwischen VOR-Suppressionsfähigkeit und prospektiven Stürzen nach Spearman .....	54
Tab. 8: Korrelation der VOR-Suppressionsfähigkeit mit prospektiven Stürzen in 12 Monaten durch negative binominale Regressionsanalyse.....	55

# 1 Einleitung

*„Ich war gerade fertig mit dem Essen und wollte das Geschirr in die Küche tragen, d.h. Aufstehen vom Tisch und anschließend um 180° nach links drehen. Ich war mit meinen Gedanken ganz woanders und bin „aufgewacht“, als ich schon längst im Fallen war.“*

– Parkinson-Patient in einem Telefoninterview dieser Studie

Besonders für ältere Menschen sind Stürze traumatische und folgenschwere Ereignisse. Oftmals kommt es dabei nicht nur zu Verletzungen, die je nach Ausmaß vielleicht sogar im Rahmen eines stationären Aufenthalts versorgt werden müssen, sondern auch zu psychosozialen Folgen, die verbunden mit Immobilität und Sturzangst die Lebensqualität und Selbständigkeit der Betroffenen erheblich einschränken [1]. In einer alternden Gesellschaft wie der unseren wird dies in Zukunft mehr und mehr zum Problem werden und das Gesundheitssystem vor eine große Herausforderung stellen [2].

Auch Personen mit bestimmten neurodegenerativen Erkrankungen haben ein deutlich erhöhtes Sturzrisiko. Dazu gehören z.B. das idiopathische Parkinson-Syndrom (PD, Parkinson's disease) und Progressive Supranukleäre Parese (PSP), ein atypisches Parkinson-Syndrom. Im Verlauf dieser Erkrankungen kommt es durch Absterben von Nervenzellen zur Schädigung von Bereichen des Gehirns, die für die Koordination und das Gleichgewicht essentiell sind, wodurch die Betroffenen häufiger stürzen [3].

Über die Epidemiologie, die Risikofaktoren und mögliche Auslöser von Stürzen gibt es bereits zahlreiche Arbeiten. Vor allem in den letzten 10 Jahren sind Stürze mehr und mehr Gegenstand aktueller Forschung geworden. Auch verbesserte Messtechniken und Methoden haben zu einem detaillierteren Blick auf Sturzereignisse geführt. Dennoch bleibt bislang vieles noch ungeklärt, z.B. wie es zu einem Sturz kommt, welche Mechanismen daran beteiligt sind und welche Rolle das Altern und neurodegenerative

Prozesse spielen. Auf physiologischer Ebene bedeutet dies, dass noch mehr Erkenntnisse über das Gleichgewicht, seine Regulation und die beteiligten Systeme erforderlich sind. Und letztendlich ist für den klinischen Alltag von großem Interesse, das individuelle Sturzrisiko abschätzen zu können und zu beurteilen, ob Defizite in relevanten Bereichen kompensiert oder trainiert werden können.

Ziel dieser Studie ist die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Augen-Kopf-Koordination, vermittelt durch den vestibulo-okulären Reflex (VOR) und dessen Suppressionsfähigkeit und prospektiven Stürzen, sowohl bei gesunden Menschen als auch bei Probanden mit neurodegenerativen Erkrankungen.

### 1.1 Risikofaktoren für Stürze

Bei der klinischen und wissenschaftlichen Betrachtung von Stürzen rücken Risikofaktoren für Stürze unweigerlich ins Zentrum der Aufmerksamkeit. Denn Risikofaktoren, die anhand messbarer Parameter eine Aussage über das Risiko eines zukünftigen Sturzes erlauben, ermöglichen die Identifikation sturzgefährdeter Personen. Gleichzeitig bieten diese Risikofaktoren die entscheidenden Ansatzpunkte für Strategien zur Sturzprävention.

Neben extrinsischen Sturzrisikofaktoren, die von der Umgebung ausgehen, wie beispielsweise Hindernisse im häuslichen Umfeld in Form von Teppichen, Schwellen oder Gegenständen am Boden sowie unebener oder rutschiger Untergrund im Freien, gibt es noch zahlreiche intrinsische Sturzrisikofaktoren, also solche, die von einer Person selbst ausgehen.

Die Forschung der letzten Jahre hat bereits einige solcher intrinsischen Sturzrisikofaktoren herausgearbeitet (vgl. Abb. 1).

Ein wichtiger Risikofaktor ist ein vorhergegangener Sturz. Es konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass ein Sturz in der persönlichen Vorgeschichte hochgradig mit zukünftigen Stürzen korreliert und damit als unabhängiger Sturzrisikofaktor betrachtet werden kann [4, 5, 6].

Damit vergesellschaftet ist ein weiterer Risikofaktor, die Sturzangst. In der Studie von Friedmann et al. [6], die den zeitlichen Zusammenhang von Stürzen und Sturzangst untersuchte, konnte herausgearbeitet werden, dass sich diese beiden Faktoren zwar gegenseitig bedingen, die Sturzangst allerdings auch ein unabhängiger Risikofaktor für zukünftige Stürze ist.

Auch Psyche und Kognition spielen eine bedeutende Rolle für das Sturzrisiko. Kognitive Einschränkungen (*mild cognitive impairment*) sind mit einer höheren Sturzrate assoziiert [4, 7, 8]. Im Bereich psychischer Faktoren ist es vor allem Depression, die ein erhöhtes Sturzrisiko bedingt. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ältere Menschen, die eine depressive Symptomatik aufweisen, häufiger stürzen als Personen ohne Depression [9, 10, 11].

Die allgemeine körperliche Aktivität von Personen trägt ebenfalls zum Risiko für Stürze bei. Bei älteren Menschen, die körperlich wenig aktiv sind oder gar ihre Aktivitäten bewusst einschränken, kommt es zu einer progredienten Abnahme der Funktionalität und als Folge davon zu erhöhter Sturzgefahr [6]. Schwenk et al. konnten darüber hinaus zeigen, dass gerade physisch wenig aktive Personen signifikant häufiger stürzen. Sie weisen ein von Unterbrechungen gekennzeichnetes Bewegungsmuster auf, in welchem beispielsweise die Dauer der durchschnittlichen Gehstrecken deutlich kürzer ist, sodass auch dieser Aktivitätsparameter als Sturzrisikofaktor betrachtet werden kann [12].

Viele Arbeiten befassen sich mit Veränderungen des Ganges und des Gleichgewichts im Alter, die ebenfalls zum Sturzrisiko beitragen. So konnten beispielsweise van Schooten et al. zeigen, dass eine verlangsamte Gehgeschwindigkeit und eine niedrigere Schrittfrequenz mit kürzeren Schritten signifikant mit einem erhöhten Sturzrisiko assoziiert sind [13]. Ebenso zeigten Hausdorff et al., dass auch eine erhöhte Gangvariabilität, die u.a. durch Variabilität der Schrittdauer ausgedrückt wird, mit erhöhtem Sturzrisiko einhergeht [14]. In Bezug auf das Gleichgewicht ergaben Studien, dass erhöhte posturale Instabilität ebenfalls mit häufigeren Stürzen assoziiert sind. Muir et al. konnten dies anhand von sensorbasierter Posturografie zeigen [15], Allali et al. anhand der klinischen Untersuchung nach der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [16].

Weiterhin besteht ein erhöhtes Sturzrisiko bei orthostatischer Hypotension sowie bei Einnahme von zentralnervös wirkenden Medikamenten, wie beispielsweise Antidepressiva und Antipsychotika [8].

Aber auch das Sehen trägt einen entscheidenden Teil zum Sturzrisiko bei, denn erst die visuelle Wahrnehmung der Umwelt ermöglicht es, auf äußere Umstände zu reagieren und koordinierte Bewegungen zu generieren. Hierbei wurde in der Forschung der letzten Jahre vor allem der Stellenwert der Tiefenwahrnehmung und der Kontrastsensitivität als Sturzrisikofaktor herausgearbeitet [8, 17]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Einschränkungen des Gesichtsfeldes ein Risikofaktor für Stürze sind [18].

Umso erstaunlicher ist es, dass die Augenreflexe, die als Voraussetzung und Schutzmechanismus für schnelle Reaktionen auf Perturbationen notwendig sind, bis dato wenig hinsichtlich der Assoziation zum Sturzrisiko untersucht wurden. Erkenntnisse in Bezug auf den Zusammenhang der Augenreflexe und der Koordination konnten DiFabio et al. erzielen, in dem 18 ältere Probanden mit Sturzrisiko mit 18 älteren Probanden ohne Sturzrisiko verglichen wurden [19]. Hierbei zeigte sich, dass die Probanden mit Sturzrisiko beim Transfer vom Sitzen zum Stehen den VOR nicht ausreichend supprimieren konnten. An einer anderen Studienpopulation von 38 älteren Frauen fanden DiFabio et al. heraus, dass die Probandinnen, die den horizontalen VOR nicht ausreichend supprimieren konnten, in ihrer Vorgeschichte signifikant häufiger Sturzereignisse erlebt hatten, als die Probandinnen, die eine adäquate Suppression des VOR aufwiesen [20].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Stürzen komplexe und multifaktorielle Ursachen zu Grunde liegen. Ebenso vielfältig wie anspruchsvoll gestaltet sich die diesbezügliche Forschung.

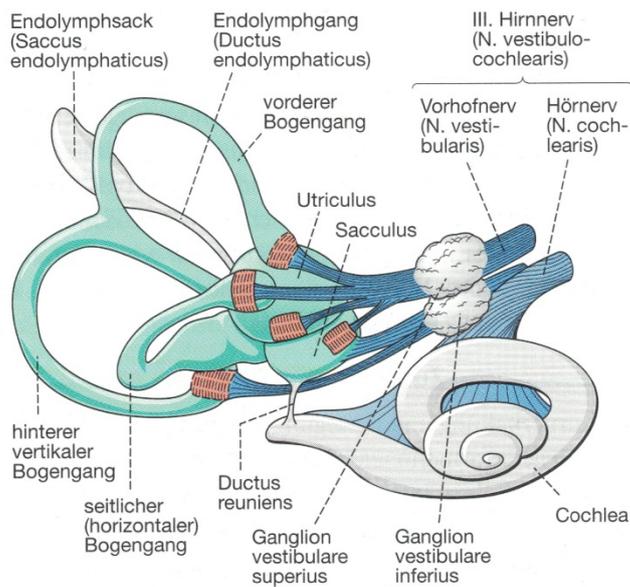


**Abb. 1: Risikofaktoren für Stürze**

## 1.2 Der vestibulo-okuläre Reflex

### 1.2.1 Anatomie

Die Gleichgewichtsregulation ist ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Systeme mit dem Ziel, einen aufrechten Stand und Gang zu ermöglichen. Hierfür müssen kontinuierlich Informationen über die Körperposition und die Körperbewegung (Lokomotion) verarbeitet werden [21] (S.77). Die Gleichgewichtswahrnehmung geschieht dabei im Vestibularorgan im Innenohr, das eingebettet im knöchernen Labyrinth des Felsenbeins liegt (s. Abb. 2). Es setzt sich zusammen aus den drei Bogengängen, die in den drei Ebenen des Raumes nahezu senkrecht zueinander angeordnet sind und aus der gemeinsamen Basis der Bogengänge, die von zwei blasenartigen häutigen Aufweitungen Sacculus und Utriculus gebildet wird [22] (S.141f).



**Abb. 2: Labyrinth mit Vestibularorgan**

Abb. aus [22], S. 142

Dieses schlauchartige System innerhalb der knöchernen Strukturen ist mit Endolymphflüssigkeit gefüllt, die aufgrund ihrer Fließeigenschaften und ihrer Trägheit einen entscheidenden Teil der Gleichgewichtswahrnehmung ausmacht. Grundlage der Reizaufnahme sind die stereozilientragenden Haarsinneszellen, die sowohl in Aufweitungen der Bogengänge, den sogenannten Ampullen, als auch in Sacculus und Utriculus vorhanden sind [22] (S.141f). In den Bogengangsorganen ragen die Stereozilien in eine gallertartige Masse, die sogenannte Cupula hinein. Durch Drehbewegungen des Kopfes geraten Endolymph und Cupula in Bewegung, was jedoch aufgrund ihrer Trägheit im Verhältnis zur knöchernen Umgebung verzögert geschieht und sich somit die Cupula gegenüber dieser verschiebt [22] (S.142f). Dadurch werden die Stereozilien ausgelenkt, was zu einer Änderung des Membranpotenzials in der Haarzelle führt, wodurch ein neuronales Signal generiert wird. Aufgrund der Anordnung der Bogengänge und der daraus resultierenden Richtung der Endolymphströmung findet hier vor allem die sensible Wahrnehmung von Winkelbeschleunigungen des Kopfes um die drei Raumachsen statt [22] (S.143f). In Sacculus und Utriculus sind die Haarsinneszellen in Feldern, den sog. Maculae flächig angeordnet. Darauf aufgelagert befindet sich eine gallertartige Struktur, in die calcithaltige Kristalle eingebettet sind, die sogenannte Otolithenmembran. Die

Stereozilien ragen in diese hinein und werden analog zu denen der Bogengangorgane bei Verschiebungen der Otolithenmembran gegenüber der knöchernen Umgebung ausgelenkt, was den adäquaten Reiz für ein Aktionspotenzial darstellt. Die Anordnung von Sacculus und Utriculus und ihrer Haarzellenfelder sorgen hier für eine spezifische Wahrnehmung der statischen Kopfposition sowie von dynamischen Linear- und Translationsbeschleunigungen [22] (S.143f).

Über Synapsen werden die Aktionspotenziale der Haarsinneszellen an die primären Neuronen weitergeleitet, deren Axone den vestibulären Anteil des N. vestibulocochlearis bilden [22] (S.142). Der Verlauf dieser Fasern führt zunächst in die vier ipsilateralen Vestibulariskerne in der Medulla oblongata, von wo aus multiple Verschaltungen in weitere Kerngebiete stattfinden [21] (S.136). Dies sind zum größten Teil die Hirnnervenkerne von N. oculomotorius, N. trochlearis und N. abducens, die die Augenmuskulatur innervieren sowie das Kleinhirn. Weiterhin führen Fasertrakte über den Tractus vestibulospinalis ins Rückenmark, wo Signale auf Motoneurone der Skelettmuskulatur umgeschaltet werden. Ebenso bestehen zahlreiche Faserverbindungen sowohl zwischen den einzelnen ipsilateralen Vestibulariskernen als auch zu den kontralateralen. Darüber hinaus projizieren die vestibulären Neurone auch mittels aufsteigender Bahnen über den Thalamus zum Kortex.

Die Ncll. vestibulares selbst erhalten wiederum zahlreiche zuführende Bahnen, nicht nur aus den Bogengang- und Maculaorganen, sondern auch visuelle, sensomotorische und cerebelläre Afferenzen. Dies macht sie zu einer wichtigen integrativen Schaltstation verschiedener Sinnesmodalitäten [22] (S.145).

### 1.2.2 Funktion

Der vestibulo-okuläre Reflex (VOR) ist ein Hirnstammreflex, der die Kopf- und Augenbewegungen koordiniert. Um beispielsweise beim Gehen ein stabiles Bild unserer Umgebung auf der Netzhaut zu erhalten, müssen die Augenbewegungen an die des Körpers und des Kopfes angepasst werden [23] (S.9). Diese Funktion erfüllt der VOR, in dem er die im Vestibularorgan aufgenommenen Informationen über Position und Bewegung des Körpers koordiniert und daraufhin sinnvolle Augenbewegungen

initiiert [21] (S.136). Erreicht wird dies durch antagonistische Bewegungen des Kopfes und der Augen.

Wenn die horizontalen Bogengänge beider Seiten kontinuierlich Aktionspotenziale senden, so wird dieses symmetrische Signal als Ruhezustand ohne Bewegung interpretiert [23] (S.18). Wird der Kopf nun beispielsweise nach rechts gedreht, so kommt es in den Haarsinneszellen des rechten horizontalen Bogengangs zur Depolarisation und somit zu vermehrten Aktionspotenzialen, während dieselbe Bewegung im linken horizontalen Bogengang zu einer Hyperpolarisation der Haarzellen führt, die eine Verringerung der Impulsfrequenz zur Folge hat [22] (S.145). Aus der resultierenden Seitendifferenz der Impulse wird so die Rotation des Kopfes ermittelt. Dadurch, dass die Bogengänge beider Seiten, die in derselben Raumebene liegen, synergistisch arbeiten und somit funktionelle Einheiten bilden, wird gerade für kleine Stimuli eine hohe Sensitivität erreicht [22] (S.145). In den Vestibulariskernen erfolgt daraufhin die unmittelbare Umschaltung dieses Signals auf die Neuronen der Augenmuskelkerne, sodass wiederum seitenspezifisch eine Aktivierung bzw. Inhibition der Augenmuskeln ausgelöst wird. Eine entscheidende Rolle spielen hierbei die sogenannten PVP-Neuronen (*position-vestibular-pause neurons*) [24]. Bei einer Kopfdrehung nach rechts wird folglich eine Bewegung der Augen nach links initiiert und die Augen können auf dem Blickziel fixiert bleiben.

Die Koordination zwischen dem Vestibularorgan, den Augenbewegungen und der Reaktion des Bewegungsapparats geschieht sehr schnell. Das neuroanatomische Korrelat hierfür sind die Bahnen aus den Kerngebieten des N. vestibularis, die im Tractus vestibulospinalis direkt ins Rückenmark, ins Kleinhirn und in die Augenmuskelkerne ziehen, ohne vorher im Großhirn umgeschaltet zu werden [21] (S. 136). Zudem ist der Reflexbogen des VOR aus lediglich drei Neuronen aufgebaut, was ebenfalls zu der hohen Übertragungsgeschwindigkeit beiträgt [24]. So beträgt die Latenz von einer Kopfdrehung bis zur vestibulär getriggerten kompensatorischen Augenbewegung nur 15 ms, während visuell induzierte Augenbewegungen mit Latenzen bis zu 70 ms ausgelöst werden [25] (S. 8). In Bezug auf die Stand- und Gangmotorik spricht man von vestibulospinalen Reflexen, in die außer den

Informationen aus Bogengängen und Maculaorganen noch sensorische Afferenzen der Körperposition integriert werden.

Somit ist der VOR auch für die Sturzforschung von großem Interesse, da eine Affektion des VOR ein erhöhtes Sturzrisiko zur Folge haben könnte.

### 1.3 Suppression des vestibulo-okulären Reflexes

Von ebenso großer Bedeutung ist die Unterdrückung des VOR, da im alltäglichen Leben der Blick oft schnell von einem Objekt abgewendet und einem neuen Objekt zugewendet werden muss. Gleiches gilt für Situationen, in denen wir ein sich bewegendes Objekt mit dem Blick verfolgen wollen. Hierfür stehen zwei Mechanismen zur Verfügung: schnelle, ruckartige Sakkaden, also Augenbewegungen, die das Objekt von Interesse auf der Fovea einstellen, sowie langsame Blickfolgebewegungen (*smooth pursuit*). Um dies zu erreichen, muss der VOR unterdrückt werden, sodass sich Augen und Kopf agonistisch in dieselbe Richtung bewegen [26]. Die Kopfbewegung kann hierbei als Vergrößerung der Reichweite der Augen betrachtet werden [27].

#### 1.3.1 Funktion bei langsamer koordinierter Augen- und Kopfbewegung

Zu den Aufgaben des visuellen Systems zählt auch, sich bewegende Objekte mit dem Blick zu verfolgen, beispielsweise ein fahrendes Auto oder eine vorbeigehende Person. Um solche beweglichen Objekte scharf zu sehen, müssen sie auf der Fovea eingestellt bleiben, da sie anderenfalls als verschwommen und unscharf wahrgenommen werden würden. Dies erfordert eine kontinuierliche Augenbewegung (*smooth pursuit*), die an die Geschwindigkeit des Objektes angepasst ist [25] (S. 188).

Ähnlich gestaltet sich die Situation, wenn wir selbst uns durch die Umwelt bewegen. Dabei gleitet das Bild der Umwelt über die Retina (*optic flow*), was zu einer verschwommenen Wahrnehmung führen würde. Dieser Effekt kann reduziert werden, in dem die Fovea durch glatte Blickfolgebewegungen auf bestimmten Objekten gerichtet bleibt [25] (S. 188).

Wird über die Retina ein sich bewegendes Objekt wahrgenommen, so wird die visuelle Information an verschiedene kortikale Areale weitergeleitet, unter anderem an den

posterioren Bereich des Gyrus angularis, der als vestibulärer Kortex bezeichnet werden kann [21] (S. 55). Hier werden die Elemente der Bewegung Geschwindigkeit, Beschleunigung und Position verarbeitet [25] (S. 205). In diesen Prozess werden auch Informationen der aktuellen Augenbewegungen integriert, sowie die Richtung und Geschwindigkeit der Bewegung des Objekts codiert. Diese Signale werden auf pontine Kerne projiziert, von wo aus eine Weiterleitung ins Cerebellum, insbesondere in Flocculus und Vermis geschieht. Dort werden schließlich aus den visuellen und okulomotorischen Inputs die Signale für die glatte Blickfolgebewegung generiert, die zum einen den Beginn und zum anderen die Aufrechterhaltung der Blickfolgebewegung beinhalten. Dies zeigt sich beispielsweise an Purkinje-Zellen im ventralen Paraflocculus, deren Entladungsfrequenz proportional zur Augengeschwindigkeit ist [28].

Für diese Vorgänge müssen die vestibulären Impulse unterdrückt werden, die über den VOR permanent der Kopfbewegung entgegengesetzte Augenbewegungen induzieren würden. Hierbei ist vor allem das Vestibulocerebellum von entscheidender Bedeutung, da dort die Signale aus dem Vestibularorgan integriert werden. Auf zellulärer Ebene bedeutet das, dass in den Ncll. vestibulares die PVP-Neuronen vom Typ I inhibiert werden müssen, die vor allem der Blickstabilisierung dienen [29]. Für langsame Blickwendungen wird dafür die Sensitivität dieser Neuronen für Kopfbewegungen abgeschwächt, sodass sich ihre Entladungsfrequenz reduziert [29].

### 1.3.2 VOR und VOR-Suppression im Alter und bei neurodegenerativen Erkrankungen

Da die visuellen und vestibulären Funktionen wie beschrieben aus sehr komplexen Systemen bestehen, sind sie entsprechend vulnerabel gegenüber Degeneration, wie auch gegenüber Alterungsprozessen.

In Bezug auf den VOR konnte beispielsweise gezeigt werden, dass ältere Menschen niedrigere Gain-Werte erreichen als junge Vergleichsgruppen. Diesen Effekt konnten Baloh et al. an 57 gesunden Probanden im Alter über 75 Jahren feststellen [30]. Am deutlichsten war dieser bei hohen Geschwindigkeiten der Kopfbewegung zu erkennen. An einer anderen Population konnten Baloh et al. des Weiteren feststellen, dass die Abnahme des Gain-Wertes bei Personen über 75 Jahren von der Amplitude der

Kopfbewegung abhängig ist [31]. Hierbei zeigte sich darüber hinaus, dass die älteren Menschen weniger dazu in der Lage waren, den VOR durch visuelle Stimulation zu verbessern, als junge Probanden. Eine weitere detaillierte Untersuchung von Tian et al. erbrachte einen Einblick in den zeitlichen Ablauf des VOR bei 12 älteren Probanden [32]. Diese zeigten vor allem in der initialen Phase des VOR, d.h. in den ersten 35 bis 45 ms nach Beginn einer Kopffrotation einen signifikant niedrigeren Gain-Wert als 11 junge Probanden.

Auch bei glatten Blickfolgebewegungen lassen sich Veränderungen im Alter feststellen: bei Initiation einer solchen Bewegung ist die Beschleunigung geringer als bei jungen Probanden, die Latenz bis zum Beginn der Augenbewegung bleibt jedoch gleich [33]. Auch die Aufrechterhaltung (*steady state*) der glatten Blickfolgebewegung nimmt im Alter ab, was an einem reduzierten Gain zu erkennen ist [25] (S. 201). Dies spiegelt wider, dass die Fähigkeit der VOR-Suppression im Alter nachlässt.

Auch bestimmte neurodegenerative Erkrankungen können die VOR-Funktion und Suppression beeinträchtigen. So wurden beispielsweise bei PD-Patienten Veränderungen der Okulomotorik beschrieben. Dies waren unter anderem hypometrische und verlangsamte Sakkaden [34], aber auch Verlangsamung [35] und reduzierter Gain [36] bei glatten Blickfolgebewegungen, was eine gestörte VOR-Suppression bedeutet [36]. Der VOR selbst hingegen wurde als intakt beobachtet [34]. Weiterhin ist die PSP zu nennen, die zu den atypischen Parkinson-Syndromen gezählt wird. Bei dieser Erkrankung treten frühzeitig im Krankheitsverlauf Störungen der Okulomotorik sowie der Gleichgewichtsregulation auf, was zu erhöhtem Sturzrisiko führt. Für PSP-Patienten wurde beschrieben, dass der VOR im Krankheitsverlauf zwar relativ stabil bleibt, die Suppression jedoch abnimmt und dazu führt, dass Blickwendungen nicht mehr oder nur unzureichend ausgeführt werden können [37]. Weitere Studien an PSP-Patienten zeigten zudem eine Assoziation von reduzierter VOR-Suppression mit Aufmerksamkeit und räumlicher Wahrnehmung [38]. In diesem Zusammenhang kann die VOR-Suppression als neuronale Vorbereitung für die Initiation einer Blickwendung betrachtet werden [38].

### 1.3.3 VOR-Suppression in Relation zu Gleichgewicht und Stürzen

Der enge Zusammenhang von Augenbewegungen und der Gleichgewichtsregulation ist essentiell und wurde schon mehrfach charakterisiert. Beispielsweise untersuchten Glasauer et al. die Balance bei aufrechter Haltung unter verschiedenen Bedingungen [39]. In ihrer Studie verbesserte sich die Balance der Probanden durch visuelle Stimulation, sowohl durch Fixation eines Blickziels als auch durch langsame Augenbewegungen. Dies legt wiederum einen hohen Stellenwert der Augenbewegungen für die Körperkontrolle nahe.

Die entscheidende Rolle, die die Augenreflexe für die Koordination spielen, wurde von Hollands und Marple-Horvat näher charakterisiert [40]. Sie fanden einen unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Beginn einer Sakkade und der Initiation eines Schrittes auf ein Ziel hin. Hieran lässt sich die vorangehende visuelle Kontrolle vor einem Schritt feststellen. Dieser zeitliche Zusammenhang ließ sich sogar in völliger Dunkelheit beobachten, was zeigt, wie eng die Zentren für Okulomotorik und Lokomotion interagieren, um präzise Bewegungen zu koordinieren. Passend dazu konnten Young et al. zeigen, dass 8 ältere Probanden mit hohem Sturzrisiko verlängerte Sakkaden-Latenzen aufwiesen und daher Schritte nicht so präzise ausführen konnten, wie 8 entsprechende Probanden mit niedrigem Sturzrisiko, deren Sakkaden-Latenzen nur wenig verlängert waren [41].

Für die Sturzforschung ist vor allem interessant, in welchem Maße ein reduzierter VOR und eine reduzierte VOR-Suppression zum erhöhten Sturzrisiko im Alter beitragen könnten oder ob sie sich sogar als Prädiktor des individuellen Sturzrisikos eignen.

In einer Langzeitstudie, bei der 53 gesunde ältere Menschen über einen Zeitraum von neun Jahren untersucht wurden, konnte eine abnehmende Leistung von mehreren Parametern der Augenbewegungen, unter anderem des VOR beobachtet werden [42]. Diese Abnahme korrelierte in hohem Maße mit der Verschlechterung im *Tinetti Balance Test*.

Di Fabio et al. konnten weiterhin in einer Studie mit 18 älteren Personen zeigen, dass Probanden mit hohem Sturzrisiko den VOR während einer motorischen Aufgabe nicht

ausreichend unterdrücken konnten [19]. Die Probanden mit niedrigem Sturzrisiko erreichten hingegen eine adäquate VOR-Suppression. In einer weiteren Studie an einer anderen Population von 38 älteren Frauen untersuchten DiFabio et al. die Korrelation von VOR-Suppression und Stürzen, in dem die Augenbewegungen der Probandinnen während einem unerwarteten Schubs von hinten gemessen wurden [20]. Dabei wiesen genau jene Probandinnen eine mangelnde VOR-Suppression auf, die im vergangenen Jahr gestürzt waren.

## 1.4 Idiopathisches Parkinson-Syndrom

### 1.4.1 Epidemiologie

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (PD, Parkinson's disease) zählt mit einer Prävalenz von 315 pro 100.000 Personen weltweit zu den häufigsten neurologischen Bewegungsstörungen [43]. Dabei steigt die Prävalenz mit zunehmendem Alter an – in der Altersgruppe der über 80jährigen sind 1.903 von 100.000 Personen davon betroffen [43]. Die Ursachen dieser Erkrankung sind bisher weitgehend ungeklärt, diskutiert werden gegenwärtig vor allem genetische Faktoren sowie Umweltfaktoren.

### 1.4.2 Pathophysiologie

PD ist im klassischen Sinne gekennzeichnet durch den Untergang von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra [44], jedoch sind auch viele andere Gehirnareale von den neurodegenerativen Prozessen der Erkrankung betroffen [45]. Pathophysiologisch finden sich intrazelluläre Ablagerungen von abnorm phosphoryliertem  $\alpha$ -Synuclein, die sogenannten Lewy-Körperchen, die für den Untergang der Neuronen verantwortlich gemacht werden [46]. Mit dem Verlust dieser Neuronen geht ein Mangel an Dopamin einher, das als Neurotransmitter eine wichtige Rolle in den Schaltkreisen der Bewegungsregulation spielt [47]. Die Bewegungsregulation erfolgt durch ein komplexes Zusammenspiel des Kortex und der Basalganglien, das aus mehreren Schleifen aufgebaut ist und die Feinabstimmung willkürlicher und unwillkürlicher Bewegungen koordiniert [23] (S. 242). Entscheidend sind hierbei vor allem das Gleichgewicht exzitatorischer und inhibitorischer Verbindungen, sowie die Transmitter, die die jeweilige Wirkung vermitteln.

### 1.4.3 Klinische Zeichen

#### *Motorische Zeichen*

Bei PD treten die motorischen Manifestationen typischerweise fokal in einer Gliedmaße auf, wenn die Dopaminkonzentration im kontralateralen Striatum unter 60-70% abfällt [47]. Klinisch zeigen sich infolge dessen Akinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität, die als die motorischen Kardinalsymptome bei PD zusammengefasst werden. In der neuen Klassifikation wird die posturale Instabilität nicht mehr aufgeführt [48], in dieser Arbeit aber aufgrund der Relevanz für das Thema noch diskutiert. Das Symptom der Akinese wird weiter differenziert in Hypokinese, was reduzierte Frequenz und Amplitude spontaner Bewegungen bedeutet, und Bradykinese, die als Verlangsamung während der Ausführung einzelner repetitiver Bewegungen definiert wird [47]. Zu Akinese zählen auch Hypomimie mit seltenem Lidschlag, Mikrografie und reduzierter Armschwung bei einem Gangbild mit reduzierter Schrittlänge und reduziertem Bodenabstand der Füße. Unter Rigor versteht man einen erhöhten Muskeltonus während des gesamten Bewegungsumfanges, der sowohl die Extensoren als auch die Flexoren betrifft. Der parkinson-typische Tremor zeichnet sich durch eine Ruheaktivität von 4-6 Hz aus und beginnt in der Regel in den distalen Extremitäten. Er kann verstärkt oder extern getriggert werden, sobald andere Gliedmaßen aktiv bewegt werden. Die posturale Instabilität kommt durch den Ausfall der Stellreflexe zustande und äußert sich dadurch, dass ein Patient bei einer Perturbation mehrere Ausgleichsschritte benötigt oder es gar nicht mehr schafft, das Gleichgewicht zu halten. Dies trägt erheblich zum Sturzrisiko bei. Je nach Ausprägungsgrad dieser Kardinalsymptome unterscheidet man klinisch drei Formen von PD: den akinetisch-rigiden Typ, den Tremordominanztyp und den Äquivalenztyp.

#### *Nicht-motorische Zeichen*

Weiterhin treten bei PD auch vegetative, kognitive und psychiatrische Symptome auf, zu denen man Hyposmie, Hypersalivation, Hyperhidrosis, Obstipation, orthostatische Hypotonie, Schlafstörungen, Bradyphrenie, exekutive Dysfunktion, Demenz, Depression, Ängstlichkeit, Apathie, Halluzinationen und Psychosen zählt. Oftmals treten die psychiatrischen Manifestationen bereits lange vor den motorischen Symptomen auf [45, 47]. Die Vielgestaltigkeit der klinischen Ausprägung und das

unterschiedliche Ansprechen der einzelnen Symptome auf L-Dopa kann als Ausdruck dafür gesehen werden, dass in den Prozess des Zelluntergangs neben dem dopaminergen System auch andere Transmittersysteme des Gehirns involviert sind [47].

#### 1.4.4 Gang- und Gleichgewichtsveränderungen

Außer den bereits erwähnten Aspekten treten bei PD noch weitere charakteristische Veränderungen des Gangbildes auf. Sie nehmen im Krankheitsverlauf zu und tragen im Wesentlichen dazu bei, dass PD-Patienten ein bis zu 9-fach erhöhtes Sturzrisiko im Vergleich zu altersgleichen Kontrollprobanden aufweisen [5]. Während Kadenz (*cadence*) und Schrittlänge (*stride length*) über ein breites Spektrum von Geschwindigkeiten linear sind, lässt sich dennoch beobachten, dass PD-Patienten ihre Gehgeschwindigkeit zwar modulieren können, jedoch ihre Schrittlänge nicht adäquat daran anpassen können [49]. Beobachtet wurde weiterhin, dass die Schrittvariabilität (*stride-to-stride variability*) bei PD-Patienten größer ist als in vergleichbaren Kontrollgruppen und sogar als ein Prädiktor für Stürze betrachtet werden kann (*loss of automaticity while walking*) [1]. Außerdem besteht eine ausgeprägte Anfälligkeit gegenüber Dual tasking-Aufgaben, da PD-Patienten offenbar weniger dazu in der Lage sind, die verschiedenen Aufgaben sinnvoll zu priorisieren [1, 49]. Mit Fortschreiten der Erkrankung kann es zu komplexeren Gangstörungen kommen. Dazu zählt das charakteristische *freezing of gait*, bei dem der Patient die Füße nicht vorwärts bewegen kann, obwohl er die Absicht hat, zu gehen, und sogenannte Festinationen, bei denen die Schritte einer Vorwärtsbewegung immer kleiner werden und sich dadurch der Körperschwerpunkt nach vorne über die gehenden Füße hinaus verlagert [49]. Auch diese beiden Phänomene tragen entscheidend zum Sturzrisiko bei. Bezeichnend ist auch, dass diese Gangstörungen bisher weder medikamentös noch mittels Tiefenhirnstimulation zufriedenstellend kontrollierbar sind [49]. Bezüglich der Latenz zwischen Krankheitsbeginn und dem Auftreten von Stürzen lässt sich feststellen, dass diese umso kürzer ist, je höher das Alter bei Krankheitsbeginn ist und je geringer die L-Dopa-Ansprechrage ist [49].

Für die Patienten sind die posturale Instabilität und das erhöhte Sturzrisiko von immenser Bedeutung. Nach einem Sturzereignis bleibt oftmals eine nicht zu unterschätzende Angst vor erneuten Stürzen zurück, die wiederum zu selbst auferlegter

Einschränkung der täglichen Aktivitäten und Immobilität führt [3]. Infolgedessen kommt es neben den gesundheitlichen Folgen wie Osteoporose und reduzierter Fitness auch zu sozialer Isolation, Verlust der Selbständigkeit und somit massiver Einschränkung der Lebensqualität [3].

Im Rahmen dieser Studie liegt besonderes Interesse daran, ob der VOR und dessen Suppression bei PD-Patienten in höherem Maße beeinträchtigt sind, als bei gleichaltrigen gesunden Personen und ob dies mit prospektiven Stürzen assoziiert ist.

## 1.5 Progressive supranukleäre Blickparese

### 1.5.1 Epidemiologie

Die Progressive supranukleäre Blickparese (PSP) ist eine neurodegenerative Erkrankung und wird den atypischen Parkinson-Syndromen zugeordnet. Als eigenständige Entität wurde sie erstmals 1964 von Steele und Richardson beschrieben [50]. Mit einer Prävalenz von 5 von 100.000 zählt sie zu den seltenen Erkrankungen [51]. Hinsichtlich der Ursachen werden verschiedene Umweltfaktoren diskutiert, einige genetische Faktoren konnten bereits identifiziert werden [51].

### 1.5.2 Pathophysiologie

Auch die PSP ist von Zelluntergang und Neuronenverlust gekennzeichnet. Zu den charakteristischen histopathologischen Kriterien zählen Ablagerungen von abnorm geformtem Tau-Protein, büschelartigen Astrozyten sowie Neurofibrillenbündel (*neurofibrillary tangles*). Diese befinden sich vor allem in Pallidum, Nucleus subthalamicus und Substantia nigra, aber auch im Striatum, den okulomotorischen Hirnnervenkernen und weiteren Arealen, inklusive des Kortex [52]. Dabei korreliert sowohl das Ausmaß als auch das Verteilungsmuster der Ablagerungen mit dem klinischen Erscheinungsbild und dem Schweregrad der Erkrankung, was zu einer deutlichen Heterogenität des Krankheitsbildes beiträgt [52]. Des Weiteren ist auch eine Störung im mitochondrialen Energiehaushalt an der Pathophysiologie der Erkrankung beteiligt [51].

### 1.5.3 Klinische Zeichen

Zum klassischen klinischen Bild der PSP zählen schwere Gang- und Gleichgewichtsstörungen, Bradykinese, frontale Demenz, supranukleäre Blicklähmungen sowie Dysarthrie und Dysphagie. Laut der Klassifikation von Höglinger et al. bilden okulomotorische Dysfunktion, posturale Instabilität, Akinesie und kognitive Dysfunktion die Kernkriterien der PSP [53]. Jedoch treten noch viele weitere Symptome wie Depression, Schlafstörungen, Urininkontinenz, Apraxie, Tremor und Dystonien auf, was zu einem variablen Erscheinungsbild der Erkrankung führt [51].

Daher wird die PSP anhand der unterschiedlichen Ausprägung der klinischen Merkmale in mehrere Subgruppen unterteilt, wobei die zwei folgenden besonders häufig sind. Beim Richardson-Syndrom (RS, klassische PSP) stehen die vertikale Blickparese, frühe posturale Instabilität mit Sturzneigung sowie frontale Dysfunktion im Vordergrund, während die PSP vom Parkinsonotyp (PSP-P) eher durch parkinsonähnliche Symptome wie asymmetrischer Beginn, Tremor und initiales Ansprechen auf L-Dopa gekennzeichnet wird [54]. Weitere seltenere Unterformen werden hier aufgrund ihrer Seltenheit nicht diskutiert.

Da die Diagnose PSP im Wesentlichen auf das klinische Erscheinungsbild aufbaut, besteht eine besondere Schwierigkeit darin, sie von anderen ähnlichen Erkrankungen abzugrenzen, mit denen teilweise überlappende Symptome bestehen. Vor allem in den ersten beiden Erkrankungsjahren besteht große Ähnlichkeit und daher Verwechslungsgefahr zu PD, Multisystematrophie (MSA), Lewykörper-Demenz (*dementia with Lewy bodies*, DLB) und dem Corticobasalen Syndrom (CBS) [54].

### 1.5.4 Gang- und Gleichgewichtsveränderungen

Als dominantes motorisches Symptom steht bei der PSP die posturale Instabilität im Vordergrund. Im Verlauf der Erkrankung treten jedoch auch Gangstörungen auf, die ähnlich wie bei PD ein hypokinetisches Gangbild mit reduzierter Schrittlänge und verlangsamter Geschwindigkeit ergeben. Des Weiteren tritt auch bei vielen PSP-Patienten das Parkinson-typische *Freezing of gait* auf, nicht selten auch als erstes Symptom [51].

## 1.6 Hinführung und Hypothesen

In dieser Studie liegt der Schwerpunkt auf der Assoziation des VOR und der VOR-Suppression mit prospektiven Stürzen in Gruppen von Personen mit wenig und stark erhöhtem Sturzrisiko. Die Besonderheit ist dabei, dass zum einen die Augen- und Kopfbewegungen simultan gemessen werden, und zum anderen, dass die Probanden nicht nur einmalig klinisch-wissenschaftlich untersucht werden, sondern darüber hinaus auch ein Jahr lang prospektiv hinsichtlich Stürzen befragt werden. Dies soll ermöglichen, potentielle Verbindungen und Korrelationen von gemessenen Bewegungsdaten mit prospektiven Stürzen aufzudecken. Die Auswahl von sowohl gesunden älteren als auch neurodegenerativ erkrankten Probanden soll dazu beitragen, ein besseres Verständnis über das Zustandekommen und die Risikofaktoren von Stürzen zu erlangen.

Aus diesen Überlegungen ergeben sich folgende Hypothesen:

- Durch die Erkrankungen PD oder PSP kommt es zu einer Verschlechterung des VOR und der VOR-Suppression im Vergleich zu Gesunden.
- Alte Menschen haben einen reduzierten VOR und eine reduzierte VOR-Suppression im Vergleich zu jungen, d.h. VOR- und VOR-Suppressions-Reduktion sind als Alterungsprozesse zu betrachten.
- Reduzierte Funktion von VOR und VOR-Suppression führen zu mehr Stürzen, d.h. reduzierter VOR und VOR-Suppression sind Sturzrisikofaktoren.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienaufbau

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Querschnittsstudie (Analyse von Augenbewegungen und Assoziation mit klinischen und weiteren Daten) mit Elementen einer longitudinalen Beobachtungsstudie (retrospektive und prospektive Evaluation von Stürzen). Die Probanden nahmen an einer ausführlichen klinisch orientierten wissenschaftlichen Untersuchung teil und wurden im folgenden Jahr monatlich per Telefon kontaktiert und befragt (s. Tab. 1). In dieser Untersuchung wurden neben ausführlicher Anamnese und Fragebögen Bewegungsmessungen zu Gleichgewicht und Gangbild sowie Untersuchungen des VOR und dessen Suppression durchgeführt. Da in dieser Arbeit der Schwerpunkt auf dem VOR und dessen Suppression liegt, werden die Messungen der Körperbewegungen im Folgenden nicht weiter berücksichtigt. Die prospektiven Telefoninterviews, in denen die Probanden zu Stürzen befragt wurden, dienten zur Erfassung potentieller Zusammenhänge mit den gemessenen Gleichgewichtsparametern.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen überprüft und genehmigt (Prüfnummer 602/2012BO1).

*Tab. 1: Zeitlicher Ablauf der Studie*

<b>-1 Jahr</b>	<b>1-3 Tage</b>	<b>1 Woche</b>	<b>1 Jahr</b>
Retrospektive Stürze, anamnestisch	Studienteilnahme, detailliertes Assessment	Monitoring mit ActivePal-Sensor im häuslichen Umfeld	Monitoring mit oder ohne Smartphone im häuslichen Umfeld, begleitet von Telefoninterviews

### 2.2 Studienpopulation

#### 2.2.1 Gruppen

In dieser Studie wurden insgesamt vier Personengruppen untersucht. Zwei der Gruppen bestanden jeweils aus PD-Patienten und PSP-Patienten. Die anderen beiden Gruppen waren Kontrollprobanden, die einerseits von jungen Probanden (*young healthy controls*, YHC) und andererseits von Personen, die dem Alter der Patienten entsprachen, gebildet

wurden (*elderly healthy controls*, EHC). Alle Gruppen bestanden zu annähernd gleichen Teilen aus Männern und Frauen.

**Tab. 2: Gruppen und Probandenanzahl**

	<b>YHC</b>	<b>EHC</b>	<b>PD</b>	<b>PSP</b>
Rekrutierte Probanden	N = 26	N = 26	N = 22	N = 18
m/w	11/15	15/11	12/10	11/7
Eingeschlossene Probanden	N = 22	N = 19	N = 19	N = 16
m/w	11/11	11/8	10/9	9/7

*EHC = alte Kontrollgruppe (elderly healthy controls), PD = idiopathisches Parkinson-Syndrom, PSP = Progressive supranukleäre Blickparese, YHC = junge Kontrollgruppe (young healthy controls).*

Von den anfänglich rekrutierten Probanden mussten nach Prüfung der Ausschlusskriterien einige ausgeschlossen werden (*drop out*, s. Tab. 2). Zum einen brachen neun Probanden die Teilnahme an der Studie aus persönlichen Gründen ab, beispielweise wegen terminlicher Schwierigkeiten. Zum anderen zeigte sich trotz sorgfältiger Vorauswahl bei vier Probanden, dass sie nicht den Einschlusskriterien entsprachen. Dies war bei zwei Probanden eine nicht ausreichende Punktzahl im MOCA-Test (Montreal Cognitive Assessment Test) sowie bei zwei Probanden eine zuvor nicht angegebene Vorerkrankung, die zu den Ausschlusskriterien zählte. In der PSP-Gruppe konnten zwei Probanden aufgrund ihrer Erkrankungssymptome nicht an allen Experimenten teilnehmen: Bei einem Probanden bestand hochgradige Nackenrigidität, sodass keine Kopfbewegung möglich war. Der andere PSP-Proband war aufgrund von Blepharospasmen nicht in der Lage, alle Eyetracking-Experimente durchzuführen. Des Weiteren kam es durch technische Probleme bei zwei Probanden zu fehlerhaften oder nicht vorhandenen Datenaufzeichnungen, sodass deren unvollständige Datensätze ebenfalls ausgeschlossen werden mussten.

Die verhältnismäßig kleine Gruppengröße lässt sich dahingehend vertreten, da es sich um eine Pilotstudie mit explorativem Ansatz handelt. Die angestrebte Gruppengröße war dabei an Studien mit verwandtem Schwerpunkt orientiert, bei denen anhand von Gruppen mit vier, acht und 14 Probanden signifikante Ergebnisse erzielt worden waren [37, 38, 40].

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die neurologische Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen, sowie über eine Parkinson-Selbsthilfegruppe im Stuttgarter Raum. Die Kontrollgruppen konnten durch Gesuche an der Universität Tübingen, durch die Bosch BKK und das Amt für Sport und Bewegung der Stadt Stuttgart gewonnen werden.

Alle Probanden gaben vor der Teilnahme ihr schriftliches Einverständnis zu den geplanten Versuchen.

### 2.2.2 Einschlusskriterien

Zu den allgemeinen Einschlusskriterien zählte eine ausreichende kognitive Leistung von mindestens 18 Punkten im MOCA-Test, um die Einwilligungsfähigkeit sowie ausreichendes Verständnis der Aufgabenstellung zu gewährleisten. Weiterhin mussten die Probanden mindestens 20m ohne Hilfsmittel gehen können. Auch der Visus war Bestandteil der Einschlusskriterien: Die Patienten durften keine Sehhilfe über 3 dpt benötigen (s. Tab. 3).

In Bezug auf die Erkrankungen PD und PSP war für die Teilnahme an der Studie eine gesicherte Diagnose erforderlich. Hierfür wurden bei den PD-Patienten die UK-Brain-Bank-Kriterien angewendet [44]. Bei den PSP-Patienten waren die Litvan-Kriterien ausschlaggebend [55]. Grundlage der Kriterienprüfung waren aktuelle Arztbriefe und Befunde aus der neurologischen Ambulanz sowie eine klinisch-neurologische Untersuchung, die zu Beginn der aktuellen Untersuchung von den die Studie leitenden Neurologen durchgeführt wurde. Diese beinhaltete die Untersuchung der Hirnnerven, der Reflexe, der Motorik, der Sensibilität sowie der Koordination einschließlich des Gangbildes. In der PD-Gruppe war vor allem relevant, dass bei den Patienten kein sekundäres oder familiär-genetisches Parkinson-Syndrom vorlag und dass sie keine Tiefe Hirnstimulation erhalten hatten.

### 2.2.3 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien umfassten Hirnschädigung durch Ischämie, Trauma oder Enzephalitis sowie sonstige neurologische Erkrankungen, mit Ausnahme von PD und PSP. Auch psychische Erkrankungen, manifeste Demenz und Substanzabusus zählten

dazu. Weiterhin sollten die Probanden in den letzten 3 Monaten keine muskuloskelettale Verletzung der Extremitäten erlitten haben und keine Probleme im Bereich der Halswirbelsäule haben (s. Tab. 3).

*Tab. 3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme*

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kognitive Leistung: mind. 18 Punkte im MOCA-Test</li> <li>• Gehfähigkeit: mind. 20m ohne Hilfsmittel</li> <li>• Visus: keine Korrektur über 3 dpt</li> <li>• PD und PSP: gesicherte Diagnose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hirnschädigung durch Ischämie, Trauma, Enzephalitis</li> <li>• Andere neurologische Erkrankungen außer PD oder PSP</li> <li>• Psychische Erkrankungen</li> <li>• Manifeste Demenz</li> <li>• Muskuloskelettale Verletzung in den letzten 3 Monaten</li> <li>• Andere Augenerkrankungen wie Makuladegeneration, Glaukom</li> </ul>

## 2.3 Anamnese und klinische Untersuchungsmethoden

### 2.3.1 Demografische Daten und Anamnese

Es wurde neben Alter, Körpergröße und –gewicht der Probanden der Bildungsgrad, die Berufstätigkeit und die Rechts- oder Linkshändigkeit erfragt. Die Anamnese erfolgte in den meisten Fällen in Anwesenheit der Angehörigen oder Begleitpersonen der Probanden. So konnte bei Bedarf die Eigenanamnese durch die Fremdanamnese ergänzt werden. Diese umfasste unter anderem Begleiterkrankungen sowie Dauermedikation. Bei den Patientengruppen lag der Schwerpunkt vor allem auf der krankheitsspezifischen Anamnese mit Erstmanifestation und Erstdiagnose. Des Weiteren wurde erfragt, ob und wie oft die Probanden in der letzten Woche, im letzten Monat und in den letzten 6 und 12 Monaten gestürzt waren.

### 2.3.2 Multifaktorielles geriatrisches Assessment

Das multifaktorielle geriatrische Assessment enthielt verschiedene Tests und Fragebögen, die im Folgenden näher erläutert werden. Es diente zur Einordnung sowie zum Vergleich körperlicher, psychischer und funktioneller Aspekte der Probanden.

### *Functional Comorbidity Index*

Mit dem Functional Comorbidity Index kann der funktionelle Allgemeinzustand eingeschätzt werden [56]. Es werden 18 verschiedene Gruppen von Diagnosen abgefragt, die die Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken können, wie z.B. Arthritis, Asthma, Herzerkrankungen. Anhand der mit „Ja“ beantworteten Fragen (vorhandene Diagnosen) wird der Score zwischen 0 (= keine Einschränkungen) und 18 Punkten (= maximale Einschränkung durch Komorbiditäten) ermittelt. Dieser Index ist besonders für Gruppen älterer Personen geeignet, da in höherem Alter häufig mehrere Begleiterkrankungen vorliegen.

### *Neuropsychiatrisches Inventar*

Das Neuropsychiatrische Inventar (NPI) erfasst Verhaltensauffälligkeiten, die im Zusammenhang mit psychischen Erkrankungen, wie z.B. Demenz auftreten können. Es besteht aus 10 Items, die erstens nach Vorhandensein und falls positiv, zweitens nach Häufigkeit und Schwere erfragt werden. Die Items sind Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Erregung/Aggression, Depression/Dysphorie, Angst, Hochstimmung/Euphorie, Apathie, Enthemmung, Reizbarkeit/Labilität, abweichendes motorisches Verhalten, Schlaf, Appetit/Esstörungen. Befragt wird dabei ein Angehöriger bzw. Pflegender des Patienten.

### *Unified Multiple System Atrophy Rating Scale*

Die Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) ist ein Instrument zur Klassifizierung der Symptome bei Multisystematrophie. Sie besteht aus vier Subskalen, die die Symptomenkomplexe I History, II Motor examination, III Autonomic examination und IV Global disability erfassen. Jede der Subskalen besteht wiederum aus mehreren Items, die einzeln bewertet werden. Der Test hat eine hohe Interrater-Reliabilität und Kriterien bezogene Validität, sowie internale Konsistenz [57]. Für die vorliegende Studie eignete sich vor allem UMSARS-II, da hier anhand von 14 Items motorische Symptome sowohl vom cerebellären als auch vom parkinsonoiden Typ beurteilt werden.

### *Montreal Cognitive Assessment-Test*

Der Montreal Cognitive Assessment-Test (MOCA) dient zur Einschätzung der kognitiven Leistungen. Vor allem in der Detektion von milden kognitiven Defiziten, wie z.B. bei beginnender Demenz, zeichnet er sich durch hohe Sensitivität und Spezifität aus [58]. Er umfasst die Bereiche visuospatiale und Exekutivfunktion, Benennung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, Abstraktion, Erinnerung und Orientierung. Der Test ist so konzipiert, dass er schnell und ohne viel Aufwand, dabei aber präzise erhoben werden kann. Als Grenzwert für leichte kognitive Beeinträchtigung (*mild cognitive impairment*) gelten Testergebnisse von weniger als 26 von 30 möglichen Punkten.

### *Trail Making Test A und B*

Beim Trail Making Test (TMT) wird der Proband aufgefordert, vorgegebene Zahlen und Buchstaben auf einem Papierbogen in der richtigen Reihenfolge zu verbinden. Gemessen werden dabei die benötigte Zeit, sowie Fehler in der Reihenfolge der Zahlen und Buchstaben. Dies dient zur Erfassung der Aufmerksamkeitsleitung sowie der Exekutivfunktion.

### *Allgemeine Depressionsskala*

Mit der Allgemeinen Depressionsskala (ADS) lassen sich Beeinträchtigungen im Alltag durch depressive Stimmung erfassen [59]. Der Test besteht aus 20 Items, die der Proband selbst beantwortet, wobei er sich dabei auf die letzten 7 Tage beziehen soll. Abgefragt werden verschiedene Bereiche, wie z.B. emotionale, kognitive und vegetative Aspekte.

### *Falls Efficacy Scale*

Mit der Falls Efficacy Scale (FES) kann die Sturzangst von Probanden eingeschätzt werden [60]. Es ist ein Fragebogen, bei dem die Probanden selbst angeben, ob und in welchem Maße sie Bedenken haben, bei bestimmten Tätigkeiten zu stürzen. Erfragt werden 7 Tätigkeiten des alltäglichen Lebens, wie z.B. von einem Stuhl aufstehen oder sich setzen, ein Bad nehmen oder duschen.

### *Dynamic Gait Index*

Der Dynamic Gait Index (DGI) ist ein nicht-krankheitsspezifischer Test zur Abschätzung der Gehfähigkeit und des Sturzrisikos bei älteren Menschen. Er besteht aus acht Aufgaben, die insbesondere darauf ausgerichtet sind, ob und wie gut Probanden ihr Gangbild an spezielle Herausforderungen anpassen können. Für die getesteten Aktivitäten wie beispielsweise „Gehen mit Tempowechsel“ oder „Gehen mit einer Kopfdrehung nach rechts“ werden insgesamt maximal 24 Punkte vergeben [61].

### 2.3.3 Krankheitsspezifisches Assessment

Bei den Patientengruppen wurde zusätzlich zu den allgemeinen klinischen und geriatrischen Angaben die krankheitsspezifische Anamnese erhoben. Anschließend folgte eine ausführliche neurologische Untersuchung, sowie Bestimmung der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) und Einstufung in die Stadien nach Hoehn und Yahr. Bei den PSP-Patienten erfolgte zudem noch die Messung der PSP-Rating Scale nach Golbe.

### *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Movement Disorder Society-Sponsored Revision)*

Die MDS-UPDRS dient der detaillierten Erfassung der Symptome bei PD [62]. Sie besteht aus den 4 Subskalen I Non-motor Aspects of Experiences of Daily Living, II Motor aspects of Experiences of Daily Living, III Motor Examination und IV Motor Complications. Ein Teil der Items wird in Form von Fragen vom Patienten selbst beantwortet, der übrige Teil geht aus der neurologischen Untersuchung hervor.

### *Hoehn und Yahr-Stadien*

Die Stadien nach Hoehn und Yahr beschreiben den klinischen Allgemeinzustand bei PD-Patienten. Hierbei zählt vor allem der Grad der Einschränkung durch die Erkrankung. Die Skala beinhaltet die Ausprägungen 0 = Asymptomatisch, 1 = Symptome unilateral, 2 = Symptome bilateral oder Beteiligung der Körperachse, ohne Beeinträchtigung der posturalen Stabilität, 3 = bilaterale leichte bis moderate Erkrankung mit Einschränkungen der posturalen Stabilität, 4 = stark beeinträchtigende

Erkrankung, bei erhaltener Steh- und Gehfähigkeit und 5 = Rollstuhlabhängigkeit, Bettlägerigkeit [63].

### *PSP-Rating Scale*

Die PSP-Rating Scale wurde seit 1992 von Golbe et al. [64] entwickelt, um die spezifischen Symptome der PSP genauer zu erfassen und zu beschreiben, welche in der MDS-UPDRS zu wenig oder gar nicht beurteilt werden. So entstand ein Set aus 28 Items, die in die 6 Gruppen I History, II Mental, III Bulbar, IV Ocular motor, V Limb motor und VI Gait/midline eingeteilt sind. Die Items werden jeweils nach Schweregrad eingeschätzt und so kann ein Score zwischen 0 und 100 Punkten gebildet werden. Diese Skala ist weniger als ein diagnostisches Instrument anzusehen, sondern eher als ein quantitatives Maß für die Einschränkung durch die PSP-Erkrankung [64]. Außerdem eignet sie sich zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs und Erfassung von Progression.

## 2.4 Experimentelles Setup

### 2.4.1 Labor

Die Versuche fanden in einem speziell eingerichteten Labor im Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart statt. In diesem Raum gab es keine Fenster – die eingebauten Lampen und Scheinwerfer ermöglichten eine genaue Einstellung der gewünschten Beleuchtung, je nach den erforderlichen Versuchsbedingungen.

### 2.4.2 Eyetracking

Die Messung der Augenbewegungen erfolgte mittels eines Videookulografie-basierten Eyetracking-Systems. Das verwendete Modell (EyeSeeCam®, Version vHIT/2009, EyeSeeTec GmbH, München) bestand aus einem Brillengestell, das dem Gesicht direkt auflag und mit einem elastischen Band um den Kopf herum fixiert wurde (s. Abb. 3). Hierdurch wurde eine sichere Befestigung gewährleistet, sodass das Gestell auch während der Versuche und bei Kopfbewegungen nicht verrutschen konnte und somit Bewegungsartefakte minimiert wurden. Am unteren Rahmen des Brillengestells waren hochempfindliche Gläser (*hot glasses*) angebracht. Die Kamera, die am oberen Rahmen des linken Auges angebracht war, zeichnete die Augenbewegungen über die Gläser auf.

Die Abtastfrequenz lag bei 220 Hz, die räumliche Auflösung bei  $0,05^\circ$ - $0,1^\circ$ . Für die Messung der relativen Kopfbewegungen waren ein Akzelerometer und Gyroskop integriert (6 degree of freedom Inertial Measurement Unit). Die Kalibration der Augenposition erfolgte ebenfalls Kopf-gestützt mit einer zwischen den Augen befindlichen Laserquelle, die ein 5-Punkte-Gitter auf eine Testfläche projizieren konnte. Hierbei waren vier Punkte in den Raumrichtungen oben-unten und rechts-links im definierten Abstand von  $8,5^\circ$  um einen zentralen Punkt angeordnet. Zur Kalibration musste der Proband jeden Punkt mehrfach für ca. eine Sekunde mit dem Blick fixieren. Die während der Messungen aufgezeichneten Bewegungsdaten wurden per *fire wire* (4,5m Länge) an den Computer übertragen. Diese mobile Konzeption des Eyetrackers ermöglichte eine große Bewegungsfreiheit des Probanden, da er das Gerät komplett an sich tragen konnte und nicht in unmittelbarer Nähe des Laptops sein musste. Des Weiteren war durch das kleine und filigrane Gestell das Blickfeld nicht relevant eingeschränkt.



**Abb. 3: Versuchsperson mit Eyetracker und Helm**

*Quelle: eigene Aufnahme*

### 2.4.3 Visuelle Stimulation

Um die während der Versuche benötigten visuellen Stimuli zu präsentieren, wurde eine LED-Signalanlage installiert. Diese bestand aus einer vertikal von der Decke zum Boden gespannten Schnur, an der ein grünes LED-Lämpchen befestigt war, das sich mit

Hilfe eines Schiebers stufenlos in der Höhe einstellen ließ. Die Schnur war in 1,2m Abstand so angebracht, dass der Proband von seiner Position aus das grüne Lämpchen beim Blick nach geradeaus genau vor sich hatte (vergleichbarer Aufbau wie bei Daye et al., [65]). Als Fixationspunkt vor den Augen, der den Kopfbewegungen folgt (*head fixed target*), wurde eigens für diese Studie ein Gestell angefertigt, das sich wie ein Helm aufsetzen und an den Kopfumfang anpassen ließ (s. Abb. 3 und 4). Dieses verfügte über einen zusätzlichen Bügel, der quer über den Kopf verlief und an beiden Seiten etwa auf Höhe der Ohren mit einer Schraube beweglich befestigt war. Auf diesem Bügel war ein 30cm langer Stab angebracht, an dessen Spitze sich eine rote LED befand (s. Abb. 4). Der Bügel inklusive Stab konnte an den Schrauben nach vorne und hinten gekippt werden, sodass die Spitze des Stabes sich entweder ins Blickfeld des Probanden oder oben außerhalb des Blickfeldes einstellen ließ.



**Abb. 4: Helm mit LED als head-fixed target**

*Quelle: eigene Aufnahme*

## 2.5 Versuchsablauf

Der Versuchsablauf ließ sich in zwei Teile gliedern: im ersten Teil wurde der VOR anhand des Kopf-Impuls-Testes gemessen. Der zweite Teil diente der Messung der VOR-Suppression. Der geplante Versuchsablauf und die dafür benötigten Geräte wurden dem Probanden genau erklärt und seine Einwilligung eingeholt. Die Patienten waren während der Versuche unter ihrer regulären Medikamenteneinnahme. Vor Beginn der Messungen wurde mit jedem Probanden eine Visusbestimmung sowie kurze

Anamnese hinsichtlich Halswirbelsäulen- und Augenerkrankungen durchgeführt. Dann wurde der Proband mit dem Helm und dem Eyetracker ausgestattet und durfte sich auf den Untersuchungsplatz setzen. Die LED-Anlage wurde auf die Augenhöhe des sitzenden Probanden eingestellt. Es folgte die Kalibration des Eyetrackers. Nach erfolgreicher Kalibration konnten die Messungen begonnen werden.

### 2.5.1 Kopfpulstest

Der erste Versuch war der **passive Kopf-Impuls-Test**, der den VOR auslöst und misst. Der Proband wurde angewiesen, die grüne LED, die sich genau geradeaus in seiner Blickrichtung befand, zu fixieren. Der Untersucher stand hinter dem Probanden und hielt dessen Kopf in einem Griff aus Daumen, Zeige- und Mittelfinger fest. Der Proband wurde aufgefordert, das Fixationsziel die ganze Zeit über zu fixieren und den Nacken locker zu lassen. Der Untersucher bewegte nun den Kopf des Probanden in einer kurzen, schnellen Bewegung um ca.  $15^\circ$  nach rechts oder links. Diese Bewegung sollte  $150\text{-}350^\circ/\text{s}$  schnell sein, sodass eine maximale Beschleunigung von  $4000\text{-}6000^\circ/\text{s}^2$  erreicht werden sollte. Diese Geschwindigkeit wird benötigt, um den VOR auszulösen, der in diesem Test gemessen werden sollte [66]. Um diese Bewegung korrekt auszuführen und um die Interrater-Variabilität zu reduzieren, hatten die Untersucher im Vorfeld an Testprobanden trainiert. Zudem konnte über die Sofortauswertung der Eyetracking-Software unmittelbar nach der Messung überprüft werden, ob genügend valide Kopfpulse durchgeführt worden waren. Der Test wurde jeweils mindestens 15 Mal zu jeder Seite durchgeführt.

### 2.5.2 Langsame koordinierte Augen- und Kopfbewegung

Im zweiten Versuch wurde die **passive horizontale VOR-Suppressionsfähigkeit** während der Fixation eines Nahziels (*head-fixed target*) und langsamer Kopfbewegung untersucht. Wieder stand der Untersucher hinter dem Probanden und hielt dessen Kopf fest. Der Bügel des Helms wurde heruntergeklappt, sodass sich die LED an der Stabspitze im Blickfeld des Probanden befand. Nun bewegte der Untersucher den Kopf des Probanden langsam in einer durchgehenden Bewegung von rechts nach links, etwa in einer Geschwindigkeit von  $0,1\text{ Hz}$  [26]. Der Proband wurde dazu aufgefordert, die ganze Zeit die rote LED an der Stabspitze mit den Augen zu fixieren. Nach gleicher

Vorgehensweise wurde im dritten Versuch die **passive vertikale VOR-Suppressionsfähigkeit** gemessen. Auch hierbei wurde die LED des Helms als *head fixed target* verwendet und die Kopfbewegung wurde durch die Untersucher in vertikaler Richtung geführt. Auch für diesen Versuchsteil hatten die Untersucher zuvor trainiert, die Kopfbewegung in der richtigen Geschwindigkeit zu führen.

## 2.6 Prospektives Sturzassessment

Im Anschluss an die Untersuchung wurden die Probanden ein Jahr lang in regelmäßigen Abständen von ca. 2 Monaten telefonisch kontaktiert und zu eventuellen Sturzereignissen befragt. Stattgehabte Stürze wurden in einem standardisierten Fragebogen protokolliert.

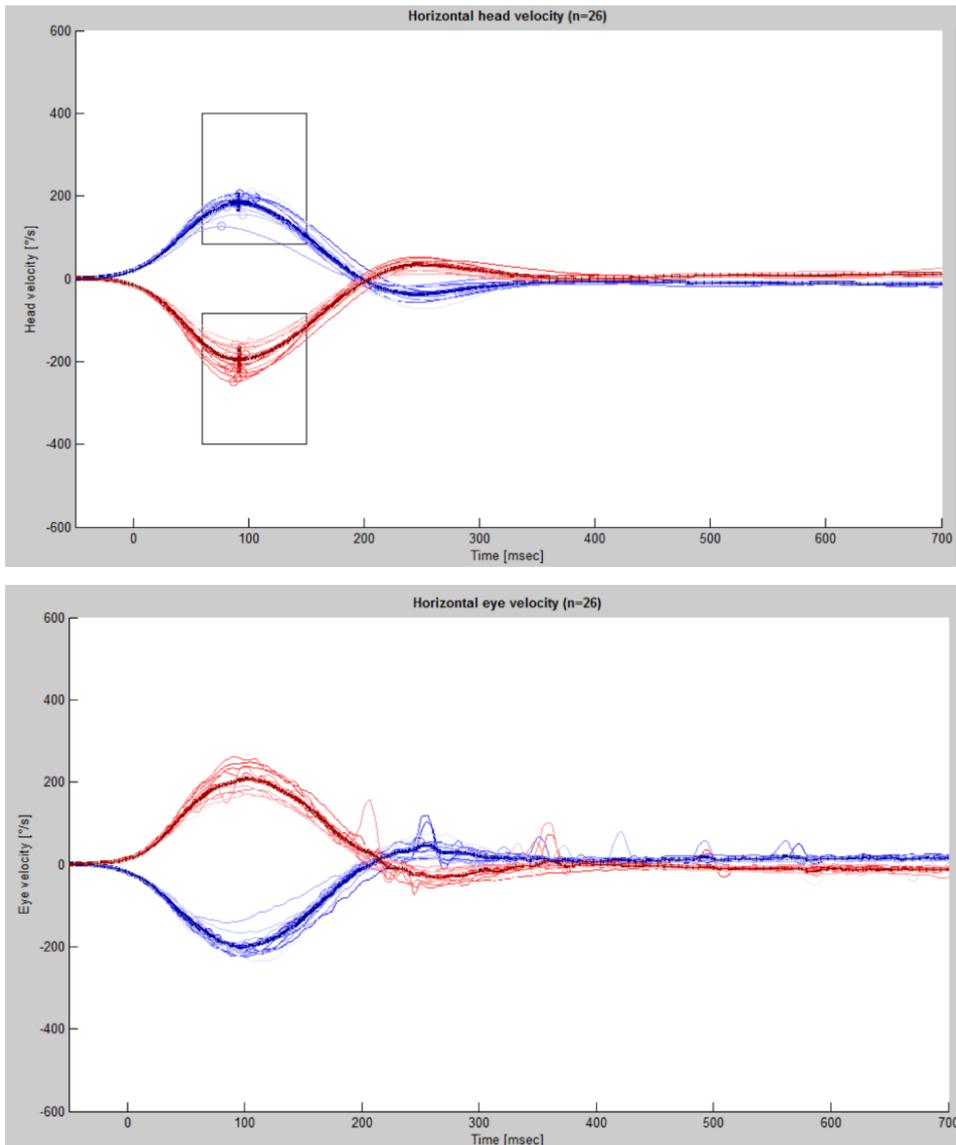
## 2.7 Datenauswertung und statistische Analyse

### 2.7.1 Klinische und demografische Daten

Die Auswertung der klinisch und anamnestisch erhobenen Daten erfolgte mittels JMP (Version 12.2.0 SAS).

### 2.7.2 Experimentelle Daten

Zur Auswertung der Augenbewegungsdaten diente zunächst die in der EyeSeeCam®-Software implizierte Rohdatendarstellung. Diese stellte die Trajektorien der aufgezeichneten Einzelversuche als übereinander gelegte Graphen dar, aufgetragen als Augengeschwindigkeit und Kopfgeschwindigkeit pro Zeiteinheit (s. Abb. 5). Anhand dieser Darstellung konnten noch während des Versuches visuell die Qualität der Kopfimpulse überprüft und gegebenenfalls Messungen wiederholt werden. In Abb. 5 (oben) sind die vom Untersucher geführten Kopfbewegungen während des Kopfimpulstestes dargestellt, wobei die blauen Graphen Kopfbewegungen nach rechts zeigen, die roten Graphen Kopfbewegungen nach links. Abb. 5 (unten) zeigt die dabei gemessenen reaktiven VOR-getriggerten Augenbewegungen, die antagonistisch zur Kopfbewegung verlaufen. Dieses Beispiel zeigt zum einen die korrekt durchgeführte Kopfbewegung mit der erforderlichen Geschwindigkeit und zum anderen eine intakte VOR-Funktion eines gesunden Probanden, da die induzierte Augenbewegung nahezu unmittelbar und symmetrisch auf die Kopfbewegung folgt.



**Abb. 5: Sofortauswertung des Kopf-Impuls-Tests**

*Sofortauswertung des passiven Kopfimpulstests eines jungen Kontrollprobanden. Oben: Kopfgeschwindigkeit. Blau = Kopfimpuls nach rechts. Rot = Kopfimpuls nach links. Unten: Augengeschwindigkeit. Rot = Augenbewegung nach rechts bei Kopfimpuls nach links, blau = Augenbewegung nach links bei Kopfimpuls nach rechts.*

Das EyeSeeCam®-Programm gab außerdem die Parameter Augenposition, Augengeschwindigkeit und Kopfgeschwindigkeit unter Verwendung eines Filters für Blinzeln und Bewegungsartefakte aus. Anhand dieser Parameter konnten die Kopf- und Augenbeschleunigung berechnet werden. Für die weiteren Berechnungen wurde MATLAB verwendet (Version R2016b, MathWorks, Natick, Massachusetts).

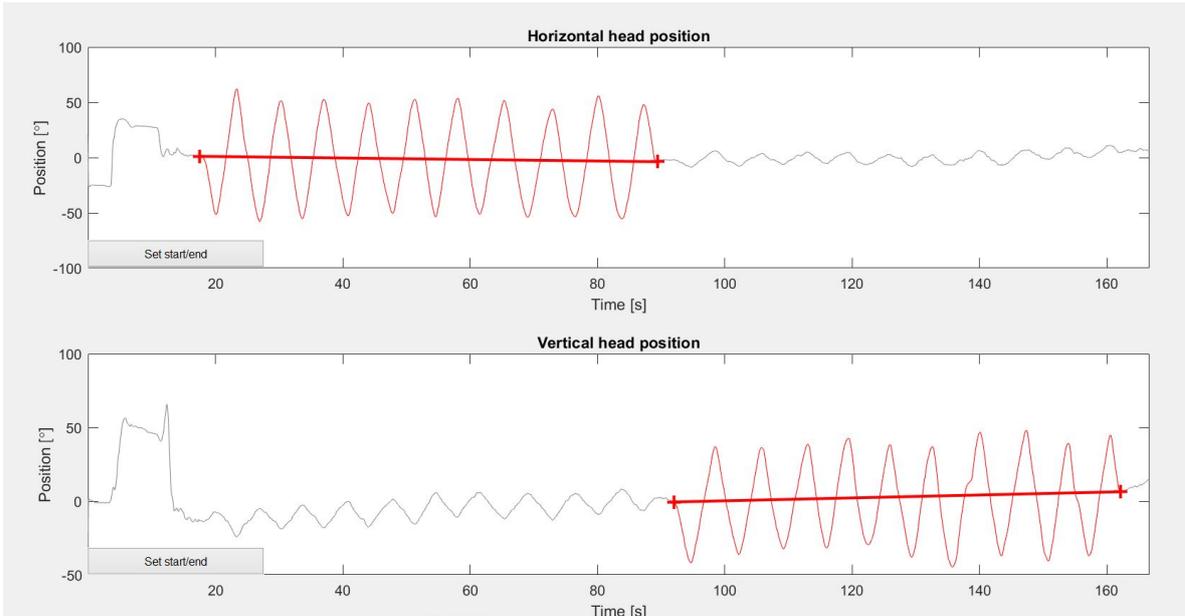
Die schnellen Bewegungen wie beispielsweise die Kopfimpulse, wurden anhand eines Schwellenwertes der Kopfgeschwindigkeit definiert. Auch für die Erfassung der Sakkaden kam ein ähnliches Prinzip zur Anwendung, in diesem Fall die Detektion einer Standardabweichung der Augenbeschleunigung. Anhand dieser Parameter konnten somit die validen Versuche herausgefiltert werden, da ein korrekt durchgeführter Kopfimpuls eine Geschwindigkeit von mindestens 45°/s aufweisen muss, die innerhalb von 60-200ms nach Beginn der Kopfbewegung erreicht sein soll. Die mindestens erforderliche Kopfbeschleunigung war somit 1000°/s<sup>2</sup>.

Auf Grundlage der so gemessenen und errechneten Werte konnte der Zielparameter des VOR, der *Velocity-Gain*, gebildet werden, der das Verhältnis von Augen- zu Kopfgeschwindigkeit wiedergibt.

$$g_v = \frac{v_{\text{Auge}}}{v_{\text{Kopf}}}$$

Bei idealer Funktion des VOR resultiert somit ein Gain von 1.0, da sich die Augen komplett antagonistisch zur Kopfdrehung bewegen.

Für die Auswertung der VOR-Suppression wurde aus der Messung des Experiments der entsprechende Abschnitt der horizontalen bzw. vertikalen Kopfbewegung ausgewählt. Dies erfolgte via MATLAB-Software, jedoch unter visueller Kontrolle und ggf. manueller Korrektur der Untersucher (s. Abb. 6).



**Abb. 6: Rohdatendarstellung des VOR-Suppressions-Experiments**

*VOR-Suppressions-Experiment eines jungen Probanden. Oben: horizontale Kopfbewegung mit rot markiertem Messabschnitt, unten: vertikale Kopfbewegung mit rot markiertem Messabschnitt.*

Für die weiteren Berechnungen wurde ein Schwellenwert der Kopfgeschwindigkeit von  $10^\circ/\text{s}$  zu Grunde gelegt. Sakkaden wurden anhand der Standardabweichung der Augenposition erfasst, wobei Sakkaden von weniger als 5ms Dauer und unter  $1^\circ$  Amplitude als Artefakte gewertet und nicht berücksichtigt wurden. Hiermit konnten Sakkadenfrequenz, -amplitude und -geschwindigkeit ermittelt werden. Als ein quantitatives Maß der VOR-Suppression wurde der *Position-Gain* berechnet, der das Verhältnis der Augenposition zur Kopfposition ausdrückt.

$$g_p = \frac{p_{\text{Auge}}}{p_{\text{Kopf}}}$$

Zusätzlich wurde aus den Daten der Kopf- und Augenbewegung der *lag corrected VOR-suppression score* (LVS) berechnet. Dieser Score ist eine worst-case Schätzung der VOR-Suppressionsfähigkeit basierend auf der Annahme, dass die Amplitude der Augenbewegung maximal so groß ist wie die der Kopfbewegung (VOR-Gain  $< 1$ ). In einem ersten Schritt wird dazu der Zeitversatz bei maximaler Antikorrelation von Augen- und Kopfbewegung mittels Kreuzkorrelation bestimmt. Hierzu werden die

Signale der Kopf- und Augenbewegung Sample für Sample so gegeneinander verschoben, dass die maximale Antikorrelation erreicht wird und die maximale Amplitude der Kopfbewegung der minimalen Amplitude der Augenbewegung gegenüberliegt. Der daraus entstandene zeitliche Versatz zwischen beiden Signalen, der *lag*, wird korrigiert, was bedeutet, dass beide Signale um den Betrag des *lag* gekürzt werden. Nun wird, basierend auf dem Pearson-Korrelationskoeffizienten, ein Ähnlichkeitsmaß zwischen den beiden gekürzten Signalen  $\tilde{p}_{\text{Auge}}$  und  $\tilde{p}_{\text{Kopf}}$  bestimmt. Da der Pearson-Korrelationskoeffizient skalierungsinvariant ist, eignet er sich nicht direkt als Maß für die VOR-Suppression, da hier die Skalierung essentiell ist. Deshalb wird die ursprüngliche Definition skalierungssensitiv bezüglich der Kopfbewegung gemacht. Dies wird erreicht, in dem die Skalierung mit der Varianz der Augenbewegung durch die der Kopfbewegung ersetzt wird:

$$(\tilde{p}_{\text{Auge}}, \tilde{p}_{\text{Kopf}}) := \frac{\text{cov}(\tilde{p}_{\text{Auge}}, \tilde{p}_{\text{Kopf}})}{\sqrt{\text{var}(\tilde{p}_{\text{Kopf}}) \cdot \text{var}(\tilde{p}_{\text{Kopf}})}} = \frac{\text{cov}(\tilde{p}_{\text{Auge}}, \tilde{p}_{\text{Kopf}})}{\text{var}(\tilde{p}_{\text{Kopf}})}$$

Dieses Maß ist

- längeninvariant:  $\delta([\tilde{p}_{\text{Auge}} \tilde{p}_{\text{Auge}}], [\tilde{p}_{\text{Kopf}} \tilde{p}_{\text{Kopf}}]) = \delta(\tilde{p}_{\text{Auge}}, \tilde{p}_{\text{Kopf}})$
- nicht symmetrisch:  $\delta(\tilde{p}_{\text{Kopf}}, \tilde{p}_{\text{Auge}}) \neq \delta(\tilde{p}_{\text{Auge}}, \tilde{p}_{\text{Kopf}})$
- verschiebungsinvariant:  $\delta(\tilde{p}_{\text{Auge}} + c, \tilde{p}_{\text{Kopf}} + d) = \delta(\tilde{p}_{\text{Auge}}, \tilde{p}_{\text{Kopf}})$
- skalierungssensitiv:  $\delta(a \cdot \tilde{p}_{\text{Auge}}, b \cdot \tilde{p}_{\text{Kopf}}) = \frac{a}{b} \cdot \delta(\tilde{p}_{\text{Auge}}, \tilde{p}_{\text{Kopf}})$ .

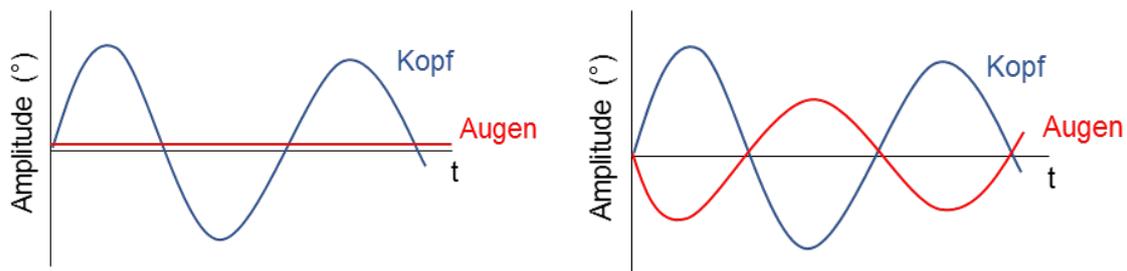
Damit kann nun der LVS berechnet werden, der das Ausmaß der VOR-Suppression in Prozent wiedergibt, mit 100% für vollständige und 0% für fehlende Suppression (s. Abb. 7).

$$\text{LVS}(\tilde{p}_{\text{Auge}}, \tilde{p}_{\text{Kopf}}) := 100 \cdot (1 + \delta(\tilde{p}_{\text{Auge}}, \tilde{p}_{\text{Kopf}}))$$

Die Eigenschaften von  $\delta$  gelten analog auch für den LVS. Da sichergestellt ist, dass die Augen- und Kopfposition maximal antikorreliert sind, gilt zusätzlich:

$$\text{cov}(\tilde{p}_{\text{Auge}}, \tilde{p}_{\text{Kopf}}) \leq 0 \Leftrightarrow \delta(\tilde{p}_{\text{Auge}}, \tilde{p}_{\text{Kopf}}) \leq 0 \Leftrightarrow \text{LVS}(\tilde{p}_{\text{Auge}}, \tilde{p}_{\text{Kopf}}) \leq 100\%$$

Ist die Amplitude der Augenbewegung größer als die des Kopfes, was bei schweren Formen der PSP durch einen VOR-Gain > 1 zu Stande kommen kann, so kann der LVS negative Werte annehmen.



**Abb. 7: Schematische Darstellung für VOR-Suppression**

Schematische Darstellung möglicher Ergebnisse im VOR-Suppressions-Experiment. Links: vollständige VOR-Suppression. Rechts: fehlende VOR-Suppression.

### 2.7.3 Prospektives Sturzmonitoring

Die in den Telefoninterviews erfragten prospektiven Stürze wurden in einer Excel-Tabelle festgehalten. Zur Auswertung wurde die Anzahl der Sturzereignisse nach Zeiträumen von 3, 6 und 12 Monaten zusammengefasst.

### 2.7.4 Statistische Methoden

Für die Analyse der demografischen Daten wurde die Darstellung anhand von Median und Spannweite gewählt, da die Merkmalsausprägungen innerhalb der Gruppen nicht normalverteilt waren. Die Berechnungen erfolgten nach nichtparametrischem Wilcoxon-Test. Ordinale Daten wurden anhand des Chi<sup>2</sup>-Testes berechnet.

Ebenso verhielt es sich mit den experimentellen Querschnittsdaten, da auch diese keine Normalverteilung aufwiesen. So wurde auch hier die Darstellung mit Median und Spannweite verwendet und die Berechnungen erfolgten nach nichtparametrischem

Wilcoxon-Test. Die vier Probandengruppen wurden dabei jeweils paarweise miteinander verglichen: zunächst die junge mit der alten Kontrollgruppe, anschließend jeweils die alte Kontrollgruppe mit den Parkinson- bzw. PSP-Patienten. Darauf wurden noch die beiden Patientengruppen miteinander verglichen. Auf einen Vergleich der jungen Kontrollgruppe mit den Patientengruppen wurde verzichtet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

Zur Berechnung der Sturz-Assoziation anhand der longitudinalen Daten diente eine multivariate Regression sowie eine negative binominale Regression mittels Median-Split-Verfahren.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Klinische Untersuchungen

Zunächst wurden in den Gruppen demografische und klinisch erhobene Daten analysiert (s. Tab. 4). Für Gruppengröße und Geschlechterverteilung zeigten sich die Gruppen annähernd gleich. Die junge Kontrollgruppe (*young healthy controls*, YHC) hatte ein medianes Alter von 26 Jahren und die ältere Kontrollgruppe (*elderly healthy controls*, EHC) von 72 Jahren. Das mediane Alter der PD-Patienten betrug 74 Jahre und das der PSP-Patienten 64 Jahre. Die Erkrankungsdauer bis zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug bei den PD-Patienten 9 Jahre und bei den PSP-Patienten 4 Jahre. Dreiundsechzig Prozent der PD-Patienten und alle PSP-Patienten befanden sich im Hoehn und Yahr-Stadium 3 oder 4; Stadium 5 zählte zu den Ausschlusskriterien (aufgehobene Gehfähigkeit, vgl. Kap.2.2.2).

Die Analyse der Daten des multifaktoriellen geriatrischen Assessments zeigte deutliche Gruppenunterschiede (s. Tab. 4). Im MOCA-Test erreichte die junge Kontrollgruppe im Median 30 von 30 maximal möglichen Punkten, die alte Kontrollgruppe 27 Punkte. Die beiden Patientengruppen lagen mit 26 (PD) und 24 Punkten (PSP) etwas darunter und zeigten somit teilweise kognitive Defizite. Größere Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppen ergaben sich im Trail Making Test A. Während die Kontrollgruppen 21 (YHC) und 37 Sekunden (EHC) im Median zur Durchführung benötigten, waren die PD-Patienten mit 69 Sekunden im Median und die PSP-Patienten mit 119 Sekunden deutlich langsamer. Ähnliche Unterschiede zeigten sich auch im TMT B, was auf eine reduzierte Exekutivfunktion der beiden Patientengruppen hindeutet. Gruppenunterschiede zeigten sich ebenfalls in der *Falls Efficacy Scale* als Maß für die Sturzangst. Hier betrug der Median der Kontrollgruppen jeweils die minimale Anzahl von 7 Punkten, während die PD-Patienten 10 und die PSP-Patienten 19 Punkte von maximal 28 möglichen Punkten erreichten. In dieser Skala kann man ab einem Wert von 14 Punkten von einer relevanten Sturzangst ausgehen [67].

Die im klinischen Assessment erfassten motorischen Merkmale zeigten folgende Charakteristik der Gruppen (s. Tab. 4): Sowohl im UMSARS als auch in der MDS-UPDRS erreichten die Kontrollgruppen erwartungsgemäß 0 bzw. 1 Punkt (UMSARS

der EHC). Die PD-Patienten hatten einen medianen Score in der MDS-UPDRS von 40 Punkten und im UMSARS von 20 Punkten. Ähnlich stellten sich die PSP-Patienten dar, die in der MDS-UPDRS 41 Punkte und im UMSARS 25 Punkte erreichten. Darüber hinaus wurden sie mit der *PSP-Rating-Scale* bei einem Median von 40 Punkten eingeordnet. Die Kontrollgruppen erreichten im *Dynamic Gait Index* (Test für die Gehfähigkeit) mediane Werte von jeweils 24 von 24 Punkten (höhere Werte reflektieren bessere Ergebnisse), wohingegen die PD-Patienten 14 und die PSP-Patienten 12 Punkte erreichten. Die beiden Patientengruppen waren somit motorisch deutlich stärker eingeschränkt.

Die Sturzhäufigkeit im Vorfeld der Studie lässt sich anhand der anamnestisch erhobenen Stürze darstellen (s. Tab. 4). Bei den Kontrollgruppen waren in den zurückliegenden 12 Monaten wenige Stürze aufgetreten, weshalb sich hier jeweils Mediane von 0 ergaben bei einer Spannweite von 0 bis 1 (EHC) bzw. 0 bis 3 Stürzen (YHC). Die Patientengruppen berichteten über mehr Stürze und wiesen eine große Spannweite auf (PSP-Patienten: 15 Stürze (5-200 Stürze); PD-Patienten 1 Sturz (0-200 Stürze); Median (Spannweite) in den letzten 12 Monaten).

**Tab. 4: Parameter aus der Anamnese und dem multifaktoriellen geriatrischen Assessment**

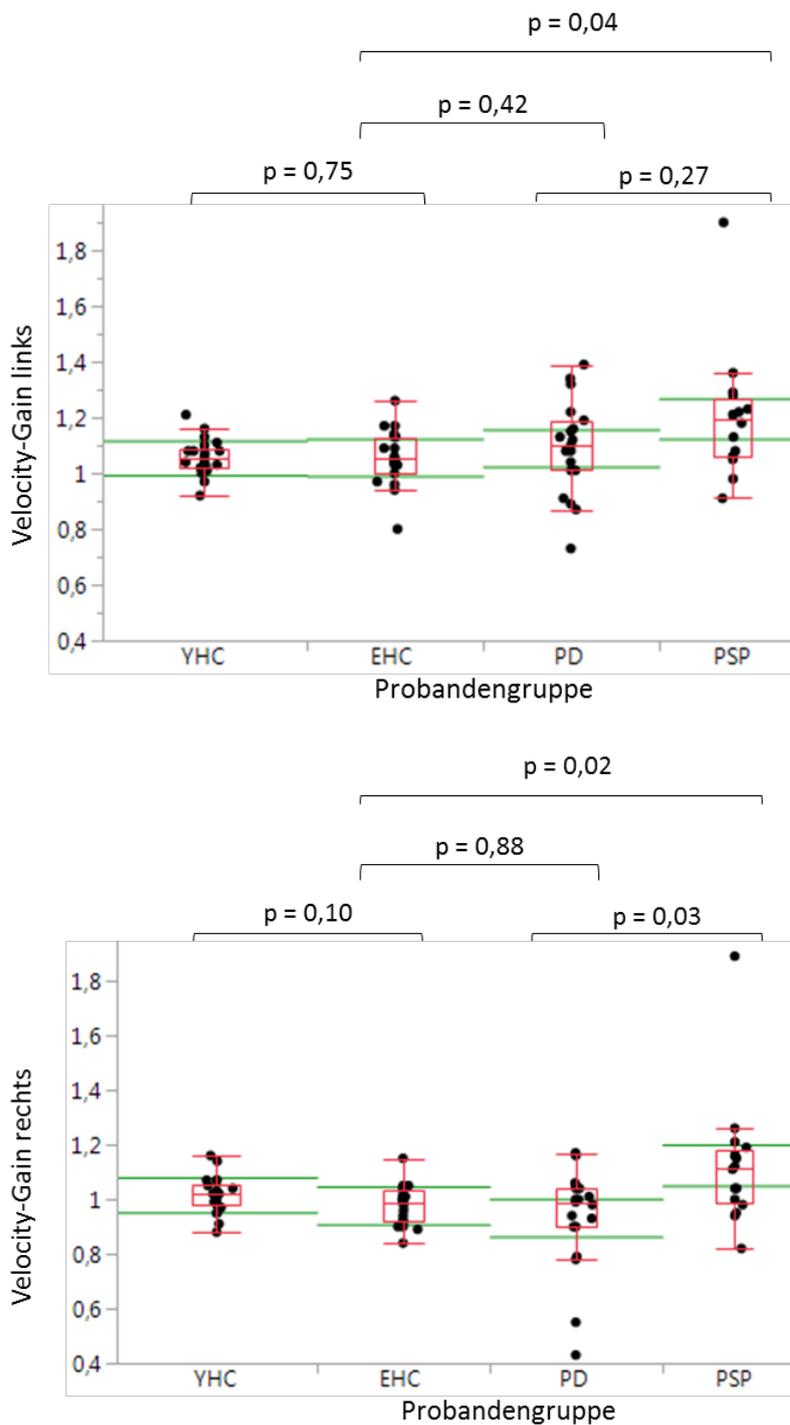
	YHC	EHC	PD	PSP
<b>Klinische und demografische Parameter</b>				
N	22	19	19	17
Geschlecht (m/w)	11/11	10/9	10/9	10/7
Alter [Jahre]	26 (19-35)	72 (65-77)	74 (65-87)	64 (58-77)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24 (19-37)	26 (18-34)	26 (18-35)	28 (22-32)
Erkrankungsalter [Jahre]	-	-	65 (42-75)	62 (53-73)
Erkrankungsdauer [Jahre]	-	-	9 (2-25)	4 (1-10)
Hoehn & Yahr-Stadium 3 und 4	-	-	63%	100%
<b>Nichtmotorische Merkmale</b>				
MOCA (0-30)	30 (27-30)	27 (26-30)	26 (19-30)	24 (13-27)
TMT A [s]	21 (12-43)	37 (26-65)	69 (29-198)	119 (40-470)
TMT B [s]	50 (13-75)	84 (35-151)	170 (41-715)	272 (71-650)
ADS (0-60)	8 (0-19)	5 (0-24)	7 (0-15)	10 (2-26)
NPI (0-144)	0 (0-0)	0 (0-7)	0 (0-18)	12 (0-52)

Short FES-I (7-28)	7 (7-10)	7 (7-9)	10 (7-18)	19 (13-25)
<b>Motorische Merkmale</b>				
UMSARS (0-56)	0 (0)	1 (0-4)	20 (6-27)	25 (13-33)
MDS-UPDRS III (0-132)	0 (0)	0 (0-8)	40 (9-58)	41 (30-57)
DGI (24-0)	24 (24-24)	24 (23-24)	14 (7-24)	12 (1-20)
PSP-Rating Scale (0-100)	n.a.	n.a.	n.a.	40 (14-56)
<b>Anzahl der Stürze (retrospektiv)</b>				
Letzte 12 Monate (n)	0 (0-3)	0 (0-1)	1 (0-200)	15 (5-200)
Letzte 6 Monate (n)	0 (0-3)	0 (0-1)	1 (0-100)	12 (2-100)
Letzter Monat (n)	0 (0-1)	0 (0)	0 (0-80)	4 (0-30)
Letzte Woche (n)	0 (0-1)	0 (0)	0 (0-20)	1 (0-6)

*Werte sind in Median (Spannweite) angegeben. Hoehn und Yahr-Stadium 5 war Ausschlusskriterium, s. Kap.2.2.2. ADS = Allgemeine Depressionsskala. DGI = Dynamic gait index. EHC = alte Kontrollgruppe (elderly healthy controls). MDS-UPDRS = Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. MOCA = Montreal Cognitive Assessment. NPI = Neuropsychiatrisches Inventar. PD = idiopathisches Parkinson-Syndrom. PSP = Progressive Supranukleäre Blickparese. Short-FES = Kurzversion der Falls Efficacy Scale. TMT = trail making test, Testteil A und B. UMSARS = Unified Multiple System Atrophy Rating Scale. YHC = junge Kontrollgruppe (young healthy controls).*

### 3.2 Kopfpulstest (VOR)

Der passive Kopfpulstest diente zur Einschätzung der VOR-Funktion in den Probandengruppen. Als Parameter, der das Verhältnis von Augen- zu Kopfbewegungen wiedergibt und somit die VOR-Funktion repräsentiert, wurde der *Velocity-Gain* berechnet und verglichen. Entsprechend der Versuchsdurchführung erfolgte die Berechnung jeweils separat für die Kopfbewegung zur linken und zur rechten Seite. Dabei zeigten sich nah beieinanderliegende Medianwerte, da die Kontrollgruppen 1.05 (links) und 1.02 (rechts) (YHC) sowie 1.05 (links) und 0.99 (rechts) (EHC) erreichten und die Patientengruppen mit 1.1 (links) und 0.99 (rechts) (PD) sowie 1.18 (links) und 1.10 (rechts) (PSP) nur wenig darüberlagen. Alle Probanden hatten damit eine intakte VOR-Funktion, repräsentiert durch Velocity-Gain-Werte um 1.0 bzw. über 1.0 (s. Abb. 8). Werte über 1.0 können auftreten, wenn die Augen sich schneller bewegten als der Kopf, beispielsweise bei Antizipation der Augenbewegung.



**Abb. 8: Funktion des horizontalen vestibulo-okulären Reflexes**

Ergebnisse aus dem passiven Kopfpulstest als Velocity-Gain-Werte über den ersten 100ms. Oben: Kopfpulstest nach links. Unten: Kopfpulstest nach rechts. Darstellung als Median und Quantilen (rot) und Konfidenzintervall des Mittelwerts (grün). YHC = junge Kontrollgruppe (young healthy controls), EHC = alte Kontrollgruppe (elderly healthy controls), PD = idiopathisches Parkinson-Syndrom, PSP = Progressive Supranukleäre Blickparese. Auf einen Vergleich der Patientengruppen mit der jungen Kontrollgruppe wurde verzichtet.

### 3.3 Langsame koordinierte Augen- und Kopfbewegung (VOR-Suppressionsfähigkeit)

#### 3.3.1 Analyse der Kopfbewegungen

Im ersten Teil des Experiments wurden langsame koordinierte Augen- und Kopfbewegungen in horizontaler Richtung untersucht. Die Analyse der horizontalen Kopfbewegung ergab eine mediane Amplitude von 43° in der jungen Kontrollgruppe und 40° in der alten Kontrollgruppe. Die beiden Patientengruppen hatten mit 28° (PD) und 29° (PSP) Amplitude einen etwas geringeren Bewegungsumfang. Im zweiten Versuchsabschnitt wurde die vertikale Kopfbewegung untersucht. Hier fielen die Unterschiede etwas geringer aus mit 25° bei der jungen Kontrollgruppe, 27° bei der alten Kontrollgruppe und 22° und 21° bei PD- und PSP-Patienten. Die Analyse der Kopfgeschwindigkeit ergab mediane Bewegungsfrequenzen im horizontalen Experiment von 0.13 Hz (YHC), 0.11 Hz (EHC), 0.12 Hz (PD) und 0.08 Hz (PSP). Im vertikalen Experiment waren es 0.15 Hz (YHC), 0.13 Hz (EHC), 0.12 (PD) und 0.09 Hz (PSP). Dies ist vor allem unter dem Aspekt wichtig, dass die Suppression des VOR geschwindigkeitsabhängig ist und physiologisch bei Frequenzen zwischen 0,01 Hz und 1 Hz optimal funktioniert [26, 68]. Anhand dieser Merkmale lässt sich erkennen, dass die Kopfbewegungen in allen Gruppen annähernd gleich und entsprechend der physiologischen Rahmenbedingungen ausgeführt wurden. Somit ist ein Vergleich der Gruppen valide.

**Tab. 5: Charakteristika der Kopfbewegung aus dem VOR-Suppressionsexperiment**

	YHC	EHC	PD	PSP
Amplitude horizontal (°)	43 (23-65)	40 (26-60)	28 (14-43)	29 (17-44)
Amplitude vertikal (°)	25 (16-35)	27 (14-37)	22 (10-31)	21 (10-34)
Frequenz horizontal (Hz)	0.13 (0.09-0.16)	0.11 (0.08-0.18)	0.12 (0.05-0.17)	0.08 (0.06-0.12)
Frequenz vertikal (Hz)	0.15 (0.08-0.20)	0.13 (0.08-0.21)	0.12 (0.07-0.16)	0.09 (0.06-0.11)

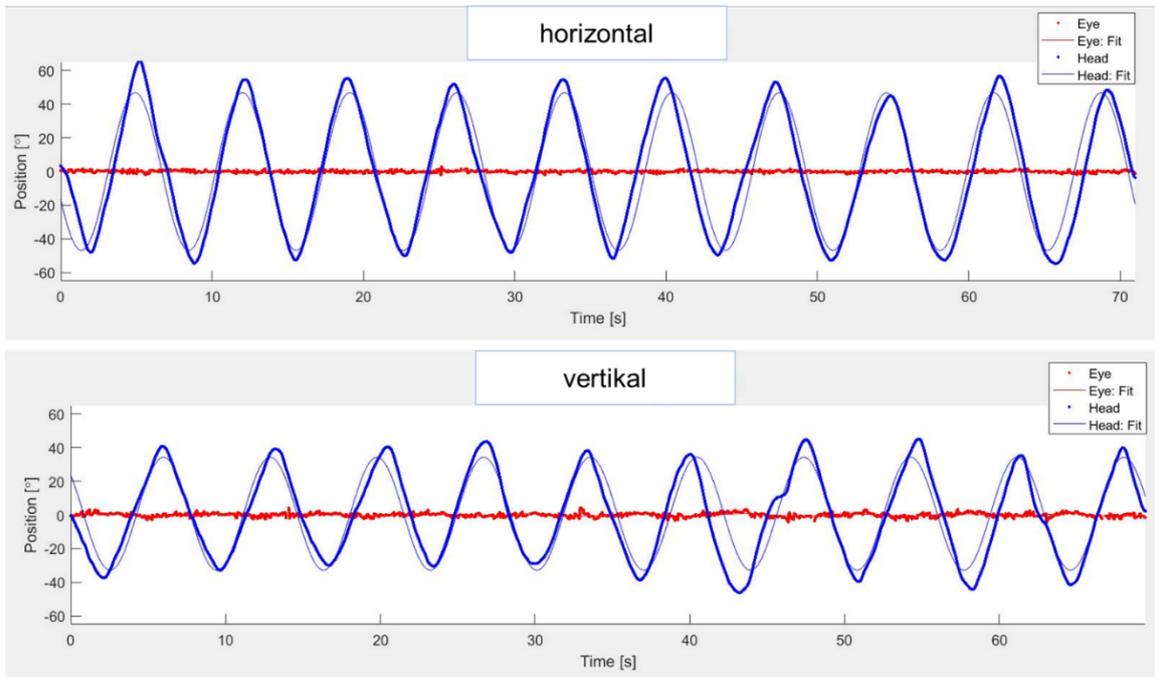
*Werte sind in Median (Spannweite) angegeben. YHC = junge Kontrollgruppe (young healthy controls), EHC = alte Kontrollgruppe (elderly healthy controls), PD = idiopathisches Parkinson-Syndrom, PSP = Progressive Supranukleäre Blickparese, VOR = vestibulo-okulärer Reflex.*

### 3.3.2 Analyse des Position Gains

Zur quantitativen Einschätzung der VOR-Suppressionsfähigkeit diene für jede Raumrichtung jeweils der *Position Gain*, der das Verhältnis der Augenposition zur Kopfposition ausdrückt. Da sich bei vollständiger VOR-Suppression die Augen relativ zur Kopfbewegung nicht in der Orbita bewegen, resultieren hierbei Werte von Null. An dieser Stelle zeigten sich Unterschiede zwischen den Gruppen. Exemplarisch sind in Abb. 9 die Auswertungen der VOR-Suppressionsfähigkeit von einem jungen Probanden und in Abb. 10 die Auswertung der VOR-Suppressionsfähigkeit von einem PSP-Patienten gezeigt. In beiden Fällen sind die gleichmäßigen Kopfbewegungen als blaue Graphen dargestellt, jeweils im oberen Teil der Abbildung in horizontaler und im unteren Teil in vertikaler Richtung.

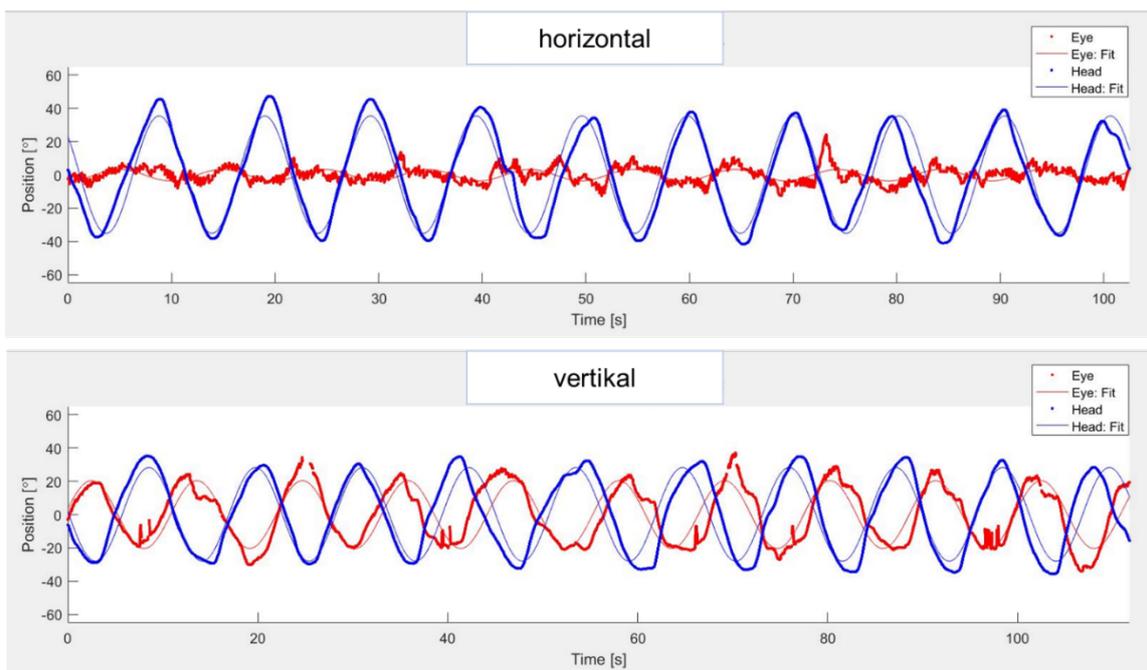
Beim jungen Probanden zeigen sich die im roten Graphen dargestellten Augenbewegungen als nahezu gerade Nulllinie, was bedeutet, dass sich die relative Position der Augen zum Kopf nicht ändert (s. Abb. 9). Hieran lässt sich erkennen, dass der junge Proband der Aufgabenstellung nachkommen konnte und die Augen auf das Blickziel (*head-fixed target*) gerichtet halten konnte, während sein Kopf bewegt wurde. Er war also in der Lage, den VOR zu unterdrücken. Dies gelang in gleichem Ausmaß sowohl in horizontaler wie auch in vertikaler Richtung.

Im Beispiel des PSP-Patienten sind hingegen auffällige Abweichungen der in rot dargestellten Augenbewegungen zu erkennen (s. Abb. 10). Dies bedeutet, dass es dem PSP-Patienten nicht gelingt, den VOR ausreichend zu unterdrücken und mit den Augen das Blickziel zu verfolgen. Stattdessen weichen die Augen in ihrer Position mehrfach vom Blickziel ab. Dies scheint in vertikaler Richtung deutlich stärker ausgeprägt zu sein, als in horizontaler Richtung.



**Abb. 9: VOR-Suppressions-Experiment eines jungen Probanden**

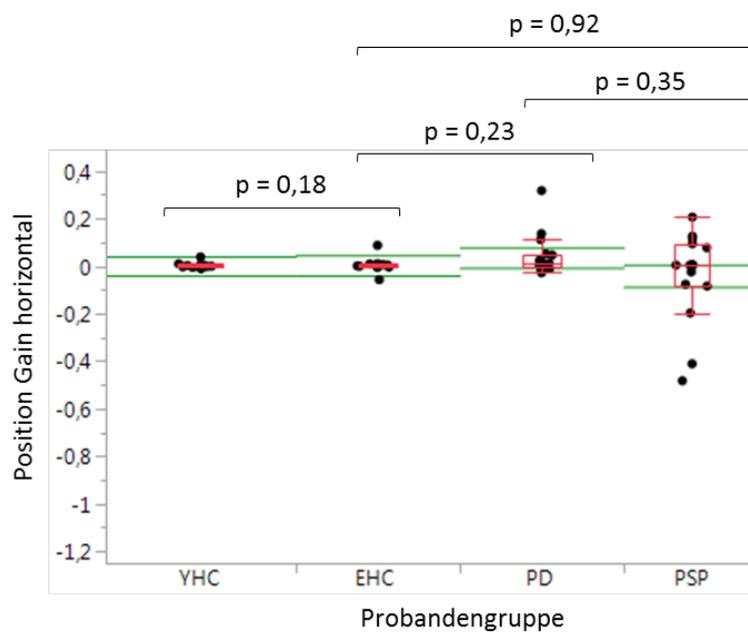
Oben: horizontale Kopfbewegung. Unten: vertikale Kopfbewegung. Blau = Kopfbewegung, rot = Augenbewegung relativ zur Kopfposition.

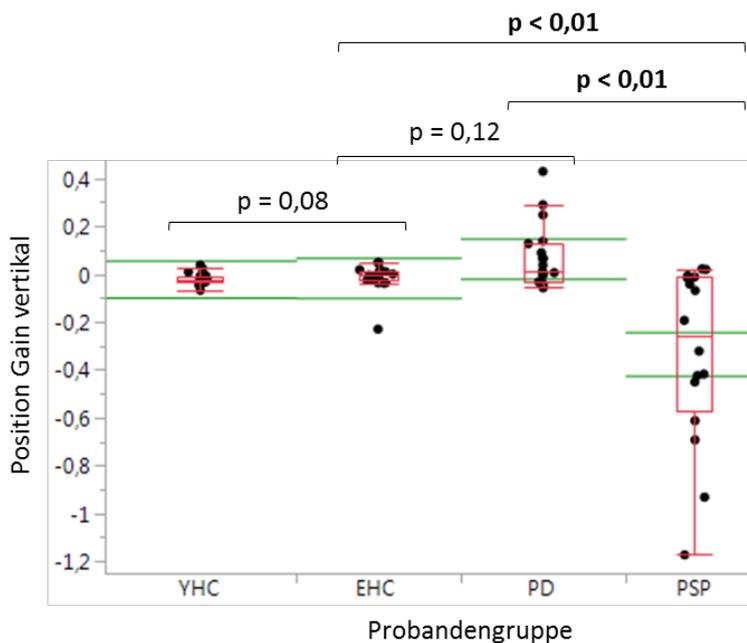


**Abb. 10: VOR-Suppressions-Experiment eines PSP-Patienten**

Oben: horizontale Kopfbewegung. Unten: vertikale Kopfbewegung. Blau = Kopfbewegung, rot = Augenbewegung.

Auch in den Gruppenvergleichen ließ sich dieser Sachverhalt erkennen. Im horizontalen Experiment wurden von allen Gruppen annähernd Werte des *Position Gain* um null erreicht, wenn auch mit deutlich größerer Streuung in der PSP-Gruppe als in den anderen Gruppen. Im Gegensatz dazu wichen die Werte im vertikalen Experiment deutlich ab (s. Abb. 11). Hierbei waren es vor allem die PSP-Patienten, deren Ergebnisse sich von den als normal zu wertenden Ergebnissen der anderen Gruppen unterschieden. Auffällig war dabei, dass in der PSP-Gruppe häufig negative Gain-Werte resultierten, die durch großen Versatz zwischen Augen- und Kopfposition, beispielsweise aufgrund nachlaufender Augenbewegungen zustande kommen können.



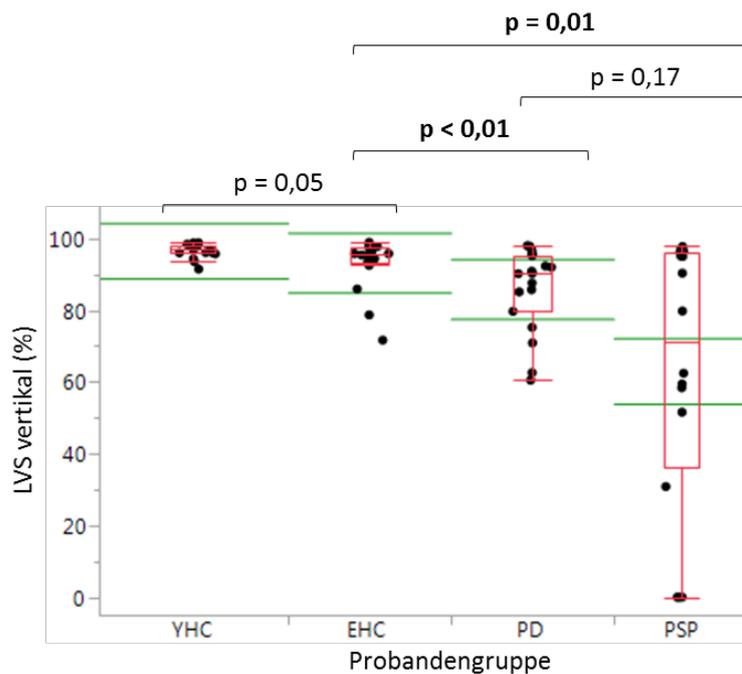
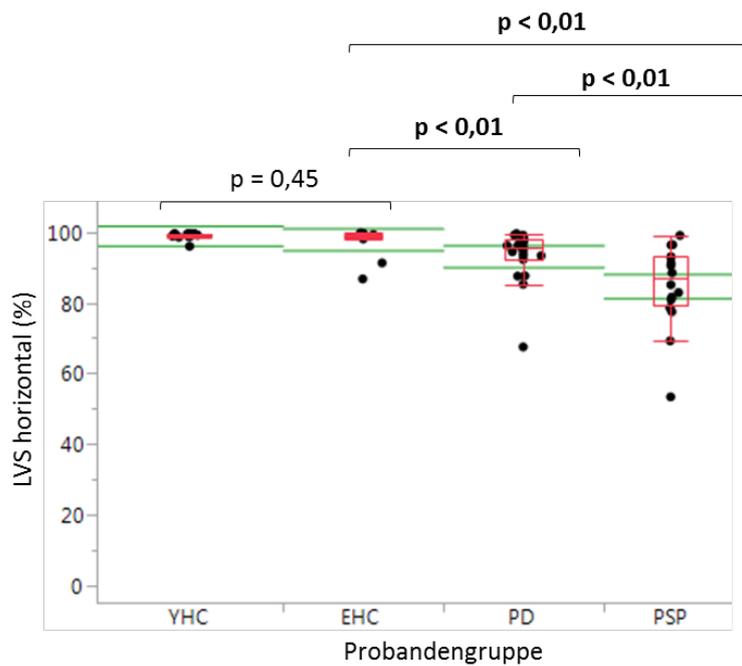


**Abb. 11: Position Gain im VOR-Suppressions-Experiment**

Position Gain (Verhältnis von Augen- zu Kopfposition) während VOR-Suppression mit head fixed target. Oben in horizontaler Richtung, unten in vertikaler Richtung. Werte sind dargestellt als Median und Quantilen (rot) und Konfidenzintervall des Mittelwerts (grün). *p*-Werte nach nicht-parametrischem Wilcoxon-Test. Signifikanzgrenze < 0,05. YHC = junge Kontrollgruppe (young healthy controls), EHC = alte Kontrollgruppe (elderly healthy controls), PD = idiopathisches Parkinson-Syndrom, PSP = Progressive Supranukleäre Blickparese. Auf einen Vergleich der Patientengruppen mit der jungen Kontrollgruppe wurde verzichtet.

### 3.3.3 Analyse des lag corrected VOR-suppression score (LVS)

Ein weiteres Maß zur Veranschaulichung der VOR-Suppressionsfähigkeit bildete der LVS (*lag corrected VOR-suppression score*). Hierbei zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen. Die beiden Kontrollgruppen erreichten in horizontaler Richtung mit 99% im Median die höchsten Raten der VOR-Suppression und somit intakte VOR-Suppressionsfähigkeit. Bei den Parkinson-Patienten lag dieser Wert mit 96% bereits signifikant niedriger im Vergleich zur altersgleichen Kontrollgruppe (s. Abb. 12). Die PSP-Gruppe wies mit 87% die geringste VOR-Suppressionsfähigkeit auf, die auch signifikant war im Vergleich zu den jeweiligen anderen Gruppen. Ähnliche Ergebnisse lieferte der Versuch der vertikalen Augen-/Kopfbewegung, bei dem die YHC 97% und die EHC 96% erreichten. Die PD-Patienten hatten eine reduzierte vertikale VOR-Suppressionsfähigkeit von 90% und die PSP-Patienten von 71%, was jeweils signifikant unterschiedlich gegen EHC war.

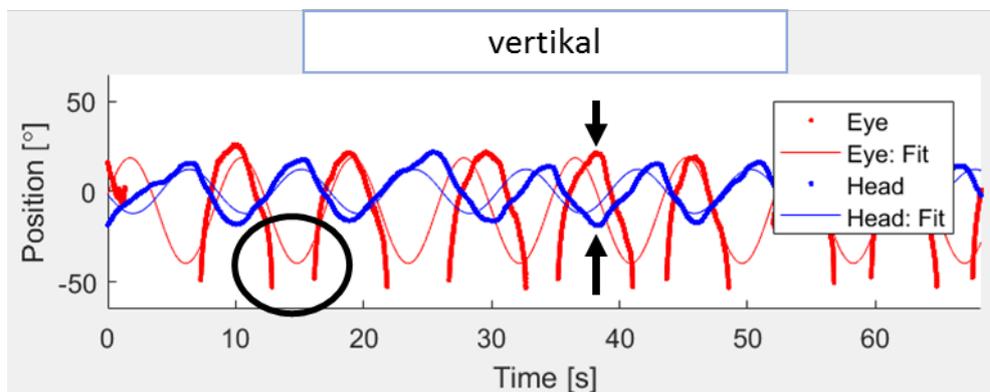


**Abb. 12: VOR-Suppressionsfähigkeit nach LVS**

VOR-Suppressionsfähigkeit mit head-fixed target, repräsentiert durch den lag corrected VOR-suppression score (LVS) in Prozent. Oben in horizontaler Richtung, unten in vertikaler Richtung. Darstellung als Median und Quantilen (rot) und Konfidenzintervall des Mittelwerts (grün).  $p$ -Werte nach nichtparametrischem Wilcoxon-Test. Signifikanzgrenze  $< 0,05$ . YHC = junge Kontrollgruppe (young healthy control), EHC = alte Kontrollgruppe (elderly healthy control), PD = idiopathisches Parkinson-Syndrom, PSP = Progressive Supranukleäre Blickparese. Auf einen Vergleich der Patientengruppen mit der jungen Kontrollgruppe wurde verzichtet.

### *Umgang mit erkrankungsbedingten Messschwierigkeiten*

Im VOR-Suppressions-Experiment musste ein PSP-Proband ausgeschlossen werden, da er aufgrund von Blepharospasmen (unwillkürliche Lidschlüsse) nicht in der Lage war, das Experiment durchzuführen (vgl. Kap. 2.2.1). Die Gruppengröße der PSP-Probanden betrug somit  $n = 16$ . Des Weiteren kamen bei drei PSP-Probanden negative Werte bei der Berechnung des vertikalen LVS zustande. Nach genauer Analyse der Datensätze zeigte sich, dass diese drei Probanden den VOR nicht supprimieren konnten. Dies führte dazu, dass bei der vertikalen Kopfbewegung die Pupille unter dem Augenlid verschwand und somit das Pupillensignal nicht mehr vom Eyetracker erfasst werden konnte (s. Abb. 13). Rechnerisch hatten sich daraus die negativen Werte des LVS ergeben. Klinisch ist es jedoch nicht sinnvoll, von negativer VOR-Suppression zu sprechen, da sich die möglichen Zustände ausschließlich zwischen intakter und nicht vorhandener VOR-Suppression bewegen können, wobei die nicht vorhandene Suppression als der kleinste mögliche Wert betrachtet werden muss. Die Entsprechung hierfür ist ein LVS von 0%. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurden die LVS-Werte dieser Probanden auf null gesetzt, was ihrer klinischen VOR-Suppressionsfähigkeit entspricht. Abgesehen davon zeigt sich in den korrekt aufgezeichneten Abschnitten genau jenes Phänomen, das bereits im Vorfeld hypothetisch als das Fehlen der VOR-Suppression formuliert worden war, nämlich dass Kopf- und Augenbewegungen komplett gegensätzlich verlaufen (vgl. Abb. 7 in Kap. 2.7.2).

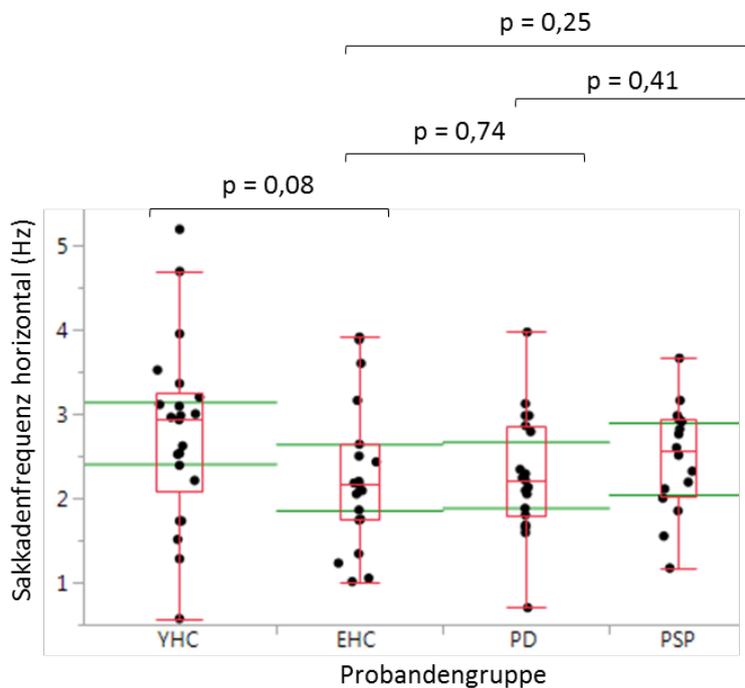


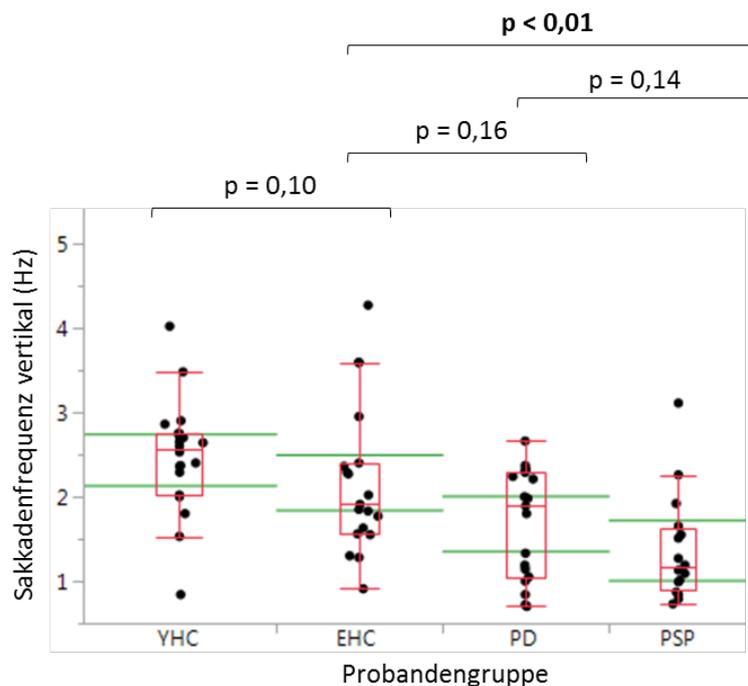
**Abb. 13: VOR-Suppressions-Experiment eines PSP-Probanden**

Ausschnitt aus einer Messung des VOR-Suppressions-Experiments in vertikaler Richtung eines PSP-Probanden mit auffälligen Werten. Blau = Kopfbewegung, rot = Augenbewegung. Der Kreis markiert eine Stelle, an der es durch das Augenlid zum Verlust des Signals gekommen war. Die Pfeile markieren eine Stelle von maximaler Antikorrelation, an der sich die Amplitude der Kopfbewegung und die Amplitude der Augenbewegung genau gegenüberstehen.

### 3.3.4 Analyse der Sakkadenfrequenz

Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen waren bei einer detaillierteren Betrachtung der Augenbewegungen zu erkennen. Bei der Analyse der Sakkadenfrequenz fiel auf, dass in horizontaler Richtung zwischen den Gruppen sehr ähnliche Ergebnisse zustande kamen, die Werte in vertikaler Richtung hingegen voneinander abwichen. So lag die mediane Sakkadenfrequenz im horizontalen Teil bei 2.95 Hz (YHC), 2.16 Hz (EHC), 2.21 Hz (PD) und 2.56 Hz (PSP). In vertikaler Richtung jedoch zeigte die junge Kontrollgruppe eine Sakkadenfrequenz von 2.57 Hz, während die alte Kontrollgruppe eine Sakkadenfrequenz von 1.91 Hz und die PD-Gruppe von 1.89 Hz erreichte. Bei den PSP-Patienten fiel die Sakkadenfrequenz bei vertikaler VOR-Suppression mit 1.16 Hz signifikant niedriger aus im Vergleich zur altersgleichen Kontrollgruppe (s. Abb. 14).

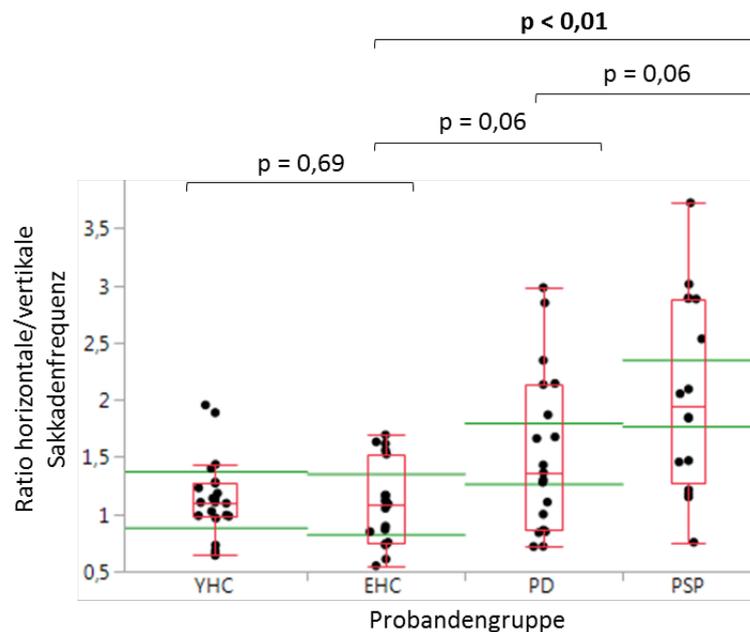




**Abb. 14: Sakkadenfrequenz bei VOR-Suppression**

Sakkadenfrequenz in Hz während VOR-Suppression mit head fixed target. Oben in horizontaler Richtung, unten in vertikaler Richtung. Darstellung als Median und Quantilen (rot) und Konfidenzintervall des Mittelwerts (grün). *p*-Werte nach nichtparametrischem Wilcoxon-Test. Signifikanzgrenze  $<0,05$ . YHC = junge Kontrollgruppe (young healthy controls), EHC = alte Kontrollgruppe (elderly healthy controls), PD = idiopathisches Parkinson-Syndrom, PSP = Progressive Supranukleäre Blickparese. Auf einen Vergleich der Patientengruppen mit der jungen Kontrollgruppe wurde verzichtet.

Um die Experimente der horizontalen und vertikalen VOR-Suppression auch innerhalb der Gruppen miteinander zu vergleichen, wurde das Verhältnis von horizontaler zu vertikaler Sakkadenfrequenz ermittelt. Hierbei zeigten sich Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei den beiden Kontrollgruppen war das Verhältnis mit 1.10 (YHC) und 1.09 (EHC) im Median annähernd ausgeglichen. Im Falle der PD-Patienten ergab sich ein etwas höheres Verhältnis von 1.36 mit dem Trend zur Signifikanz bei  $p=0,06$ . Bei den PSP-Patienten zeigte sich das Verhältnis von horizontaler zu vertikaler Sakkadenfrequenz mit 1.95 signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe und vom Trend her auch gegenüber den PD-Patienten.

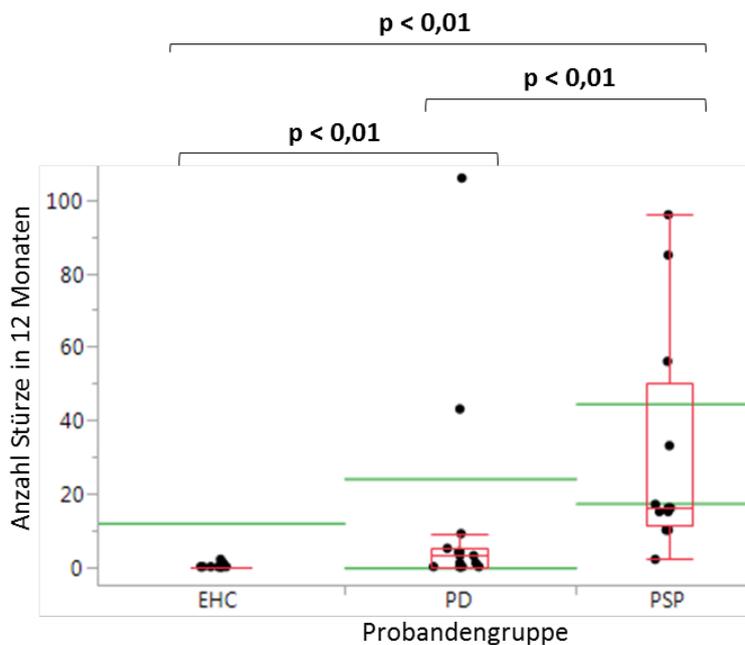


**Abb. 15: Verhältnis von horizontaler zu vertikaler Sakkadenfrequenz während VOR-Suppression**

Verhältnis von horizontaler zu vertikaler Sakkadenfrequenz während VOR-Suppression. Darstellung als Median und Quantilen (rot) und Konfidenzintervall des Mittelwerts (grün).  $p$ -Werte nach nichtparametrischem Wilcoxon-Test. Signifikanzgrenze  $<0,05$ . YHC = junge Kontrollgruppe (young healthy controls), EHC = alte Kontrollgruppe (elderly healthy controls), PD = idiopathisches Parkinson-Syndrom, PSP = Progressive Supranukleäre Blickparese. Auf einen Vergleich der Patientengruppen mit der jungen Kontrollgruppe wurde verzichtet.

### 3.4 Prospektives Sturzmonitoring

Im Follow-up-Zeitraum von 12 Monaten wurden im Rahmen der Telefoninterviews von den Probanden insgesamt 565 Stürze berichtet. Mit 375 Stürzen war die Gruppe der PSP-Patienten anteilig am stärksten betroffen (Median 16 Stürze; Spannweite 2-96 Stürze), gefolgt von der PD-Gruppe mit 187 Stürzen (Median 3 Stürze; Spannweite 0-106 Stürze). Die alte Kontrollgruppe wies über den Beobachtungszeitraum insgesamt 3 Stürze auf (Median 0 Stürze; Spannweite 0-3 Stürze). Die jungen Probanden wurden nicht zu prospektiven Stürzen befragt. In beiden Patientengruppen zeigte sich, dass es bei einigen wenigen Probanden zu deutlich mehr Stürzen gekommen war als bei den anderen Probanden. Im Vergleich zur alten Kontrollgruppe hatten beide Patientengruppen signifikant mehr Stürze erlitten.



**Abb. 16: Prospektives Sturzmonitoring**

Anzahl der prospektiv erhobenen Stürze im Follow-up Zeitraum von 12 Monaten. Darstellung als Median und Quantilen (rot) und Konfidenzgrenzen des Mittelwerts (grün). *p*-Werte nach nichtparametrischem Wilcoxon-Test. Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ . EHC = alte Kontrollgruppe (elderly healthy controls), PD = idiopathisches Parkinson-Syndrom, PSP = Progressive Supranukleäre Blickparese.

### 3.5 Korrelationen

#### 3.5.1 Korrelation der VOR-Suppressionsfähigkeit mit klinischen Merkmalen

Bei der Auswertung der erhobenen Daten fiel auf, dass es fast in jeder Gruppe einige Probanden gab, die sich hinsichtlich der VOR-Suppressionsfähigkeit deutlich von den anderen Probanden der Gruppe abhoben. Dies veranlasste weitere detaillierte Analysen zu auffälligen Merkmalen dieser Probanden.

In der alten Kontrollgruppe hatten drei Probanden niedrigere Werte in der vertikalen VOR-Suppressionsfähigkeit erreicht. Der Verdacht, dies könne an kognitiven Defiziten liegen, bestätigte sich nicht, da diese drei Probanden mit 27, 29 und 29 Punkten im MOCA-Test als kognitiv nicht eingeschränkt einzustufen waren.

Auch bei den PD-Patienten lagen fünf Probanden weit unter dem Median ihrer Gruppe in der vertikalen VOR-Suppressionsfähigkeit. Drei davon hatten im MOCA-Test 19, 23 und 23 Punkte erreicht, was kognitive Defizite erkennen lässt. Im Vergleich zu den

anderen PD-Patienten der Gruppe waren diese drei Probanden motorisch deutlich schwerer betroffen (MDS-UPDRS III von 58, 50 und 44 Punkten). Bei den anderen beiden PD-Probanden, die ebenfalls nur eine geringe VOR-Suppressionsfähigkeit gezeigt hatten, konnten diese Zusammenhänge jedoch nicht festgestellt werden.

In der Gruppe der PSP-Patienten fielen ebenfalls fünf Probanden durch deutlich schlechtere Ergebnisse in der vertikalen VOR-Suppression auf. Diese wiesen alle laut MOCA-Test milde kognitive Defizite auf (Werte zwischen 18 und 22 Punkten). Drei von ihnen waren anhand der MDS-UPDRS als motorisch schwer betroffen eingestuft worden (höherer Score als der Median der Gruppe), die beiden anderen waren hingegen weniger betroffen (niedrigerer Score als Median der Gruppe). Ähnlich verhielt es sich mit der PSP-Rating Scale: die drei Probanden mit der geringsten VOR-Suppressionsfähigkeit waren die, die in der Subscala IV Ocular die höchsten Werte der Gruppe erreicht hatten.

Die untersuchten Probandengruppen hatten wie bereits beschrieben sehr unterschiedliche Leistungen der VOR-Suppression erreicht. Um mögliche Zusammenhänge zwischen der VOR-Suppressionsfähigkeit und klinischen Merkmalen aufzudecken, wurden Korrelationen nach nichtparametrischem Spearman-Test berechnet. Als mögliche relevante Faktoren wurden dabei die Kognition und der motorische Funktionszustand berücksichtigt. Bei den PSP-Patienten wurde zudem noch die PSP-Rating Scale mit einbezogen (s. Tab. 6).

**Tab. 6: Korrelation der VOR-Suppressionsfähigkeit mit klinischen Merkmalen nach Spearman**

	EHC (n=19)		PD (n=19)		PSP (n=16)	
	Spearman's $\rho$	$ \rho $	Spearman's $\rho$	$ \rho $	Spearman's $\rho$	$ \rho $
<i>Korrelation mit horizontaler VOR-Suppressionsfähigkeit (LVS)</i>						
MOCA	-0.11	0.65	0.48	<b>0.04</b>	0.70	<b>0.003</b>
MDS-UPDRS III	-0.21	0.39	-0.64	<b>0.003</b>	-0.28	0.29
MDS-UPDRS axial motor score	0.22	0.38	-0.62	<b>0.004</b>	-0.18	0.50

PSPRS IV Ocular	-	-	-	-	-0.55	<b>0.03</b>
PSPRS Gesamt	-	-	-	-	-0.50	<b>0.05</b>
<b>Korrelation mit vertikaler VOR-Suppressionsfähigkeit (LVS)</b>						
MOCA	0.16	0.51	0.39	0.10	0.56	<b>0.02</b>
MDS-UPDRS III	-0.40	0.09	-0.31	0.19	-0.42	0.11
MDS-UPDRS axial motor score	-0.13	0.60	-0.28	0.24	-0.57	<b>0.02</b>
PSPRS IV Ocular	-	-	-	-	-0.85	<b>&lt;0.001</b>
PSPRS Gesamt	-	-	-	-	-0.61	<b>0.01</b>

*Nichtparametrische Korrelation nach Spearman zwischen horizontaler und vertikaler VOR-Suppressionsfähigkeit anhand des LVS und klinischen Merkmalen. Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ . EHC = alte Kontrollgruppe (elderly healthy controls), PD = idiopathisches Parkinson-Syndrom, PSP = Progressive supranukleäre Blickparese. MDS-UPDRS = Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Teil III. MOCA = Montreal Cognitive Assessment. PSP-RS = PSP-Rating Scale, mit Subskala IV.*

In der Auswertung der alten Kontrollgruppe ließ sich kein Zusammenhang zwischen der VOR-Suppressionsfähigkeit und den klinischen Merkmalen feststellen.

Bei den PD-Patienten zeigten sich hingegen mehrere Zusammenhänge zwischen der VOR-Suppressionsfähigkeit und den klinischen Parametern. So korrelierte beispielsweise die horizontale VOR-Suppression signifikant negativ mit den motorischen Skalen. Dies bedeutet eine niedrigere, also schlechtere VOR-Suppression, je höher, also schlechter der Punktwert in der MDS-UPDRS war. Für die Kognition, die anhand des MOCA dargestellt wurde, ließ sich eine positive Korrelation beobachten. Die Probanden zeigten somit eine umso höhere VOR-Suppressionsfähigkeit, je höher der MOCA-Test ausgefallen war, d.h. je höher auch ihre kognitive Leistungsfähigkeit war. Bei der Berechnung der Korrelation mit der vertikalen VOR-Suppressionsfähigkeit (LVS) traten diese Zusammenhänge jedoch nicht auf.

In der Gruppe der PSP-Patienten war eine positive Korrelation der VOR-Suppression mit dem MOCA-Test festzustellen, zutreffend sowohl für die horizontale als auch die vertikale VOR-Suppression. Die Probanden, die anhand niedriger Werte im MOCA-Test als kognitiv eingeschränkt gewertet wurden, hatten niedrige Werte in der VOR-Suppression erreicht. Des Weiteren korrelierte der *axial motor score* der MDS-UPDRS signifikant negativ mit der vertikalen VOR-Suppression. Je höher die Punktzahl im

*axial motor score* war, das heißt, je schwerer ein Proband motorisch betroffen war, desto geringer war seine VOR-Suppressionsfähigkeit bei vertikaler Kopfbewegung. Für die horizontale VOR-Suppression ließ sich kein Zusammenhang mit motorischen Parametern beobachten. Ebenso zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der PSP Rating Scale und der Subskala IV ocular mit der horizontalen und vertikalen VOR-Suppression. Dies bedeutet, dass je schwerer Patienten von der PSP betroffen waren, umso weniger waren sie in der Lage, den VOR zu unterdrücken. Dies traf insbesondere für Patienten mit ausgeprägten okulären Symptomen zu.

### 3.5.2 Korrelation der VOR-Suppressionsfähigkeit mit Sturzanzahl

Um herauszufinden, ob zwischen der Funktion der VOR-Suppression und zukünftigen Stürzen ein Zusammenhang besteht, wurden die Korrelationen nach nicht-parametrischem Spearman-Test berechnet. Als Parameter, der die VOR-Suppression repräsentiert, wurde hierfür der LVS gewählt. Die Berechnung der Korrelation erfolgte für die Anzahl der Stürze im Follow-up-Zeitraum von 12 Monaten (s. Tab. 7).

**Tab. 7: Korrelation zwischen VOR-Suppressionsfähigkeit und prospektiven Stürzen nach Spearman**

	VOR-Suppression horizontal		VOR-Suppression vertikal	
	Spearman's $\rho$	$ \rho $	Spearman's $\rho$	$ \rho $
<b>EHC n = 16</b>	0.04	0.89	-0.15	0.59
<b>PD n = 15</b>	-0.73	<b>0.002</b>	-0.29	0.29
<b>PSP n = 12</b>	-0.02	0.96	0.17	0.60

*Nichtparametrische Korrelation nach Spearman zwischen horizontaler und vertikaler VOR-Suppressionsfähigkeit anhand des LVS und der Anzahl der prospektiven Stürze in 12 Monaten. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt. EHC = alte Kontrollgruppe (elderly healthy controls), PD = idiopathisches Parkinson-Syndrom, PSP = Progressive supranukleäre Blickparese. Bei der jungen Kontrollgruppe wurden prospektive Stürze nicht erhoben.*

In der Auswertung zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der horizontalen VOR-Suppressionsfähigkeit und prospektiven Stürzen in der PD-Gruppe. In den anderen Gruppen ließ sich keine signifikante Korrelation erkennen. Auch zwischen der vertikalen VOR-Suppressionsfähigkeit und prospektiven Stürzen fand sich keine Korrelation.

Um die Unterschiedlichkeit der Individuen hinsichtlich der Sturzanzahl, die innerhalb der Gruppen bereits deutlich auffielen statistisch besser abzubilden, wurde weiterhin die Methode der negativen binominalen Regression verwendet. Hierbei bildete der Median des LVS jeder Gruppe den Grenzwert, nachdem die Gruppe in jeweils zwei Subgruppen unterteilt wurde: eine Gruppe mit niedriger VOR-Suppressionsfähigkeit und eine Gruppe mit hoher VOR-Suppressionsfähigkeit. Anhand dieser an die Performance angepassten Gruppeneinteilung wurde die Regression mit der Anzahl der prospektiven Stürze in 12 Monaten berechnet (s. Tab. 8).

In der alten Kontrollgruppe zeigte sich eine niedrige Sturzinzidenz, welche unabhängig von der Qualität der VOR-Suppressionsfähigkeit zu sein scheint. Jedoch zeigten in der PD-Gruppe die Probanden mit einer niedrigen horizontalen VOR-Suppressionsfähigkeit (Median 89.97%, Spannweite 67-94%) eine signifikant höhere Sturzinzidenz als die Probanden mit einer hohen VOR-Suppressionsfähigkeit (Median 97.36%, Spannweite 95-100%) von 21.88 Stürzen pro Personenjahr gegenüber 0.57 Stürzen pro Personenjahr. Für den Grad der vertikalen VOR-Suppressionsfähigkeit ließ sich dieser Zusammenhang jedoch nicht beobachten. In der Gruppe der PSP-Patienten war kein Zusammenhang zwischen der VOR-Suppressionsfähigkeit und der Sturzinzidenz zu erkennen.

**Tab. 8: Korrelation der VOR-Suppressionsfähigkeit mit prospektiven Stürzen in 12 Monaten durch negative binominale Regressionsanalyse**

	EHC n = 16		PD n= 15		PSP n= 12	
	Median (Spannw.)	Sturzinzidenz (KI)	Median (Spannw.)	Sturzinzidenz (KI)	Median (Spannw.)	Sturzinzidenz (KI)
<i>Horizontale VOR-Suppressionsfähigkeit</i>						
<b>Niedrig</b>	98.51 (87-99)	0.13 (0.2; 1.00)	89.97 (67-94)	<b>21.88</b> (10.77; 44.43)	79.74 (53-85)	34.00 (15.10; 76.57)
<b>Hoch</b>	99.28 (99-100)	0.25 (0.05; 1.18)	97.36 (95-100)	<b>0.57</b> (0.17; 1.95)	94.75 (89-99)	27.83 (12.43; 62.84)
<i>Vertikale VOR-Suppressionsfähigkeit</i>						
<b>Niedrig</b>	92.93 (72-96)	0.13 (0.2; 1.00)	80.19 (61-90)	8.13 (3.90; 16.93)	41.20 (0-59)	33.67 (14.95; 75.83)

<b>Hoch</b>	97.61	0.25	92.34	16.29	95.09	28.17
	(96-99)	(0.05; 1.18)	(90-98)	(7.59; 34.94)	(80-97)	(12.48; 63.58)

*VOR-Suppressionsfähigkeit in % anhand des LVS (lag corrected VOR suppression-score), dargestellt als Median (Spannweite). Sturzinzidenz in Stürzen pro Personenjahr und Konfidenzintervall (KI). Gruppeneinteilung nach median split-Verfahren mit niedrig < Median des LVS und hoch > Median des LVS. EHC = alte Kontrollgruppe (elderly healthy controls), PD = idiopathisches Parkinson-Syndrom, PSP = Progressive Supranukleäre Blickparese. Fett gedruckt = signifikanter Unterschied mit Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ .*

## 4 Diskussion

In der hier vorgelegten Studie wurden Augenbewegungen als Risikofaktoren für Stürze untersucht. Hierfür wurden der VOR und die VOR-Suppression bei älteren Personen und bei PD- und PSP-Patienten gemessen. Anschließend wurden Stürze über einen Zeitraum von 12 Monaten erhoben. Anhand verschiedener Methoden wurden die Zusammenhänge zwischen dem VOR, der VOR-Suppression und klinischen Merkmalen mit der prospektiven Stürzhäufigkeit analysiert. Im Folgenden sollen nun die einzelnen Aspekte detailliert diskutiert werden.

### 4.1 Klinische Daten

Die in der Anamnese erhobenen klinischen Parameter charakterisieren die in der vorliegenden Studie untersuchten Personengruppen.

#### 4.1.1 Alter

Die junge Kontrollgruppe, die aus gesunden Probanden im Alter von 19 bis 35 Jahren bestand, repräsentiert dabei den physiologischen Normalzustand. Erwartungsgemäß schnitt diese Gruppe bei den kognitiven Tests mit den höchsten Punktwerten ab und bei den krankheitsspezifischen motorischen Skalen mit null Punkten. Bei der Erhebung der retrospektiven Stürze wurden nur wenige einzelne Sturzereignisse berichtet.

Dem gegenüber zeigte die alte Kontrollgruppe mit einem medianen Alter von 72 Jahren im Bereich der Kognition insgesamt eine milde Reduktion gegenüber der jungen Kontrollgruppe. Die motorischen Scores fielen weitgehend unauffällig aus. Auch in dieser Gruppe waren retrospektiv Stürze nur selten vorgekommen.

Bei der Betrachtung der Patientengruppen fielen einige Unterschiede zwischen den Gruppen auf. So betrug beispielsweise das Alter der PD-Patienten im Median 74 Jahre, während die PSP-Patienten im Median 64 Jahre alt waren.

#### 4.1.2 Erkrankungsdauer und -alter

Deutlich ausgeprägt zeigte sich auch der Unterschied in der Erkrankungsdauer, die bei den PD-Patienten im Median 9 Jahre betrug, bei den PSP-Patienten jedoch nur 4 Jahre.

Diese Unterschiede lassen sich auf Charakteristika dieser beiden Erkrankungen zurückführen. Zwar manifestieren sich beide in ähnlichem Lebensalter mit 64,5 Jahren bei PD [44] und 63 Jahren bei der PSP [51], doch der Verlauf und vor allem die Progressionsgeschwindigkeit unterscheiden sich deutlich. Während bei PD Verläufe über viele Jahre die Regel sind, die von 6.9 – 14.9 Jahren oder sogar mehr reichen [69], beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit der PSP-Patienten ab Diagnosestellung ca. 6 Jahre im Subtyp Richardson-Syndrom und 9 Jahre im Subtyp PSP-P [70]. Hieraus lässt sich erkennen, dass die PSP deutlich schneller voranschreitet, was auch einen deutlich schnelleren Abbau der motorischen Funktionen mit sich bringt. Insbesondere das Auftreten von Stürzen als Zeichen reduzierter posturaler Stabilität ist bei der PSP schon in frühen Erkrankungsstadien, genauer gesagt den ersten beiden Erkrankungsjahren charakteristisch und wird bei 62% der Patienten als Initialsymptom beobachtet [51, 71]. In der Klassifikation der Movement Disorder Society wurden wiederholte unprovokierte Stürze innerhalb von 3 Jahren daher als eines von vier Kernkriterien für die Diagnosestellung der PSP benannt [53]. Bei PD hingegen treten Stürze oft erst im Verlauf der Erkrankungsjahre gehäuft auf [72, 73]. Vor dem Hintergrund, dass diese Studie auf Personen ausgerichtet war, die bereits motorisch eingeschränkt und sturzgefährdet waren, ergab sich somit bei der Rekrutierung bei den PD-Patienten ein etwas höheres medianes Alter als bei den PSP-Patienten.

#### 4.1.3 Motorische Merkmale

Im Hinblick auf den motorischen Funktionszustand fielen die beiden Patientengruppen ähnlich aus. Hier wurden die PD-Patienten mit im Median 40 Punkten in der MDS-UPDRS und 20 Punkten im UMSARS eingestuft, die PSP-Patienten mit 41 Punkten in der MDS-UPDRS und 25 Punkten im UMSARS. Im Vergleich mit anderen ähnlichen Studien fiel auf, dass die hier untersuchten Probanden motorisch etwas schwerer betroffen waren. In einer Studie, die 52 PD-Patienten über einen Zeitraum von einem Jahr hinsichtlich Stürzen beobachtet hatte, hatten die Probanden einen durchschnittlichen UPDRS-Score von nur 18 Punkten [4]. Auch bei Bloem et al. [5] waren die 59 untersuchten PD-Probanden mit 32 Punkten in der UPDRS motorisch weniger betroffen als die Stichprobe der hier vorliegenden Studie. Auch bezüglich der PSP waren in ähnlichen Studien die Probanden etwas weniger betroffen. Zampieri et al.

hatten beispielsweise 19 PSP-Probanden hinsichtlich des Gangbildes mit und ohne Training untersucht; diese Probanden hatten in der UPDRS 20 bzw. 22 Punkte erreicht [74]. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass in der vorliegenden Studie vor allem Probanden ausgewählt worden waren, die bereits einmal oder mehrmals gestürzt waren. Da dies in der Regel Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien sind, resultierten nun auch die höheren Score-Werte.

#### 4.1.4 Nicht-motorische Merkmale

Bei den nichtmotorischen Merkmalen fiel auf, dass die PSP-Patienten in den kognitiven und psychischen Bereichen stärker betroffen waren als die PD-Patienten. Während der MOCA-Test mit im Median 26 Punkten bei den PD-Patienten und 24 Punkten bei den PSP-Patienten eine generell fehlende oder nur mild verringerte allgemeine kognitive Leistung der Patientengruppen aufzeigte, wurde anhand des TMT deutlich, dass speziell bei den PSP-Patienten eine Einschränkung der Exekutivfunktionen vorlag. Auch psychische Symptome, die anhand der ADS und des NPI erfasst wurden, waren bei den PSP-Patienten stärker ausgeprägt. Dies ist unter anderem auch Ausdruck davon, dass bei der PSP verschiedene Areale des Gehirns, insbesondere frontale Bereiche von degenerativen Veränderungen betroffen sind. Diese psychischen Aspekte wurden in der Literatur beispielsweise von Golbe et al. [51] bereits als typisch beschrieben, unter anderem in Form von intellektueller Verlangsamung und eben auch Einschränkung der Exekutivfunktionen.

Bezüglich der kognitiven Fähigkeiten erwies sich die hier untersuchte Stichprobe als vergleichbar mit anderen in der Literatur vorbeschriebenen Gruppen. Bei Zampieri et al. [74] hatten die 19 untersuchten PSP-Patienten einen medianen Punktwert im Mini-Mental-Status-Test von 26 und 27 Punkten erreicht (MMSE, Mini-Mental State Examination).

#### 4.1.5 Retrospektive Stürze

Hinsichtlich der retrospektiven Stürze waren von der alten Kontrollgruppe nur einzelne wenige Stürze berichtet worden. In beiden Patientengruppen fiel eine enorme Streubreite der Angaben auf. Der Median der Sturzanzahl lag bei den PD-Patienten zwar bei nur einem Sturz im letzten Jahr, doch wurden von wenigen Probanden sehr

häufige Stürze bis hin zu 200 im vergangenen Jahr berichtet. Dennoch war es andererseits bei vielen Probanden noch nie zu einem Sturz gekommen.

Bei den PSP-Patienten zeigte sich ebenfalls eine große Streubreite der Sturzanzahl, doch kamen hier Stürze insgesamt mit einem Median von 15 im vergangenen Jahr häufiger vor. Außerdem konnte keiner der Probanden Stürze gänzlich verneinen, da es bei allen Probanden schon zu Sturzereignissen gekommen war. Dies spiegelt sich auch darin wider, dass Stürze zu den Diagnosekriterien der PSP zählen.

Ähnliche Ergebnisse wurden beispielsweise von Camicioli et al. [4] beschrieben, die 52 PD-Patienten und 50 Kontrollprobanden im Alter von durchschnittlich 71 Jahren für 12 Monate beobachtet hatten. Hierbei traten bei den PD-Patienten im Median 1.5 Stürze auf mit einer Streubreite von 0-14 Stürzen, während bei den Kontrollprobanden im Median nur 0.5 Stürze (0-6 Stürze) vorgekommen waren. PSP-Patienten waren in dieser Studie nicht berücksichtigt worden.

## 4.2 VOR

### 4.2.1 VOR im Gruppenvergleich

Die Funktion des VOR wurde anhand des Kopf-Impuls-Tests ermittelt. Der entscheidende Parameter hierbei war der Velocity-Gain, der das Verhältnis von Augen- und Kopfgeschwindigkeit repräsentiert und mit einem Wert von 1 eine vollständige Funktion angibt, mit Werten von 0 ein Fehlen der VOR-Funktion. Interessanterweise erreichten hierbei alle Gruppen mediane Velocity-Gain-Werte von nahezu 1 und nur wenige Individuen schnitten mit geringeren Werten von unter 1 ab. Somit kann man insgesamt von einer intakten VOR-Funktion aller Gruppen ausgehen. Dies ist insofern erstaunlich, da der VOR und seine Verschaltungswege doch sehr komplexe und daher vulnerable Netzwerke und Strukturen beanspruchen.

Auffällig war bei den Ergebnissen des Kopf-Impuls-Tests, dass bei einigen Probanden höhere Velocity-Gain-Werte als 1 gemessen worden waren. Dies kam hauptsächlich bei den PSP-Patienten und PD-Patienten vor, aber auch bei einigen jungen und alten Kontrollen. Ein Velocity-Gain-Wert von über 1 bedeutet, dass sich die Augen schneller bewegten als der Kopf.

Es gibt in der Literatur verschiedene Untersuchungen zur Dynamik des VOR-Gains. Das et al. fanden beispielweise heraus, dass sich der VOR-Gain durch vorangehende Augenbewegungen erhöhen lässt. Es wurden 11 gesunde Probanden untersucht, die höhere Gain-Werte bei plötzlicher horizontaler Kopfbewegung erzielten, wenn sie unmittelbar vor der Kopfbewegung horizontale Sakkaden oder horizontale glatte Blickfolgebewegungen durchgeführt hatten [75]. Gain-Werte über 1.0 wurden dabei allerdings nicht beschrieben. Tabak et al. hingegen beobachteten bei 15 gesunden Probanden auch größere VOR-Gain-Werte von bis zu 1.2 [76]. Allerdings wurde für dieses Experiment eine oszillierende Kopfbewegung von großer Geschwindigkeit bis zu 20 Hz angewendet, was also nicht mit den Versuchsbedingungen der hier vorliegenden Studie vergleichbar ist.

Für das hier beobachtete Phänomen kommen in Zusammenschau der Literatur und den angestellten Überlegungen folgende Ursachen in Frage. Erstens könnte es sein, dass bei einigen Einzelversuchen die Augenbewegung *antizipiert* wurde, also dass der Proband bereits eine Augenbewegung ausführte, in welcher Richtung er den nächsten Kopfpuls erwartete. Zwar wurden die Kopfpulse in die beiden Richtungen zur rechten oder linken Seite nach einem nicht regelmäßigen und daher für den Probanden nicht vorhersehbaren Schema durch den Untersucher durchgeführt, doch lässt sich eine gelegentliche Antizipation nicht ausschließen. Zweitens könnte ein Velocity-Gain-Wert von größer als 1 durch eine *Überkompensation* zu erklären sein. Auf die abrupten Kopfpulse im experimentellen Setting wurden etwas zu schnelle Augenbewegungen generiert.

#### 4.2.2 VOR bei Älteren

In der Literatur sind Defizite der VOR-Funktion bei Älteren beispielsweise von Kerber et al. [42] beschrieben worden. Dabei wurden 53 ältere Personen 9 Jahre lang jährlich untersucht. Während diesem Zeitraum konnte eine signifikante Abnahme des VOR-Gains festgestellt werden. Auch Baloh et al. [30] konnten an einer Gruppe von 57 gesunden älteren Personen zeigen, dass sich der VOR-Gain über den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren reduzierte. Hierbei wurde insbesondere eine amplitudenabhängige Abnahme des VOR-Gains beschrieben.

In der vorliegenden Studie wiesen hingegen alle untersuchten Probandengruppen im Mittel eine intakte VOR-Funktion auf. Der Vergleich erfolgte in dieser Studie zwischen der jungen Kontrollgruppe und den älteren Probandengruppen. Das hier diskutierte Ergebnis kann dahingehend interpretiert werden, dass der VOR eine sehr elementare Funktion für den menschlichen Gang und die Koordination ausübt. Dies bedeutet, dass selbst wenn andere Systeme bereits von Degeneration betroffen sind, immer noch die Fähigkeit aufrechterhalten wird, die Umwelt während Körperbewegungen mit dem Blick stabil wahrnehmen zu können. Die oben geschilderten altersbedingten Veränderungen des VOR sind klinisch nicht als hochrelevant zu werten.

#### 4.2.3 VOR bei PD

In Bezug auf PD wurden in der Literatur bereits mehrere Veränderungen der Okulomotorik teilweise kontrovers beschrieben. White et al. [77] stellten bei 14 untersuchten PD-Patienten einen reduzierten VOR-Gain in Dunkelheit fest. Die Probanden konnten den Gain zwar durch ein visuelles Blickziel verbessern, lagen aber dennoch niedriger als die 10 altersentsprechenden Kontrollprobanden. Dieses Ergebnis konnte in der hier vorliegenden Studie nicht bestätigt werden, da die PD-Patienten nahezu identische VOR-Gain-Werte erreicht hatten wie die Kontrollgruppe. Übereinstimmend mit dem Ergebnis der hier vorgestellten Studie hatten Rascol et al. [35] Abweichungen der Sakkadenlatenz, -amplitude und -geschwindigkeit bei PD-Patienten beschrieben, während der VOR-Gain als nicht verändert gegenüber gesunden Vergleichspersonen beschrieben wurde. Ebenso hatten auch Nakamura et al. [34] zwar einen reduzierten Gain bei glatter Blickfolge sowie einen beeinträchtigten optokinetischen Nystagmus bei PD-Patienten festgestellt, jedoch keine Veränderung des VOR-Gain. Auch Rottach et al. [78] hatten an 5 PD-Patienten eine intakte VOR-Funktion festgestellt, die sich nicht von der der 7 Kontrollprobanden unterschied. Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie können somit als vergleichbar mit der Mehrzahl der publizierten Studien betrachtet werden.

#### 4.2.4 VOR bei PSP

Bei der PSP treten zahlreiche charakteristische Veränderungen der Okulomotorik auf. Als typische Manifestation der frühen Erkrankungsstadien lässt sich eine

Verlangsamung vertikaler Sakkaden feststellen [78, 79]. Im fortschreitenden Krankheitsverlauf kommen weitere Störungen der Okulomotorik hinzu, doch wurde in der Literatur bereits mehrfach beschrieben, dass der VOR trotz Erkrankungsprogression weitgehend erhalten bleibt [51, 71]. In Studien hatten beispielsweise Das et al. [80] gezeigt, dass 4 PSP-Patienten, bei denen der VOR gemessen wurde, ähnliche Ergebnisse erzielten wie die Kontrollprobanden, sodass eine intakte VOR-Funktion bei diesen PSP-Probanden festgestellt werden konnte. Auch bei Rottach et al. [78] hatten 4 PSP-Patienten VOR-Gain-Werte von 0.90 erreicht, was sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe unterschied. Diese Ergebnisse werden anhand der hier vorliegenden Studie bestätigt, denn die hier untersuchten PSP-Probanden hatten im Median ähnliche VOR-Gain-Werte wie die Kontrollgruppe erreicht. Hiermit übereinstimmend hatten auch Troost et al. [81] die VOR-kompensatorischen Augenbewegungen als diejenigen beschrieben, die während der Erkrankungsdauer am längsten erhalten bleiben. Dennoch konnten bei Troost et al. [81] auch Abweichungen des VOR bei PSP-Patienten beobachtet werden: bei 2 PSP-Patienten wurde zunächst der VOR in Dunkelheit gemessen und anschließend mit einem visuellen Blickziel. Die Probanden waren nicht in der Lage, den VOR-Gain durch Fixation des Blickzieles zu erhöhen, also zu verbessern im Vergleich zur Durchführung bei Dunkelheit. Als mögliche Ursache hierfür verwiesen die Autoren auf die Beeinträchtigung der Fixation durch *square wave jerks*. Eine Störung des VOR bei PSP-Patienten wurde lediglich in einer Studie von Rascol et al. [82] beschrieben, bei der 11 PSP-Patienten signifikant niedrigere VOR-Gain-Werte in Dunkelheit erreichten, als 19 gesunde Kontrollprobanden.

Zusammenfassend zeigte sich in der hier vorgestellten Studie im Durchschnitt eine intakte VOR-Funktion aller Probandengruppen. In Bezug auf die Erkrankungen PD und PSP entsprach dies überwiegend den in der Literatur vorbeschriebenen Feststellungen.

### 4.3 VOR-Suppression

Im Experiment der VOR-Suppression fielen markante Unterschiede auf, die zum einen zwischen den Gruppen bestanden, zum anderen aber auch zwischen den beiden Experimentteilen in horizontaler und vertikaler Kopfbewegungsrichtung.

#### 4.3.1 VOR-Suppression allgemein

Betrachtet man zunächst den Parameter Position Gain, so fällt auf, dass im horizontalen Experimentteil alle Gruppen mediane Werte von null erreichten. Dies bedeutet, dass nahezu alle Probanden in der Lage waren, den VOR bei horizontaler Kopfbewegung zu unterdrücken. Bei der vertikalen Kopfbewegung war dies hingegen nicht der Fall, da hier die Kontrollgruppen sowie die PD-Patienten im Median erneut Werte von null erreichten, die Gruppe der PSP-Patienten jedoch mit im Median  $-0.26$  deutlich davon abwichen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Ebenso verhielt es sich mit dem LVS, der ein Maß für die VOR-Suppressionsfähigkeit darstellt und die Unterschiede noch sensitiver zur Darstellung brachte. Dabei wird der Grad der VOR-Suppression in Prozent wiedergegeben mit 100% für vollständige VOR-Suppression und 0% für fehlende Suppression. In der horizontalen Kopfbewegung konnten die junge und die alte Kontrollgruppe den VOR beinahe vollständig unterdrücken, was sich an den Medianwerten von 99% im LVS erkennen lässt. Im Vergleich dazu zeigten die PD-Patienten mit nur 96% im Median eine signifikant geringere VOR-Suppressionsfähigkeit. Noch größere, ebenfalls signifikante Defizite der VOR-Suppressionsfähigkeit waren in der Gruppe der PSP-Patienten festzustellen, deren medianer LVS-Wert nur 87% betrug. Dieselben Tendenzen traten auch im vertikalen Experimentteil auf und waren numerisch sogar noch deutlicher ausgeprägt. Interessanterweise konnten bei der vertikalen Kopfbewegung auch die Kontrollgruppen den VOR nicht komplett unterdrücken. Die junge Kontrollgruppe erreichte mit im Median 97% zwar eine hochgradige VOR-Suppression, jedoch etwas weniger als im horizontalen Experiment. Bei der alten Kontrollgruppe fiel die vertikale VOR-Suppressionsfähigkeit mit 96% ebenfalls etwas geringer aus als die horizontale. Auffälligere Abweichungen kamen in den Patientengruppen zustande. Die PD-Patienten hatten eine mediane vertikale VOR-Suppressionsfähigkeit von nur 90% und die PSP-Patienten sogar nur von 71%. In beiden Fällen erwiesen sich die Unterschiede zur alten Kontrollgruppe als signifikant.

Es lässt sich also feststellen, dass die beiden Patientengruppen im Vergleich zur altersgleichen Kontrollgruppe eine signifikant geringere VOR-Suppressionsfähigkeit aufweisen. Weiterhin fällt auf, dass dies in vertikaler Richtung deutlicher ausgeprägt ist

als in horizontaler Richtung. Eine Erklärung für diese Befunde ließ sich in der Literatur nicht finden. Es liegt nahe, dass sich die offensichtlich stabiler erhaltene VOR-Suppression in horizontaler Ebene gegenüber der vertikalen Ebene durch die „Umweltansprüche“ erklärt: im alltäglichen Leben müssen viel mehr Informationen in der erstgenannten Ebene aufgenommen und verarbeitet werden. Dies lässt sich auch am Beispiel der Navigation erkennen: hier können horizontale Informationen genauer verarbeitet werden als vertikale [83].

#### 4.3.2 VOR-Suppression bei Älteren

In der hier untersuchten Stichprobe wiesen die älteren Probanden im Vergleich zu den jungen Probanden keine wesentliche Reduktion der VOR-Suppressionsfähigkeit auf. Andere Studien fanden hier Unterschiede. Kim et al. [84] untersuchten speziell den vertikalen VOR und die vertikale VOR-Suppression mittels aktiver vertikaler Kopffrotation mit einer Amplitude von insgesamt  $20^\circ$  und bei einer Geschwindigkeit von 0.25 bis 2.0 Hz. Hierbei konnte eine Reduktion der VOR-Suppression bei steigender Blickzielfrequenz festgestellt werden. Dies war bei den 10 Probanden im Alter von durchschnittlich 78 Jahren stärker ausgeprägt als bei den 21 Probanden von durchschnittlich 36 Jahren. Im Bereich der niedrigsten Frequenz von 0.25 Hz, die der gemessenen Frequenz der hier vorliegenden Studie (0.15 Hz (YHC) und 0.13 Hz (EHC)) am nächsten kommt, zeigten die jungen Probanden einen Gain von 0.9, während die älteren Probanden nur einen Gain von 0.7 erreichten.

Des Weiteren hatten Kerber et al. [42] an 53 älteren Menschen im Alter von über 75 Jahren sowohl eine signifikante Abnahme des VOR-Gains als auch eine Zunahme des VOR-Suppressions-Gains festgestellt, allerdings nur für horizontale Kopfbewegungen. Die Versuche der VOR-Suppression waren mittels rotierendem Stuhl und synchron rotierendem Blickziel bei einer Frequenz von 0.05 Hz durchgeführt worden. Dieser Prozess war anhand jährlicher Untersuchungen über einen Zeitraum von 9 Jahren beobachtet worden. Als mögliche Ursachen für die Veränderungen im Alter führten die Autoren Zelluntergang sowie Veränderungen in der Morphologie der Synapsen und des umgebenden Mikromilieus in peripheren und zentralen okulomotorischen Systemen an. Es konnte jedoch keine Aussage dazu getroffen werden, ob diese unspezifischen Veränderungen tatsächlich die messbare Reduktion der Funktionen verursacht.

Bezüglich der Vergleichbarkeit zu der hier vorgelegten Studie muss angemerkt werden, dass die Augenbewegungen hier nur zu einem Zeitpunkt untersucht wurden, sodass über den Verlauf der Alterungsprozesse keine Aussage getroffen werden kann; zudem war hier der Altersdurchschnitt der Probanden mit im Median 72 Jahren etwas niedriger als bei Kerber et al. Es ist also durchaus möglich, dass eventuelle Veränderungen der VOR-Suppression durch Altern an der hier untersuchten Stichprobe nicht so deutlich zur Darstellung kommen, da diese Veränderungen erst in noch höherem Alter mit messbarem Effekt auftreten. Des Weiteren hatten sich im Zuge der Rekrutierung vor allem engagierte und aktive ältere Probanden gemeldet, sodass die Stichprobe möglicherweise durch den Anteil an überdurchschnittlich gesunden Älteren nicht repräsentativ für die Gesamtheit ist.

#### 4.3.3 VOR-Suppression bei PD

Die PD-Patienten der hier vorgelegten Studie wiesen im Mittel eine reduzierte VOR-Suppressionsfähigkeit gegenüber der altersgleichen Kontrollgruppe auf. Diesbezüglich hatten Studien zur VOR-Suppression bei PD-Patienten kontroverse Ergebnisse beschrieben.

In einer Studie von Waterston et al. [85] wurde bei 13 PD-Patienten im Vergleich zu 13 Kontrollprobanden eine intakte horizontale VOR-Suppression festgestellt. Dies zeigte sich an ähnlichen *gaze velocity gain*-Werten in einem Experiment, bei dem die Probanden mittels kombinierter Augen- und Kopfbewegung ein sich horizontal bewegendes Blickziel verfolgen sollten. Allerdings waren dabei die PD-Probanden im Vergleich zu der hier vorliegenden Studie nur mild bis moderat erkrankt mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 5.3 Jahren. Auch Rascol et al. [82] hatten an einer Gruppe von 37 PD-Patienten eine intakte VOR-Suppression beobachtet. Hier erreichte die PD-Patientengruppe zwar eine durchschnittlich niedrigere VOR-Suppression von 93% gegenüber den 19 Kontrollprobanden mit 96% VOR-Suppression, jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Die Autoren wiesen darauf hin, dass die sehr langsame Geschwindigkeit der Kopffrotation von 0.05 Hz die vergleichsweise guten Ergebnisse der PD-Patienten erklären könnte. Darüber hinaus waren auch in jener Studie die PD-Patienten etwas weniger betroffen mit durchschnittlich 6 Erkrankungsjahren und durchschnittlich 25 Punkten im Teil III der

UPDRS (*motor examination*), als die PD-Patienten der hier vorliegenden Studie. Noch eine weitere Studie unterstützt das Vorhandensein einer intakten VOR-Suppression bei PD-Patienten: bei Fukushima et al. zeigten 24 PD-Patienten eine beeinträchtigte glatte Blickfolgebewegung, jedoch intakte VOR-Suppression [86].

Im Gegensatz dazu finden sich in der Literatur jedoch auch Hinweise auf eine eingeschränkte VOR-Suppressionsfähigkeit bei PD-Patienten, passend zu den Ergebnissen, die in der hier vorgestellten Studie beobachtet wurden. Rascol et al. [35] hatten 45 PD-Patienten und 30 Kontrollprobanden untersucht. Die Probanden wurden mit einer Frequenz von 0.05 Hz auf einem Drehstuhl rotiert und sollten dabei ein sich mit dem Stuhl bewegendes Blickziel fixieren. Hierbei wurde bei den PD-Patienten eine signifikant verminderte VOR-Suppressionsfähigkeit gegenüber den Kontrollprobanden festgestellt. Eine Aufteilung der Patientengruppe in milde und schwer betroffene Patienten ergab zudem eine stärkere Beeinträchtigung der VOR-Suppression bei stärkerer Krankheitsausprägung. In ähnlicher Weise untersuchten White et al. [77] 14 PD-Patienten im Vergleich zu 10 Kontrollprobanden. Auch hierbei waren die Versuche auf einem drehbaren Stuhl mit fixiertem Kopf durchgeführt worden und das Blickziel bewegte sich synchron mit der Stuhldrehung. Als zu vergleichender Parameter wurde der sogenannte VOR-Suppressionsquotient angegeben. Dieser wurde errechnet aus dem VOR-Gain während VOR-Suppression mit bewegtem Blickziel geteilt durch den VOR-Gain in Dunkelheit, sodass sich bei vollständiger VOR-Suppression Werte von 0 ergeben. Werte größer als 0 hingegen zeigen an, dass der VOR nicht vollständig supprimiert werden kann. Die Kontrollprobanden konnten hierbei den VOR bis zu einem Wert von 0.17 im VOR-Suppressionsquotienten unterdrücken, während dies den PD-Patienten mit 0.41 weniger gut gelang. Somit wies die PD-Patientengruppe im Durchschnitt eine beeinträchtigte VOR-Suppressionsfähigkeit auf, was den Beobachtungen der hier vorliegenden Studie entspricht. Als mögliche Ursache hierfür legten die Autoren nahe, dass die VOR-Suppression entscheidend durch den Mechanismus der glatten Blickfolgebewegung geschieht, die bei PD beeinträchtigt ist. Des Weiteren vermuteten die Autoren eine reduzierte VOR-Suppressionsfähigkeit aufgrund mangelnder Aufmerksamkeit der Probanden.

Die Ergebnisse der erwähnten Studien zur VOR-Suppression bei PD weisen also große Unterschiede auf. Als mögliche Ursachen kommen verschiedene Aspekte in Betracht. Zum einen gibt es bei PD eine große Variabilität in der Ausprägung der Erkrankung, sodass die Vergleichbarkeit der Studien oft daran scheitert, dass die untersuchten Probanden unterschiedlich schwer betroffen sind. Des Weiteren ist ein Anteil der Diskrepanz sicher den unterschiedlichen Messtechniken der Okulomotorik zuzuschreiben, wobei es mehr oder weniger präzise Verfahren gibt. Erschwerend kommt hinzu, dass es keinen etablierten einheitlichen Vergleichsparameter für die VOR-Suppression gibt. Die in diesem Kapitel dargestellten Studien haben alle verschiedene Parameter verwendet, die nach Ansicht der Autoren jeweils die bestmögliche Annäherung an die VOR-Suppression sind. Jedoch gibt es auch hier Unterschiede, wie sensitiv diese Parameter die VOR-Suppression wiedergeben.

Bei PD werden in der Literatur also verschiedene oder sogar gegensätzliche Beobachtungen festgestellt, die entweder eine reduzierte oder eine unveränderte VOR-Suppressionsfähigkeit beschreiben. In der hier vorliegenden Studie sprechen die Ergebnisse für eine reduzierte VOR-Suppressionsfähigkeit bei PD-Patienten. Für das Vorliegen einer derartigen Pathologie spricht der folgende Aspekt:

Als zugrunde liegend für die VOR-Suppression werden zwei möglichen Mechanismen erachtet: erstens der sog. Additionsmechanismus (*addition mechanism*) und zweitens die sogenannte parametrische Modulation des VOR-Gains [87]. Laut dem Additionsmechanismus wird zur Durchführung einer VOR-Suppression ein dem VOR-Signal entgegengesetztes Augengeschwindigkeitssignal generiert, mit der Folge, dass das VOR-Signal antagonisiert wird. Das hierfür generierte gegensätzliche Augengeschwindigkeitssignal entspricht dem Signal einer glatten Blickfolgebewegung (*smooth pursuit command*) [88, 89]. Dieses wiederum ist bei PD beeinträchtigt, wie bereits vielfach belegt wurde [35, 90]. Die Beobachtung, dass die verschiedenen Therapieansätze bei PD, wie z.B. dopaminerge Medikation oder tiefe Hirnstimulation des STN keine signifikante Verbesserung der glatten Blickfolgebewegungen erreichen können, legt nahe, dass bei PD vor allem nicht-dopaminerge Systeme die beeinträchtigte Okulomotorik hervorrufen [90]. Anhand dieser Konklusionen wäre eine reduzierte VOR-Suppressionsfähigkeit bei PD zu erklären.

#### 4.3.4 VOR-Suppression bei PSP

Defizite der VOR-Suppressionsfähigkeit wurden bereits früh von Golbe et al. als charakteristisches Merkmal für die PSP herausgearbeitet [71]. Troost et al. beschrieben diese typische Beobachtung an 8 PSP-Patienten [81]: keiner der untersuchten Probanden war in der Lage, ein Blickziel, das sich rotatorisch mit dem Kopf bewegte, zu verfolgen. Stattdessen fielen die Augen hinter der Geschwindigkeit des Blickziels zurück und führten dann *catch-up*-Sakkaden aus. Genau dieses Phänomen wurde auch während der Versuche der hier vorliegenden Studie beobachtet und nun anhand des LVS quantifiziert. Auch Rascol et al. [82] hatten dies in einer Studie mit 11 PSP-Patienten festgestellt. Hierbei saßen die Probanden auf einem Drehstuhl und sollten ein Blickziel, das sich mit der Drehung des Stuhles bewegte mit den Augen verfolgen. Aus den mittels Elektroofokulografie gemessenen Augenbewegungsdaten wurde das Ausmaß der VOR-Suppression errechnet. Die PSP-Patienten erreichten dabei nur 34% VOR-Suppression, wohingegen die 19 gesunden Kontrollprobanden eine VOR-Suppression von 96% aufwiesen. Auch dies entspricht weitgehend den Ergebnissen der hier vorgelegten Studie.

Die markante isolierte Beeinträchtigung vertikaler Augenbewegungen bei der PSP wurde in der Forschung bereits vielfach untersucht. Bildgebend und in der Histopathologie zeigt sich bei PSP-Patienten Atrophie in verschiedenen Gehirnarealen. Aiba et al. beschrieben hierbei einen engen Zusammenhang zwischen MRT-Aufnahmen und histologischen Befunden [91]. Bei 8 PSP-Patienten zeigte sich kernspintomografisch eine Atrophie vor allem im Bereich des Tegmentums und des Tectums sowie eine Dilatation des Aquädukts. In genau diesen Bereichen fand sich in der histopathologischen Aufarbeitung eine Gewebsverminderung, eine verminderte Dichte myelinisierter Fasern und eine hohe Dichte von Tau-positiven Strukturen wie Neurofibrillenbündel (*neurofibrillary tangles*), glialen Fibrillenbündeln (*neuroglial tangles*) und Neuropilfasern (*neuropil threads*). Des Weiteren konnten Paviour et al. mittels MRT-Aufnahmen bei 18 PSP-Patienten eine Verminderung des Mittelhirnvolumens um 30% gegenüber 18 gesunden Kontrollprobanden feststellen [92]. Als einer der Marker der klinischen Krankheitsausprägung wurde der *gaze palsy score* herangezogen, der das Ausmaß hypometrischer oder verlangsamter Sakkaden in

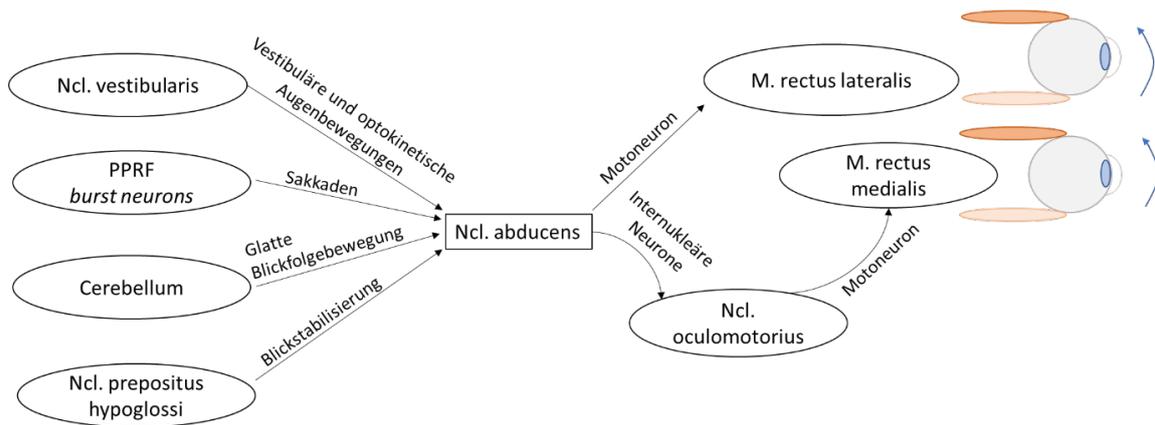
horizontaler und vertikaler Richtung einstuft. Hierbei korrelierte das niedrige Mittelhirnvolumen signifikant mit niedrigen Werten des *gaze palsy scores*.

Dies ist insofern auffällig, als die für die vertikale Okulomotorik relevanten Kerne in genau diesem Areal liegen, also besonders von den degenerativen Prozessen betroffen sind.

#### 4.3.5 Horizontale und vertikale VOR-Suppression

Studien, in denen sowohl die horizontale als auch die vertikale VOR-Suppression untersucht und verglichen wurde, liegen nach aktuellem Kenntnisstand nicht vor, sodass es sich bei der hier vorliegenden Studie um eine Erstbeschreibung handelt. Lediglich in einer Studie von Rottach et al. [78] waren horizontale und vertikale Augenbewegungen im Vergleich untersucht worden, doch standen hierbei Sakkaden und glatte Blickfolgebewegungen im Vordergrund. Diese Studie ergab, dass die Verlangsamung und Hypometrie der Sakkaden von 5 PD- und 4 PSP-Patienten in vertikaler Richtung deutlich stärker ausgeprägt war als in horizontaler Richtung. Die PSP-Patienten zeigten darüber hinaus in der vertikalen glatten Blickfolgebewegung eine niedrigere Augenbeschleunigung als die PD-Patienten und als die gesunden Kontrollprobanden.

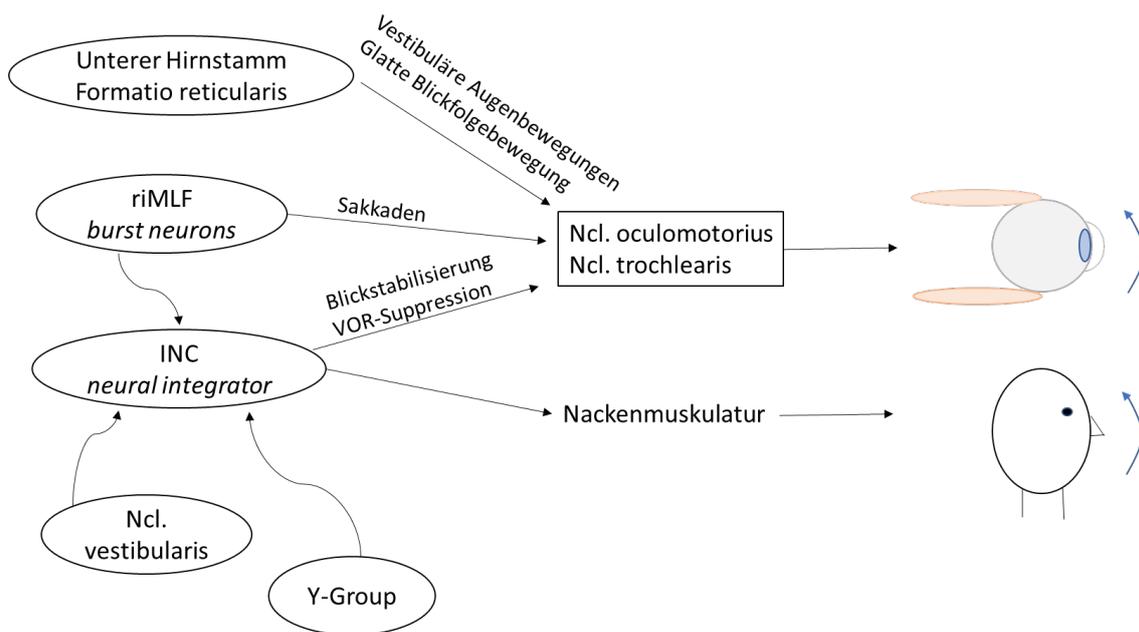
Für horizontale Augenbewegungen spielt auf neurophysiologischer Ebene vor allem der Ncl. abducens eine entscheidende Rolle [25] (S. 262-265). Von diesem Hirnnervenkern aus ziehen Motoneurone direkt zum ipsilateralen M. rectus lateralis sowie über den kontralateralen Ncl. oculomotorius zum M. rectus medialis, um so eine konjugierte horizontale Augenbewegung beider Augen zu ermöglichen. Im Ncl. abducens enden Afferenzen aus verschiedenen Arealen, die die Informationen für alle Arten von Augenbewegungen liefern: für vestibuläre und optokinetische Augenbewegungen aus dem Ncl. vestibularis, für Sakkaden aus den *burst neurons* der PPRF (pontine paramediane Formatio reticularis), für glatte Blickfolgebewegungen aus dem Cerebellum und schließlich für die Blickstabilisierung aus dem Ncl. prepositus hypoglossi (NPH). Die VOR-Suppression geschieht hierbei vor allem durch den NPH, der als sogenannter *neural integrator* wiederum in Verbindung mit den Vestibulariskernen steht (s. Abb. 17).



**Abb. 17: Synthese konjugierter horizontaler Augenbewegungen**

Verschaltungswege konjugierter horizontaler Augenbewegungen. Eigene vereinfachte Darstellung nach [25] S.263ff. PPRF = pontine paramediane Formatio reticularis.

Vertikale Augenbewegungen werden von den Mm. recti superior und inferior sowie Mm. obliqui superior und inferior ausgeführt, die von Motoneuronen aus Ncl. oculomotorius und Ncl. trochlearis innerviert werden. Sie erhalten die Signale für die verschiedenen Arten von Augenbewegungen aus verschiedenen Arealen: Sakkaden entstammen den *burst neurons* des riMLF (rostraler interstitieller Kern des Fasciculus longitudinalis medialis), vestibuläre und glatte Blickfolgebewegungen haben ihren Ursprung im unteren Hirnstamm, u.a. durch die *position vestibular pause cells* im Ncl. vestibularis (s. Abb. 18). Die Blickstabilisierung ist dem Ncl. interstitialis Cajal (INC) zuzuordnen. Dieser gilt als der *neural integrator* der vertikalen Augenbewegungen und trägt somit auch entscheidend zur VOR-Suppression bei [25] (S. 268ff). Dies geschieht im Wesentlichen dadurch, dass ein dem vestibulären Augenpositionssignal und Kopfgeschwindigkeitssignal ein gleiches und entgegengesetztes Blicksignal (*gaze velocity signal*) generiert wird. Der INC erhält hierfür Afferenzen aus Ncl. vestibularis und aus der sogenannten *y-Group*, einer kleinen Zellpopulation im Pedunculus cerebellaris inferior. Diese Neuronen erhöhen ihre Entladungsfrequenz bei vertikaler kombinierter Kopf-Augen-Bewegung, was der Suppression des VOR entspricht [25] (S. 273).



**Abb. 18: Synthese vertikaler Augenbewegungen**

Verschaltungswege vertikaler Augenbewegungen. Eigene vereinfachte Darstellung nach [25], S. 271ff. INC = Ncl. interstitialis Cajal. riMLF = rostraler interstitieller Kern des Fasciculus longitudinalis medialis.

Um diese Modelle zu verifizieren, wurden in Studien an Affen experimentelle Läsionen in verschiedenen Arealen herbeigeführt und die resultierenden Effekte beobachtet. Henn et al. beobachteten eine Beeinträchtigung schneller horizontaler Augenbewegungen nach Läsionen im Bereich der PPRF [93]. VOR-kompensatorische Augenbewegungen blieben hierbei jedoch erhalten. Büttner-Ennever et al. konnten anhand von Läsionen des rostralen interstitiellen Fasciculus longitudinalis medialis (riMLF) eine Verlangsamung oder sogar vollständiges Erlöschen vertikaler Sakkaden feststellen [94]. Auch hier waren VOR-kompensatorische Augenbewegungen nicht betroffen. Der riMLF und seine Projektionen konnte homolog mittels spezieller immunzytochemischer Färbungen auch im menschlichen Gehirn nachgewiesen werden [95].

In weiteren Studien wurden die Auswirkungen von Läsionen im menschlichen Gehirn untersucht, die nicht experimentell, sondern beispielsweise durch Infarkte in speziellen Regionen zustande gekommen waren. So untersuchten Cho et al. 18 Patienten mit ischämischen Infarkten im Bereich des NPH [96]. Die Lokalisation wurde mittels diffusionsgewichteter MRT-Bildgebung festgestellt. Bei diesen Patienten konnten die

Symptome Übelkeit und Erbrechen, Fallneigung und Rumpfataxie sowie horizontale Blicklähmung und internukleäre Ophthalmoplegie beobachtet werden. Büttner et al. untersuchten im Vergleich zwei Affen und zwei Menschen mit Mittelhirnläsionen [97]. Hierbei waren sowohl der riMLF als auch der INC betroffen, was anhand benachbarter Strukturen in T1 und T2-gewichteten MRT-Aufnahmen festgestellt wurde. Es resultierte ein torsionaler und vertikaler Nystagmus, was zeigt, dass die Blickstabilisierung nicht mehr funktionsfähig war und ein vestibuläres Ungleichgewicht zustande kam.

In Zusammenschau der Ergebnisse der hier vorliegenden Studie zeigten sowohl die PD-Patienten als auch die PSP-Patienten eine signifikant niedrigere VOR-Suppressionsfähigkeit im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Dieser Effekt war in vertikaler Richtung stärker ausgeprägt als in horizontaler Richtung. Neuropathologische Studien zeigten, dass die degenerativen Prozesse der Erkrankung bei PSP vor allem die Bereiche betreffen, in denen die Steuerung der vertikalen Augenbewegungen stattfindet.

#### 4.4 Korrelationen

##### 4.4.1 Einfluss klinischer Parameter auf die VOR-Suppressionsfähigkeit

Da die Gruppen in der VOR-Suppressionsfähigkeit sehr unterschiedliche Ergebnisse erzielt hatten, wurden mögliche Ursachen hierfür untersucht. Dazu wurden Korrelationen zwischen der VOR-Suppressionsfähigkeit und klinischen Parametern durchgeführt. Dabei wurde die kognitive Leistung anhand des MOCA-Tests, der motorische Funktionszustand anhand der MDS-UPDRS und der krankheitsspezifische Zustand anhand der PSP-Rating Scale beurteilt.

Es zeigte sich, dass in der alten Kontrollgruppe keiner dieser Faktoren mit der VOR-Suppressionsfähigkeit korrelierte. Dies könnte dahingehend interpretiert werden, dass die VOR-Suppression eine unabhängige Funktion ist, die nicht wesentlich durch andere kognitive und motorische Funktionen beeinflusst wird. Dem gegenüber hatten Kerber et al. [42] an einer Gruppe älterer Menschen eine Abnahme der VOR-Suppressionsfähigkeit beobachtet, die mit dem Tinetti Balance Score korrelierte, nicht jedoch mit MMSE.

Bei den PD-Patienten hingegen war ein deutlicher Zusammenhang zwischen der horizontalen VOR-Suppressionsfähigkeit und dem motorischen Funktionszustand zu erkennen: je schwerer die motorische Einschränkung laut der MDS-UPDRS war, desto geringere, also schlechtere Werte hatten die Probanden in der horizontalen VOR-Suppression erzielt. Dies könnte bedeuten, dass mit fortschreitender Erkrankung auch zunehmend die Okulomotorik beeinflusst wird.

Im Falle der PSP-Patienten ergab sich eine Korrelation zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit und der horizontalen und vertikalen VOR-Suppression. Die Probanden, die kognitive Einschränkungen aufwiesen, hatten eine geringere VOR-Suppressionsfähigkeit gezeigt. Des Weiteren korrelierte die VOR-Suppressionsfähigkeit mit dem Ausmaß der PSP-Symptomatik. Je schwerer Patienten laut der PSP-Rating Scale betroffen waren, desto niedrigere Werte der VOR-Suppression hatten sie erreicht. Dies galt insbesondere für die Subskala IV, die die okulären Symptome bewertet.

#### 4.4.2 Einfluss der VOR-Suppressionsfähigkeit auf prospektive Sturzhäufigkeit

Nachdem in der klinisch-wissenschaftlichen Untersuchung die VOR-Suppressionsfähigkeit gemessen wurde und daraufhin über einen Zeitraum von 12 Monaten das Auftreten von Stürzen erfragt und dokumentiert wurde, sollte nun ermittelt werden, ob die VOR-Suppressionsfähigkeit einen Einfluss auf die Anzahl prospektiver Stürze hat.

Die diesbezüglichen Analysen mittels nichtparametrischer Korrelation nach Spearman konnten in der alten Kontrollgruppe keinen Zusammenhang zwischen der VOR-Suppression und prospektiven Stürzen aufzeigen. Bei den Parkinson-Patienten zeigte sich eine Korrelation zwischen der horizontalen VOR-Suppressionsfähigkeit und prospektiven Stürzen: die Probanden, die eine hohe VOR-Suppressionsfähigkeit gezeigt hatten, waren im Beobachtungszeitraum weniger häufig gestürzt als die Probanden mit reduzierter VOR-Suppressionsfähigkeit. Für die vertikale VOR-Suppressionsfähigkeit ließ sich dies jedoch nicht beobachten. Bei den PSP-Patienten fand sich ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der VOR-Suppressionsfähigkeit und prospektiven Stürzen.

Auch in der negativen binominalen Regression, die die Individuen durch Gruppeneinteilung in hohe und niedrige VOR-Suppressionsfähigkeit genauer abbildet, konnte kein Zusammenhang mit der Sturzhäufigkeit bei der alten Kontrollgruppe festgestellt werden. Es zeigte sich jedoch bei den PD-Patienten ein Zusammenhang, da die Probanden mit einer geringen VOR-Suppressionsfähigkeit in den folgenden 12 Monaten eine signifikant höhere Sturzhäufigkeit aufwiesen, als die Probanden mit hoher VOR-Suppressionsfähigkeit. Bei den PSP-Patienten ließ sich dies ebenfalls beobachten, jedoch waren die Unterschiede in der Sturzhäufigkeit zwischen den Probanden mit hoher und niedriger VOR-Suppressionsfähigkeit rechnerisch nicht signifikant.

Anhand dieser Ergebnisse kann man zunächst ableiten, dass in der untersuchten Stichprobe gesunder älterer Menschen die VOR-Suppressionsfähigkeit keinen Einfluss auf das Sturzrisiko hat. Dies passt auch zu der eingangs geschilderten Auffassung, dass das Sturzrisiko bei gesunden älteren Menschen multifaktorieller Genese ist und viele verschiedene Aspekte dabei berücksichtigt werden müssen. Jedem einzelnen Risikofaktor kommt daher nur eine geringe Bedeutung zu. Hypothetisch könnte man hier sogar noch weiterdenken und vermuten, dass selbst wenn die VOR-Suppression einen Einfluss auf das Sturzrisiko hätte, dieser unter den vielen anderen Faktoren isoliert betrachtet eher unbedeutend wäre. Um einen möglichen Effekt beobachten zu können, müsste wohl auch eine deutlich größere Anzahl an Probanden untersucht werden.

In der Literatur wurden jedoch auch gegenteilige Sachverhalte beschrieben. Kerber et al. [42] hatten 53 ältere Menschen im Alter über 75 Jahren für 9 Jahre lang jährlich untersucht. Die dabei festgestellte signifikante Abnahme des VOR-Gains und die signifikante Zunahme des VOR-Suppressions-Gains korrelierten hierbei signifikant mit der Abnahme im Tinetti-Balance-Test. Dies spricht eher für ein erhöhtes Sturzrisiko bei beeinträchtigter VOR-Suppression. Auch Di Fabio et al. [19] hatten 36 ältere Probanden mit hohem und niedrigem Sturzrisiko bezüglich vertikaler VOR-Suppression untersucht. Hierbei sollten die Probanden aus sitzender Position aufstehen und drei Schritte gehen, während sowohl Augen- als auch Kopf- und Rumpfbewegungen gemessen wurden. Die Probanden mit niedrigem Sturzrisiko konnten bei dieser Aufgabe den VOR unterdrücken und ihren Blick somit auf den Boden wenden, während dies den

Probanden mit hohem Sturzrisiko nicht gelang und sie daher nicht in der Lage waren, die Umgebung vor der anstehenden motorischen Aufgabe visuell wahrzunehmen. In einer weiteren Studie konnten Di Fabio et al. [20] an 38 älteren Probanden einen Zusammenhang zwischen verminderter VOR-Suppressionsfähigkeit und retrospektiven Stürzen aufzeigen. Hier lag die Wahrscheinlichkeit eines stattgehabten Sturzes 18fach höher bei den Probanden, die eine reduzierte VOR-Suppression zeigten, im Vergleich zu den Probanden, die den VOR unterdrücken konnten. Es gibt also durchaus Hinweise darauf, dass die VOR-Suppression bei älteren Menschen ein erhöhtes Sturzrisiko mitbedingen kann, auch wenn dies in der hier vorliegenden Studie nicht festgestellt werden konnte. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass die untersuchte Stichprobe mit einem medianen Alter von 72 Jahren etwas zu jung und eventuell auch „zu gesund“ war, um Veränderungen des biologischen Alterns daran festzustellen.

Im Hinblick auf die untersuchten PD-Patienten konnte allerdings ein Zusammenhang zwischen beeinträchtigter VOR-Suppression und dem Auftreten von Stürzen festgestellt werden. Dies könnte bedeuten, dass bei PD tatsächlich eine Beteiligung der Okulomotorik ein Risikofaktor für das Auftreten von Stürzen ist. Aktuell ist nicht sicher auszuschließen, dass eine motorische Beeinträchtigung dieses Ergebnis mit-triggert, was in Folgeuntersuchungen detaillierter untersucht werden sollte.

In Bezug auf die PSP kann man feststellen, dass die Okulomotorik zwar deutlich durch die Erkrankung beeinträchtigt wird, dies aber nicht eindeutig zu häufigeren Stürzen führt. Vielmehr sind Stürze bei der PSP ein weiterer Bestandteil der Erkrankung und nicht das Resultat verschiedener Risikofaktoren. Dennoch lassen sich bei der PSP auch Zusammenhänge zwischen der Okulomotorik und dem Sturzrisiko beobachten. DiFabio et al. [98] untersuchten beispielsweise 12 PSP-Patienten mit milder oder schwerer Blickparese beim Treppensteigen. Hierbei zeigten die Patienten mit schwerer Blickparese eine Asymmetrie zwischen dem ersten (*lead foot*) und dem nachziehenden zweiten Fuß (*lag foot*) beim Schritt auf die Treppenstufe: die Trajektorie des nachziehenden Fußes war niedriger, sodass es häufiger zu einem Anstoßen des Fußes an der Kante der Treppenstufe kam. Dieses Schrittverhalten kann das Risiko zu stürzen erhöhen. Des Weiteren hatten Ghosh et al. 23 PSP-Patienten hinsichtlich verschiedener Aspekte, wie der motorischen, okulomotorischen und kognitiven Leistung untersucht

und den Verlauf nach einem Jahr verglichen. Die stärkste Verschlechterung war dabei anhand der PSP-Rating-Scale festzustellen: Die Items „Stürze“ und „Abwärtssakkaden“ hatten sich in gleichem Maße, nämlich mit einer normalisierten Veränderungsrate von 0.15 pro Jahr verschlechtert [99].

#### 4.5 Besonderheiten und Limitationen der Studie

Die hier vorgestellte Studie ist nach dem aktuellen Kenntnisstand die erste Studie, die den VOR, die VOR-Suppression und die Zusammenhänge mit klinischen Parametern sowie prospektiven Stürzen bei älteren Gesunden, PD- und PSP-Patienten untersucht hat. In Bezug auf die Sturzforschung sind der VOR und die VOR-Suppression bisher eher wenig berücksichtigt worden. Die Erkrankungen PD und PSP bieten mit ihren typischen klinischen Manifestationen eindruckliche Beispiele für Beobachtungen im Bereich der Okulomotorik und von Stürzen. Hierfür wurden die Probanden von Spezialisten für Bewegungsstörungen aus der Abteilung für Neurodegeneration der Universitätsklinik Tübingen selektiert, was eine hohe diagnostische Sicherheit sowie Erhöhung der Datenqualität ermöglichte.

Dennoch unterliegt diese ausführliche und detaillierte Studie gewissen Limitationen. So wurde beispielsweise nur eine relativ kleine Probandenanzahl untersucht. Dies ist durch den hohen Aufwand der Patientenrekrutierung und der Durchführung der Studie erklärt [100]. Um eine möglichst umfassende Augen- und Körperbewegungsmessung zu erreichen, mussten verschiedene Sensorsysteme verwendet werden, die aufgebaut, kalibriert und bedient werden mussten. Dieses detaillierte Assessment mit einer Untersuchungsdauer von bis zu 5 Stunden verlangte auch ein hohes Maß an Mitarbeit seitens der Probanden, was aufgrund der Erkrankungen nicht immer einfach, bzw. teilweise nicht möglich war. Auch haben Studien mit ähnlichen Fragestellungen wie z.B. Di Fabio et al. [38], Das et al. [80] oder Zampieri et al. [74] mit vergleichbar großen Stichproben (8, 4 und 19 Probanden) gearbeitet.

Eine weitere Limitation liegt im etwas unterschiedlichen Durchschnittsalter der Probandengruppen. Zwar war die Kontrollgruppe altersähnlich zur PD-Gruppe und daher zum Vergleich gut geeignet, die PSP-Gruppe war hingegen etwas jünger. Dieser

Nachteil wurde in Kauf genommen, um in den Patientengruppen eine mittlere und damit vergleichbare Erkrankungsschwere zu erreichen.

Für die Testung der Hypothese „altersassoziierte Veränderungen der Augenmuskelreflexe“ ist die alte Kontrollgruppe möglicherweise etwas „zu jung und zu gesund“ gewesen und daher möglicherweise nicht repräsentativ. Um Veränderungen durch Altern sicher feststellen zu können, ist eine geriatrische Probandengruppe mit Durchschnittsalter über 80 Jahren anzustreben.

Schließlich wurden sämtliche Versuche dieser Studie in einem speziellen Labor unter „künstlichen“, experimentellen Bedingungen durchgeführt. Die Ergebnisse lassen sich somit nicht ohne Weiteres auf das Verhalten im natürlichen alltäglichen Umfeld übertragen. Dies ist aber nach dem derzeitigen Stand der Technik nicht anders durchführbar, da mobile Geräte noch nicht die Detailschärfe und Wiederholbarkeit aufweisen, die für diese Experimente notwendig sind.

#### 4.6 Ausblick

Die hier vorgelegten Ergebnisse haben möglicherweise das Potential, den VOR und die VOR-Suppression als Funktionen bzw. Dysfunktionen im klinischen und wissenschaftlichen Assessment bei Sturzpatienten zu etablieren. Diese Aussage wird vor allem durch das Ergebnis der starken Korrelation der horizontalen VOR-Suppression mit prospektiv erhobenen Stürzen bei PD-Patienten gestärkt. Bei PSP-Patienten zeigt sich diese Korrelation vor allem mit kognitiven Parametern. Diese Assoziationen der untersuchten Augenbewegungen bzw. deren Einschränkungen sind prinzipiell auch gut am Patientenbett mit klinischen Tests durchführbar, wenn auch nicht mit der hier vorgestellten Auflösung. Somit ist durchaus vorstellbar, dass die hier vorgestellten Ergebnisse direkt den Weg in die klinische Routine finden können.

Diese Arbeit sollte auch dazu motivieren, weitere Risikokohorten für Stürze mit diesem Protokoll zu erheben. Hier ist z.B. an das geriatrische Patienten Klientel zu denken, aber auch an die nicht multimorbiden Alten und junge chronisch Erkrankte mit erhöhtem Sturzrisiko in Phasen der erhaltenen Mobilität (z.B. Multiple Sklerose-Patienten).

## 5 Zusammenfassung

Die hier vorgelegte Studie thematisiert den Zusammenhang zwischen Augenreflexen und prospektiven Stürzen. Insbesondere wurde untersucht, ob die Funktion des VOR und der VOR-Suppression Risikofaktoren für Stürze sind. Hierfür wurde sowohl bei gesunden älteren Probanden als auch bei Patienten mit PD und PSP der VOR und die VOR-Suppression mittels Eyetracking gemessen. Anschließend wurden die Probanden 12 Monate lang regelmäßig zu Stürzen befragt.

Anhand der so erhobenen Daten zeigte sich eine intakte VOR-Funktion aller Probandengruppen. Dass der VOR trotz Alterung und neurodegenerativen Erkrankungen so stabil erhalten bleibt, zeigt, welche entscheidende Rolle der VOR für die Koordination in der Umwelt ausübt.

Die VOR-Suppression hingegen war sowohl bei den PD-Patienten als auch bei den PSP-Patienten signifikant beeinträchtigt. Diese Reduktion der VOR-Suppressionsfähigkeit war in vertikaler Richtung stärker ausgeprägt als in horizontaler Richtung. Die alte Kontrollgruppe zeigte gegenüber der jungen Kontrollgruppe keinen Unterschied in der VOR-Suppression. Bezüglich der VOR-Suppression bei PD gibt es in der Literatur kontroverse Beobachtungen. Naheliegender scheint jedoch, wie in der hier vorgestellten Studie festgestellt, dass die reduzierte VOR-Suppressionsfähigkeit aufgrund der beeinträchtigten glatten Blickfolgebewegung bei PD zu erklären ist. In Bezug auf die PSP begründen sich die charakteristischen Veränderungen der Okulomotorik vor allem durch neurodegenerative Prozesse in genau jenen Gehirnbereichen, die für die Steuerung der vertikalen Augenbewegungen essentiell sind. Auch die reduzierte VOR-Suppressionsfähigkeit ist ein Ausdruck davon.

In den weiteren Analysen konnten Korrelationen zwischen der VOR-Suppressionsfähigkeit und klinischen Merkmalen festgestellt werden: Bei den PD-Patienten korrelierte die reduzierte VOR-Suppression mit der Schwere der motorischen Beeinträchtigung. Dies kann dahingehend interpretiert werden, dass mit fortschreitender Erkrankung auch zunehmend die Okulomotorik beeinflusst wird. Bei den PSP-Patienten fiel eine Korrelation zwischen der VOR-Suppression und der kognitiven Leistungsfähigkeit auf. Diesbezüglich war die ältere Kontrollgruppe unauffällig.

Im Hinblick auf die prospektiv erhobene Sturzanzahl zeigte sich eine signifikant höhere Sturzhäufigkeit unter den PD-Patienten mit schlechter VOR-Suppressionsfähigkeit. Dies war in der Literatur bisher noch nicht vorbeschrieben. Es könnte bedeuten, dass eine Beteiligung der Okulomotorik bei PD ein erhöhtes Sturzrisiko mitbedingt. Bei den PSP-Patienten war die Tendenz ebenfalls festzustellen, jedoch nicht in signifikantem Ausmaß. Hier sind Stürze eher als ein Bestandteil der Erkrankung zu werten, als eine Folge von verschiedenen Risikofaktoren.

Zusammenfassend bringt die vorgelegte Studie eine Ergänzung zu den vielfältigen Aspekten, die für das Sturzrisiko eine Rolle spielen. Für die klinische Anwendung bedeutet dies, dass insbesondere bei sturzgefährdeten Patienten eine genaue Untersuchung der Augenbewegungen sinnvoll ist. Die hier vorgestellte Studie kann außerdem als Grundlage für weiterführende Untersuchungen an weiteren Probandenkohorten dienen, beispielsweise an geriatrischen Probanden oder Patienten anderer neurodegenerativer Erkrankungen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Bloem BR, Steijns JA, Smits-Engelsman BC. An update on falls. *Current opinion in neurology* 2003;16:15-26.
2. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. *Gesundheit im Alter*. 2012.
3. Grimbergen YA, Munneke M, Bloem BR. Falls in Parkinson's disease. *Current opinion in neurology* 2004;17:405-415.
4. Camicioli R, Majumdar SR. Relationship between mild cognitive impairment and falls in older people with and without Parkinson's disease: 1-Year Prospective Cohort Study. *Gait & posture* 2010;32:87-91.
5. Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, Willemsen M, Zwinderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *Journal of neurology* 2001;248:950-958.
6. Friedman SM, Munoz B, West SK, Rubin GS, Fried LP. Falls and fear of falling: which comes first? A longitudinal prediction model suggests strategies for primary and secondary prevention. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1329-1335.
7. Tyrovolas S, Koyanagi A, Lara E, Ivan Santini Z, Haro JM. Mild cognitive impairment is associated with falls among older adults: Findings from the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Exp Gerontol* 2016;75:42-47.
8. Ganz DA, Bao Y, Shekelle PG, Rubenstein LZ. Will my patient fall? *Jama* 2007;297:77-86.
9. Grenier S, Payette MC, Langlois F, Vu TT, Bherer L. Depressive symptoms are independently associated with recurrent falls in community-dwelling older adults. *International psychogeriatrics* 2014:1-9.
10. Kvelde T, McVeigh C, Toson B, et al. Depressive symptomatology as a risk factor for falls in older people: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:694-706.
11. Briggs R, Kennelly SP, Kenny RA. Does baseline depression increase the risk of unexplained and accidental falls in a cohort of community-dwelling older people? Data from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *International journal of geriatric psychiatry* 2017.
12. Schwenk M, Hauer K, Zieschang T, Englert S, Mohler J, Najafi B. Sensor-derived physical activity parameters can predict future falls in people with dementia. *Gerontology* 2014;60:483-492.
13. van Schooten KS, Pijnappels M, Rispens SM, Elders PJ, Lips P, van Dieen JH. Ambulatory fall-risk assessment: amount and quality of daily-life gait predict falls in older adults. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2015;70:608-615.
14. Hausdorff JM, Rios DA, Edelberg HK. Gait variability and fall risk in community-living older adults: a 1-year prospective study. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2001;82:1050-1056.

15. Muir JW, Kiel DP, Hannan M, Magaziner J, Rubin CT. Dynamic parameters of balance which correlate to elderly persons with a history of falls. *PloS one* 2013;8:e70566.
16. Allali G, Ayers EI, Holtzer R, Verghese J. The role of postural instability/gait difficulty and fear of falling in predicting falls in non-demented older adults. *Archives of gerontology and geriatrics* 2017;69:15-20.
17. Coleman AL, Stone K, Ewing SK, et al. Higher risk of multiple falls among elderly women who lose visual acuity. *Ophthalmology* 2004;111:857-862.
18. Coleman AL, Cummings SR, Yu F, et al. Binocular visual-field loss increases the risk of future falls in older white women. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:357-364.
19. Di Fabio RP, Emasithi A, Greany JF, Paul S. Suppression of the vertical vestibulo-ocular reflex in older persons at risk of falling. *Acta oto-laryngologica* 2001;121:707-714.
20. Di Fabio RP, Greany JF, Emasithi A, Wyman JF. Eye-head coordination during postural perturbation as a predictor of falls in community-dwelling elderly women. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2002;83:942-951.
21. Trepel M. *Neuroanatomie, Struktur und Funktion*. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 4. Auflage 2008.
22. Oliver D, Fakler B. Vestibuläres System. In: Speckmann E-J, ed. *Physiologie*. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 5. Auflage 2008.
23. Sitzer M, Steinmetz H. *Lehrbuch Neurologie*. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 1. Auflage 2011.
24. Roy JE, Cullen KE. A neural correlate for vestibulo-ocular reflex suppression during voluntary eye-head gaze shifts. *Nature neuroscience* 1998;1:404-410.
25. Leigh RJ, Zee DS. *The Neurology of Eye Movements*. Oxford: Oxford University Press, Inc., 4. Auflage 2006.
26. Collins CJ, Barnes GR. Independent control of head and gaze movements during head-free pursuit in humans. *J Physiol* 1999;515 ( Pt 1):299-314.
27. Thier P, Ilg UJ. The neural basis of smooth-pursuit eye movements. *Curr Opin Neurobiol* 2005;15:645-652.
28. Krauzlis RJ. Recasting the smooth pursuit eye movement system. *J Neurophysiol* 2004;91:591-603.
29. Roy JE, Cullen KE. Vestibuloocular reflex signal modulation during voluntary and passive head movements. *J Neurophysiol* 2002;87:2337-2357.
30. Baloh RW, Enrietto J, Jacobson KM, Lin A. Age-related changes in vestibular function: a longitudinal study. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001;942:210-219.
31. Baloh RW, Jacobson KM, Socotch TM. The effect of aging on visual-vestibuloocular responses. *Exp Brain Res* 1993;95:509-516.

32. Tian JR, Shubayev I, Baloh RW, Demer JL. Impairments in the initial horizontal vestibulo-ocular reflex of older humans. *Exp Brain Res* 2001;137:309-322.
33. Morrow MJ, Sharpe JA. Smooth pursuit initiation in young and elderly subjects. *Vision research* 1993;33:203-210.
34. Nakamura T, Kanayama R, Sano R, et al. Quantitative analysis of ocular movements in Parkinson's disease. *Acta oto-laryngologica Supplementum* 1991;481:559-562.
35. Rascol O, Clanet M, Montastruc JL, et al. Abnormal ocular movements in Parkinson's disease. Evidence for involvement of dopaminergic systems. *Brain* 1989;112 ( Pt 5):1193-1214.
36. White OB, Saint-Cyr JA, Tomlinson RD, Sharpe JA. Ocular motor deficits in Parkinson's disease. III. Coordination of eye and head movements. *Brain* 1988;111 ( Pt 1):115-129.
37. Di Fabio RP, Zampieri C, Tuite P. Gaze-shift strategies during functional activity in progressive supranuclear palsy. *Exp Brain Res* 2007;178:351-362.
38. Di Fabio RP, Zampieri C, Tuite P, Konczak J. Association between vestibuloocular reflex suppression during smooth movements of the head and attention deficit in progressive supranuclear palsy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006;21:910-915.
39. Glasauer S, Schneider E, Jahn K, Strupp M, Brandt T. How the eyes move the body. *Neurology* 2005;65:1291-1293.
40. Hollands MA, Marple-Horvat DE. Coordination of eye and leg movements during visually guided stepping. *J Mot Behav* 2001;33:205-216.
41. Young WR, Hollands MA. Evidence for age-related decline in visuomotor function and reactive stepping adjustments. *Gait & posture* 2012;36:477-481.
42. Kerber KA, Ishiyama GP, Baloh RW. A longitudinal study of oculomotor function in normal older people. *Neurobiology of aging* 2006;27:1346-1353.
43. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014;29:1583-1590.
44. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-184.
45. Gaig C, Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2009;24 Suppl 2:S656-664.
46. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging* 2003;24:197-211.
47. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet Neurology* 2009;8:1128-1139.

48. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2015;30:1591-1601.
49. Ebersbach G, Moreau C, Gandor F, Defebvre L, Devos D. Clinical syndromes: Parkinsonian gait. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2013;28:1552-1559.
50. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY. A HETEROGENEOUS DEGENERATION INVOLVING THE BRAIN STEM, BASAL GANGLIA AND CEREBELLUM WITH VERTICAL GAZE AND PSEUDOBULBAR PALSY, NUCAL DYSTONIA AND DEMENTIA. *Archives of neurology* 1964;10:333-359.
51. Golbe LI. Progressive supranuclear palsy. *Seminars in neurology* 2014;34:151-159.
52. Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *The Lancet Neurology* 2009;8:270-279.
53. Hoglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2017;32:853-864.
54. Liscic RM, Srulijes K, Groger A, Maetzler W, Berg D. Differentiation of progressive supranuclear palsy: clinical, imaging and laboratory tools. *Acta neurologica Scandinavica* 2013;127:362-370.
55. Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47:1-9.
56. Groll DL, To T, Bombardier C, Wright JG. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. *J Clin Epidemiol* 2005;58:595-602.
57. Wenning GK, Tison F, Seppi K, et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2004;19:1391-1402.
58. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695-699.
59. Hautzinger M. *Allgemeine Depressionsskala*. 1993.
60. Kempen GI, Yardley L, van Haastregt JC, et al. The Short FES-I: a shortened version of the falls efficacy scale-international to assess fear of falling. *Age Ageing* 2008;37:45-50.
61. Shumway-Cook A, Woollacott M. *Motor Control: Translating Research Into Clinical Practice*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

62. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007;22:41-47.
63. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2004;19:1020-1028.
64. Golbe LI, Ohman-Strickland PA. A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. *Brain* 2007;130:1552-1565.
65. Daye PM, Blohm G, Lefevre P. Saccadic compensation for smooth eye and head movements during head-unrestrained two-dimensional tracking. *J Neurophysiol* 2010;103:543-556.
66. Halmagyi GM, Black RA, Thurtell MJ, Curthoys IS. The human horizontal vestibulo-ocular reflex in response to active and passive head impulses after unilateral vestibular deafferentation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2003;1004:325-336.
67. del-Rio-Valeiras M, Gayoso-Diz P, Santos-Perez S, et al. Is there a relationship between short FES-I test scores and objective assessment of balance in the older people with age-induced instability? *Archives of gerontology and geriatrics* 2016;62:90-96.
68. Daye PM, Blohm G, Lefevre P. Target motion direction influence on tracking performance and head tracking strategies in head-unrestrained conditions. *Journal of vision* 2012;12.
69. Macleod AD, Taylor KS, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014;29:1615-1622.
70. Williams DR, de Silva R, Paviour DC, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005;128:1247-1258.
71. Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, Duvoisin RC. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1988;38:1031-1034.
72. Lindholm B, Hagell P, Hansson O, Nilsson MH. Prediction of falls and/or near falls in people with mild Parkinson's disease. *PloS one* 2015;10:e0117018.
73. Pickering RM, Grimbergen YA, Rigney U, et al. A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007;22:1892-1900.
74. Zampieri C, Di Fabio RP. Balance and eye movement training to improve gait in people with progressive supranuclear palsy: quasi-randomized clinical trial. *Physical therapy* 2008;88:1460-1473.
75. Das VE, Dell'Osso LF, Leigh RJ. Enhancement of the vestibulo-ocular reflex by prior eye movements. *J Neurophysiol* 1999;81:2884-2892.

76. Tabak S, Collewijn H. Human vestibulo-ocular responses to rapid, helmet-driven head movements. *Experimental Brain Research* 1994;102:367-378.
77. White OB, Saint-Cyr JA, Sharpe JA. Ocular motor deficits in Parkinson's disease. I. The horizontal vestibulo-ocular reflex and its regulation. *Brain* 1983;106 (Pt 3):555-570.
78. Rottach KG, Riley DE, DiScenna AO, Zivotofsky AZ, Leigh RJ. Dynamic properties of horizontal and vertical eye movements in parkinsonian syndromes. *Annals of neurology* 1996;39:368-377.
79. Anderson TJ, MacAskill MR. Eye movements in patients with neurodegenerative disorders. *Nature reviews Neurology* 2013;9:74-85.
80. Das VE, Leigh RJ. Visual-vestibular interaction in progressive supranuclear palsy. *Vision research* 2000;40:2077-2081.
81. Troost BT, Daroff RB. The ocular motor defects in progressive supranuclear palsy. *Annals of neurology* 1977;2:397-403.
82. Rascol O, Sabatini U, Fabre N, et al. Abnormal vestibuloocular reflex cancellation in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy but not in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1995;10:163-170.
83. Zwergal A, Schoberl F, Xiong G, et al. Anisotropy of Human Horizontal and Vertical Navigation in Real Space: Behavioral and PET Correlates. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)* 2016;26:4392-4404.
84. Kim JS, Sharpe JA. The vertical vestibulo-ocular reflex, and its interaction with vision during active head motion: effects of aging. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation* 2001;11:3-12.
85. Waterston JA, Barnes GR, Grealy MA, Collins S. Abnormalities of smooth eye and head movement control in Parkinson's disease. *Annals of neurology* 1996;39:749-760.
86. Fukushima K, Fukushima J, Barnes GR. Clinical application of eye movement tasks as an aid to understanding Parkinson's disease pathophysiology. *Exp Brain Res* 2017;235:1309-1321.
87. McKinley PA, Peterson BW. Voluntary modulation of the vestibuloocular reflex in humans and its relation to smooth pursuit. *Exp Brain Res* 1985;60:454-464.
88. Gauthier GM, Vercher JL. Visual vestibular interaction: vestibulo-ocular reflex suppression with head-fixed target fixation. *Exp Brain Res* 1990;81:150-160.
89. Barnes GR, Grealy MA. Predictive mechanisms of head-eye coordination and vestibulo-ocular reflex suppression in humans. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation* 1992;2:193-212.
90. Pinkhardt EH, Jurgens R, Lule D, et al. Eye movement impairments in Parkinson's disease: possible role of extradopaminergic mechanisms. *BMC neurology* 2012;12:5.

91. Aiba I, Hashizume Y, Yoshida M, Okuda S, Murakami N, Ujihira N. Relationship between brainstem MRI and pathological findings in progressive supranuclear palsy--study in autopsy cases. *Journal of the neurological sciences* 1997;152:210-217.
92. Paviour DC, Price SL, Jahanshahi M, Lees AJ, Fox NC. Regional brain volumes distinguish PSP, MSA-P, and PD: MRI-based clinico-radiological correlations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006;21:989-996.
93. Henn V, Lang W, Hepp K, Reisine H. Experimental gaze palsies in monkeys and their relation to human pathology. *Brain* 1984;107 ( Pt 2):619-636.
94. Buttner-Ennever JA, Buttner U, Cohen B, Baumgartner G. Vertical glaze paralysis and the rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus. *Brain* 1982;105:125-149.
95. Horn AK, Buttner-Ennever JA. Premotor neurons for vertical eye movements in the rostral mesencephalon of monkey and human: histologic identification by parvalbumin immunostaining. *The Journal of comparative neurology* 1998;392:413-427.
96. Cho HJ, Choi HY, Kim YD, Seo SW, Heo JH. The clinical syndrome and etiological mechanism of infarction involving the nucleus prepositus hypoglossi. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 2008;26:178-183.
97. Buuttner U, Buuttner-Ennever JA, Rambold H, Helmchen C. The contribution of midbrain circuits in the control of gaze. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002;956:99-110.
98. Di Fabio RP, Zampieri C, Tuite P. Gaze control and foot kinematics during stair climbing: characteristics leading to fall risk in progressive supranuclear palsy. *Physical therapy* 2008;88:240-250.
99. Ghosh BC, Carpenter RH, Rowe JB. A longitudinal study of motor, oculomotor and cognitive function in progressive supranuclear palsy. *PloS one* 2013;8:e74486.
100. Srulijes K, Mack DJ, Klenk J, et al. Association between vestibulo-ocular reflex suppression, balance, gait, and fall risk in ageing and neurodegenerative disease: protocol of a one-year prospective follow-up study. *BMC neurology* 2015;15:192.

## 7 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde an der Universitätsklinik für Neurologie in Tübingen (Abteilung Neurodegeneration) sowie am Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart (Abteilung für geriatrische Rehabilitation) unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Walter Maetzler erstellt.

Die Studie wurde von Prof. Dr. med. Walter Maetzler, Dr. med. Karin Srulijes und PD Dr. med. Matthias Synofzik konzipiert. Die Promovendin war in verschiedenen Arbeitsbereichen dieser Studie beteiligt. Nach Vorbereitungen im Vorfeld der Studie zu Versuchsablauf und den entsprechenden Ablaufprotokollen erfolgte Anleitung und Training zur korrekten Durchführung des Kopf-Impuls-Testes durch Dr. med. Srulijes sowie Einweisung in die Bedienung der verwendeten Messgeräte und Sensoren im VR-Labor des RBK Stuttgart. Zu Beginn der Studie übernahm die Promovendin gemeinsam mit der Ko-Promovendin Srijana K.C. die Rekrutierung der insgesamt 92 Probanden, was die Vorstellung des Projekts, die Kontaktaufnahme zu potentiellen Probanden, die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Koordination und Terminvergabe zu den Untersuchungen beinhaltete. Während der Studie führten die Promovendin und die Ko-Promovendin die Versuche selbständig durch, inklusive Anamnese und Erhebung der Fragebögen, Vorbereitung und Kalibration der Messgeräte sowie Messungen der Experimente. Nach der Untersuchung wurden die Probanden monatlich per Telefon zu Stürzen befragt. Die ersten beiden dieser Telefoninterviews wurden von der Promovendin übernommen, danach wurde dies durch einen wissenschaftlichen Mitarbeiter fortgeführt. Nach Abschluss der Messungen war zunächst eine Bearbeitung der Rohdaten erforderlich, welche ebenfalls von der Promovendin und der Ko-Promovendin durchgeführt wurde, ebenso das Einpflegen der Daten in die Studiendatenbank. Auch die anschließende Datenauswertung sowie die statistische Analyse erfolgte mit Anleitung und Supervision von Dr. med. Srulijes und Dr. David Mack durch die Promovendin. Substantielle Unterstützung erfolgte durch Dr. David Mack für die Entwicklung des Parameters LVS, in dessen Verwendung für diese Arbeit er ausdrücklich einwilligte. Für die Beurteilung, Interpretation und Diskussion der Ergebnisse erfolgten regelmäßige Rücksprachen mit Prof. Dr. med. Maetzler und Dr. med. Srulijes. Schließlich verfasste die Promovendin nach eigenständiger

Literaturrecherche diese Dissertationsschrift selbständig unter Betreuung von Prof. Dr. med. Maetzler und Dr. med. Sruļijes.

Ich versichere, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift unter Supervision von Prof. Dr. med. Maetzler selbständig verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Quellen verwendet habe.

## 8 Danksagung

An der Durchführung dieser Studie waren viele Menschen beteiligt und ich habe für die Fertigstellung dieser Arbeit Unterstützung von vielen Seiten erhalten. Allen beteiligten möchte ich an dieser Stelle ganz herzlich danken.

Zunächst möchte ich mich bei Professor Dr. med. Walter Maetzler bedanken für die Bereitstellung des Themas und die durchgehende hilfreiche, positive und konstruktive Unterstützung. Vielen Dank für die zahlreichen Rückmeldungen und die Denkanstöße.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Betreuerin und Mentorin Dr. med. Karin Srulijes, die es geschafft hat, dieses große Projekt zu planen, durchzuführen und mich immer wieder dafür zu motivieren. Von ihr habe ich sehr viel gelernt, sowohl auf medizinisch-inhaltlicher Ebene, als auch persönlich.

Weiterhin danke ich Srijana K.C. meiner Ko-Promovendin für die stets gute und zuverlässige Zusammenarbeit sowie die gegenseitige Unterstützung. Vielen Dank auch an PD Dr. med. Matthis Synofzik, Cornelia Schatton und Kristin Teubner-Liepert für die gute Zusammenarbeit mit den gemeinsamen Messungen und Probanden in Tübingen.

Mein großer Dank gilt auch der ganzen Forschungsabteilung Geriatrie am Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart, insbesondere Professor Dr. med. Clemens Becker, Dr. Jochen Klenk, Lars Schwickert, und Dr. Ulrich Lindemann. Vielen Dank für Anleitung, Erklärung und Unterstützung in Theorie und Praxis mit dem Labor, den verwendeten Sensoren sowie der Datenverarbeitung.

Weiterhin möchte ich Dr. David Mack danken für die essentielle Unterstützung bei der Analyse der Augendaten und das ausführliche und geduldige Erklären.

Ganz herzlich danken möchte ich auch allen Probanden und deren Angehörigen, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben und die teilweise weite Anfahrt und anstrengende Untersuchungen auf sich genommen haben.

Mein persönlicher besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Ehemann, die mich auf dem langen Weg durch das Studium und die Promotion immer unterstützt, motiviert und mitgetragen haben.