

Aus dem NeuroCure Clinical Research Center (NCRC)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Microsoft Kinect™ gestützte Analyse verschiedener Standübungen
hinsichtlich posturaler Kontrolle bei Patienten mit Multipler Sklerose

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sebastian Mertens

aus Berlin

Datum der Promotion: 17. September 2021

Vorwort

„Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: Behrens JR, Mertens S, Krüger T, Grobelny A, Otte K, Mansow-Model S, Gusho E, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hübsch T. Validity of visual perceptive computing for static posturography in patients with multiple sclerosis. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2016;22(12):1596–606.“

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	1
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Abstract auf Deutsch	7
Abstract auf Englisch	9
1. Einleitung	10
1.1 Grundlagen und Bedeutung der posturalen Kontrolle	10
1.1.1 Begriffsdefinition: posturale Kontrolle.....	10
1.1.2 Herausforderungen an die posturale Kontrolle	11
1.1.3 Neuroanatomische sowie neurophysiologische Korrelate der posturalen Kontrolle	12
1.1.3.1 Das somatosensorische System	13
1.1.3.2 Das vestibuläre System	14
1.1.3.3 Das visuelle System	16
1.1.3.4 Die sensorische Integration	17
1.1.3.5 Rückenmark und Hirnstamm	18
1.1.3.6 Das Cerebellum	19
1.1.3.7 Die Basalganglien	20
1.1.3.8 Der Motorkortex.....	21
1.1.4 Posturale Strategie	23
1.1.5 Posturale Mechanismen des physiologischen aufrechten Standes.....	24
1.1.5.1 Antizipativer Modus und Feedback-Modus.....	24
1.1.5.2 Modelle und Messungen des aufrechten und ruhigen Standes in anterior- posteriorer und medio-lateraler Richtung	27
1.2 Multiple Sklerose (Allgemeines).....	29
1.2.1 Prävalenz, Diagnose und Formen von Multipler Sklerose	29
1.2.2 Pathogenese der Multiplen Sklerose.....	32
1.2.3 Posturale Kontrolle und Multiple Sklerose.....	35
1.3 Angewandte Messverfahren der posturalen Kontrolle	39
1.4 Ziel der Arbeit und Fragestellung.....	45
2. Methodik	47
2.1 Probanden	47
2.2 Klinische Messungen.....	47
2.3 Microsoft Kinect basierte statische Posturographie	48
2.4 Statistische Auswertung	52

3. Ergebnisse	54
3.1 Test-Retest Reliabilität von mittlerer Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) und maximaler Auslenkungsbreite (Deflection Range) für den offenen Stand, geschlossenen Stand und Tandemstand.....	54
3.1.1 Test-Retest-Reliabilität der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) für den offenen Stand, geschlossenen Stand und Tandemstand	54
3.1.2 Test-Retest-Reliabilität der maximalen Auslenkungsbreite (Deflection Range) für den offenen Stand, geschlossenen Stand und Tandemstand.....	56
3.2 Korrelation der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) und maximalen Auslenkungsbreite (Deflection Range) mit krankheitsunabhängigen Einflussfaktoren in der Gruppe der gesunden Kontrollen.....	58
3.2.1 Korrelation der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) mit Alter, Geschlecht, Größe und BMI in der Gruppe der gesunden Kontrollen	58
3.2.2 Korrelation der maximalen Auslenkungsbreite (Deflection Range) mit Alter, Geschlecht, Größe und BMI in der Gruppe der gesunden Kontrollen	58
3.3. Vergleich der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) und maximalen Auslenkungsbreite (Deflection Range) zwischen Patienten mit MS und gesunden Kontrollen.....	58
3.3.1 Vergleich der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-Pitch, MSV-Roll, MSV-3D) zwischen Patienten mit MS und gesunden Kontrollen	58
3.3.2 Vergleich der maximalen Auslenkungsbreite (Pitch-, Roll-, 3D-Deflection Range) zwischen Patienten mit MS und gesunden Kontrollen	60
3.4 Vergleich der Richtungsanteile der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) und maximalen Auslenkungsbreite (Deflection Range) für den offenen Stand, geschlossenen Stand und Tandemstand.....	62
3.4.1 Vergleich der Richtungsanteile der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) für den offenen Stand, geschlossenen Stand und Tandemstand.....	62
3.4.2 Vergleich der Richtungsanteile der maximalen Auslenkungsbreite (Deflection Range) für den offenen Stand, geschlossenen Stand und Tandemstand	62
3.5 Romberg-Verhältnisse von mittlerer Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) und maximaler Auslenkungsbreite (Deflection Range) für alle Standbedingungen	63
3.5.1 Vergleich des Romberg-Verhältnisses der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) für den offenen Stand, geschlossenen Stand und Tandemstand zwischen Patienten mit MS und gesunden Kontrollen.....	63
3.5.2 Vergleich des Romberg-Verhältnisses der maximalen Auslenkungsbreite (Deflection Range) für den offenen Stand, geschlossenen Stand und Tandemstand zwischen Patienten mit MS und gesunden Kontrollen	63
3.6 Fokussierte Auswertung der Testbedingung des geschlossenen Standes.....	65
3.6.1 Korrelation der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit von Patienten mit MS (MSV-Pitch, MSV-Roll, MSV-3D) mit klinischen Messinstrumentarien (EDSS, HCVA, Timed 25-Foot-Walk Test, SMSW, MSWS-12) für den geschlossenen Stand.....	65

3.6.2 Korrelation der maximalen Auslenkungsbreite von Patienten mit MS (Pitch-Deflection Range, Roll-Deflection Range, 3D-Deflection Range) mit klinischen Messinstrumentarien (EDSS, HCVA, Timed 25-Foot-Walk Test, SMSW, MSWS-12) für den geschlossenen Stand	69
3.6.3 Charakterisierung von Patienten mit MS mit abnormaler statischer posturaler Kontrolle, definiert durch gemessene Werte der mittleren dreidimensionalen Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-3D) und maximalen medio-lateralen Auslenkungsbreite (Roll-Deflection Range) oberhalb der 95. Perzentile der gesunden Kontrollen während des geschlossenen Standes mit geschlossenen Augen	74
3.6.4 Anamnestische Sturzhäufigkeit von Patienten mit MS mit pathologischer mittlerer dreidimensionaler Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-3D) oder pathologischer maximaler medio-lateraler Auslenkungsbreite (Roll-Deflection Range) verglichen mit Patienten mit MS mit nicht-pathologischen Messergebnissen	77
4. Diskussion	80
4.1 Limitationen.....	86
5. Zusammenfassung	87
6. Literaturverzeichnis.....	90
7. Anhang	106
7.1 Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung	106
7.1.1 Eidesstattliche Versicherung.....	106
7.1.2 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	107
7.2 Curriculum vitae	108
7.3 Publikationsliste.....	111
7.4 Danksagung	112

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Test-Kohorten-Überblick.	48
Tabelle 2: Test-Retest-Reliabilität der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit in einer Subgruppe der Kohorte.	54
Tabelle 3: Test-Retest Reliabilität der maximalen Auslenkungsbreite in einer Subgruppe der Kohorte.	56
Tabelle 4: Vergleich der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-Werte, °/Sekunde) zwischen gesunden Kontrollen und Patienten mit MS.	59
Tabelle 5: Vergleich der maximalen Auslenkungsbreite (Deflection Range, °) zwischen Patienten mit MS und gesunden Kontrollen.	60
Tabelle 6: Korrelation der dreidimensionalen mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-3D, °/Sekunde) der Patienten mit MS mit klinischen Messinstrumentarien für den geschlossenen Stand.	66
Tabelle 7: Korrelation der anterior-posterioren mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit von Patienten mit MS (MSV-Pitch, °/Sekunde) mit klinischen Messinstrumentarien für den geschlossenen Stand.	66
Tabelle 8: Korrelation der medio-lateralen mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit von Patienten mit MS (MSV-Roll, °/Sekunde) mit klinischen Messinstrumentarien für den geschlossenen Stand.	67
Tabelle 9: Korrelation der maximalen dreidimensionalen Auslenkungsbreite (3D-Deflection Range) von Patienten mit MS mit klinischen Messinstrumentarien für den geschlossenen Stand.	69
Tabelle 10: Korrelation der maximalen anterior-posterioren Auslenkungsbreite von Patienten mit MS (Pitch-Deflection Range) mit klinischen Messinstrumentarien für den geschlossenen Stand.	70
Tabelle 11: Korrelation der maximalen medio-lateralen Auslenkungsbreite (Roll-Deflection Range) von Patienten mit MS mit klinischen Messinstrumentarien für den geschlossenen Stand.	70
Tabelle 12: Klinische Charakteristika von Patienten mit MS mit pathologischer dreidimensionaler mittlerer Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-3D, °/Sekunde) bei geschlossenem Stand mit geschlossenen Augen.	74

Tabelle 13: Klinische Charakteristika von Patienten mit MS mit pathologischer medio-lateraler Auslenkungsbreite (Roll-Deflection Range, °) bei geschlossenem Stand mit geschlossenen Augen.75

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Testdurchführung für den offenen Stand (obere Zeile), den geschlossenen Stand (mittlere Zeile) und Tandemstand (untere Zeile).....	49
Abbildung 2: Messung und Testaufbau.	50
Abbildung 3: Romberg-Verhältnis der mittleren dreidimensionalen Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-3D) getrennt nach Gruppen, offener Stand.	64
Abbildung 4: Romberg-Verhältnis der mittleren dreidimensionalen Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-3D) getrennt nach Gruppen, geschlossener Stand...	64
Abbildung 5: Romberg-Verhältnis der dreidimensionalen mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-3D) getrennt nach Gruppen, Tandemstand.....	65
Abbildung 6: Korrelation der mittleren dreidimensionalen Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-3D) mit dem cerebellären Funktionsscore für die Gruppe der Patienten mit MS.	72
Abbildung 7: Korrelation der maximalen medio-lateralen Auslenkungsbreite (Roll-Deflection Range) mit dem cerebellären Funktionsscore für die Gruppe der Patienten mit MS.	72
Abbildung 8: Korrelation der mittleren dreidimensionalen Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-3D) mit der gemessenen Geschwindigkeit während des SMSW für die Gruppe der Patienten mit MS.....	73
Abbildung 9: Korrelation der maximalen medio-lateralen Auslenkungsbreite (Roll-Deflection Range) mit der gemessenen Geschwindigkeit während des SMSW für die Gruppe der Patienten mit MS.....	73
Abbildung 10: Vergleich der anamnestischen Sturzhäufigkeit seit Erstdiagnose MS zwischen Patienten mit pathologischer und nicht-pathologischer MSV-3D während des geschlossenen Standes mit geschlossenen Augen.....	77
Abbildung 11: Vergleich der anamnestischen Sturzhäufigkeit seit Erstdiagnose MS zwischen Patienten mit pathologischer und nicht-pathologischer Roll-Deflection Range während des geschlossenen Standes mit geschlossenen Augen.....	78

Abkürzungsverzeichnis

AK	– Antikörper
BBS	– Berg Balance Scale
BESTest	– Balance Evaluation Systems Test
BMI	– Body-Mass-Index
cm	– Zentimeter
CoG	– center of gravity
CoM	– center of mass
CoP	– center of pressure
EDSS	– Expanded Disability Status Scale
EEG	– Elektroenzephalographie
EMG	– Elektromyographie
ETDRS	– Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAP	– Functional Ambulation Performance
FS	– Funktionsscore des EDSS
HCVA	– High Contrast Visual Acuity
9-HPT	– 9-Hole-Peg-Test
Hz	– Hertz
ICAM-1	– intercellular adhesion molecule
ICC	– Intraklassenkorrelationskoeffizient
INF	– Interferon
KG	– Kontrollgruppe
KIS	– klinisch isoliertes Syndrom
KM	– Kontrastmittel
MRT	– Magnetresonanztomographie

MS	– Multiple Sklerose
ms	– Millisekunden
MSS	– modifizierter sensorischer Score
MSV	– Mean Sway Velocity
MSWS-12	– Multiple Sclerosis Walking Scale-12
PET	– Positronen-Emissions-Tomographie
PPA	– Physiological Profile Assessment
PPMS	– primär-progrediente MS
RR	– Romberg-Ratio
RRMS	– schubförmig-remittierende MS
s	– Sekunden
SD	– standard deviation
SDK	– Software Development Kit
SEM	– Standardmessfehler
SEP	– somatosensibel evozierte Potentiale
SMSW	– Short Maximum Speed Walk
SOT	– Sensory Organisation Test
SPMS	– sekundär-progrediente MS
SRD	– kleinste echte Differenz
T25FW	– Timed 25-Foot Walk
TMS	– Transkranielle Magnetstimulation
TNF	– Tumor-Nekrose-Faktor
TUG	– Timed up and go
VCAM-1	– vascular cell adhesion molecule

VEMP – vestibulär evozierte myogene Potentiale

VEP – visuell evozierte Potentiale

ZNS – zentrales Nervensystem

Abstract auf Deutsch

Hintergrund: Patienten mit Multipler Sklerose (MS) zeigen häufig Störungen der posturalen Kontrolle, welche nicht selten mit erhöhter Sturzgefahr und relevanten Alltagseinschränkungen vergesellschaftet sind. Eine entsprechende, objektive Erfassung dieser posturalen Störungen mittels quantitativer Posturographie im Rahmen des klinischen Settings ist hingegen nicht regelhaft etabliert. Technische Entwicklungen eröffnen dabei neue Ansätze hinsichtlich der Erfassung posturaler Störungen bei Patienten mit MS.

Ziel: Ziel dieser Dissertation ist es, die Validität der Microsoft Kinect basierten statischen Posturographie für die Messung posturaler Kontrolle bei Patienten mit MS zu evaluieren.

Methodik: 90 Patienten mit MS sowie 59 gesunde Kontrollen führten drei Standübungen mit jeweils geöffneten und geschlossenen Augen durch: offener, geschlossener und Tandemstand. Die statische Posturographie-Messung erfolgte mittels Microsoft Kinect unter Anwendung der Software des Start-up-Unternehmens Motognosis Labs Version R9 (Motognosis, Berlin, Germany). Im Besonderen wurden die mittlere Winkelschwankungsgeschwindigkeit (Mean Sway Velocity, MSV) sowie die maximale Auslenkungsbreite (Deflection Range) untersucht. Klinische Messungen umfassten unter anderem die Expanded Disability Status Scale (EDSS), den Timed 25-Foot Walk Test (T25FW), den Multiple Sclerosis Walking Scale-12-Fragebogen (MSWS-12-Fragebogen), den Short Maximum Speed Walk (SMSW) sowie eine Sturzevaluation. Die Reliabilität wurde mittels Berechnung des Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) wiederholter Messungen beurteilt.

Ergebnisse: Patienten mit MS zeigten, verglichen mit gesunden Kontrollen, unter allen Standbedingungen signifikant größere Störungen der posturalen Kontrolle. Der geschlossene Stand präsentierte sich dabei als Testkondition mit der höchsten Reliabilität und Diskrimination zwischen Patienten mit MS und gesunden Kontrollen. Für den geschlossenen Stand mit geschlossenen Augen imponierten 36,7 % (mittlere dreidimensionale Winkelschwankungsgeschwindigkeit, MSV-3D) respektive 22,2 % (Roll-Deflection Range) der patientenseitig gemessenen Werte oberhalb der 95. Perzentile gesunder Kontrollen. Höhere MSV-3D- sowie Roll-Deflection Range-Werte korrelierten unter anderem mit reduzierter Gehgeschwindigkeit ($p < 0,001$), höheren EDSS-Werten (insbesondere für den cerebellären Funktionsscore, $p < 0,001$), einer höheren selbst berichteten Geheinschränkung (MSWS-12, $p < 0,001$) sowie einer erhöhten Sturzanzahl seit Erstdiagnose MS ($p \leq 0,003$).

Zusammenfassung: Die Kinect basierte statische Posturographie verspricht Potential hinsichtlich einer einfach durchzuführenden, objektiven, reliablen und validen Erfassung von Störungen der statischen posturalen Kontrolle bei Patienten mit MS. So konnte unter anderem gezeigt werden, dass die im Rahmen der Microsoft Kinect basierten statischen Posturographie erhobenen Messparameter (MSV, Deflection Range) nicht nur stark mit in der klinischen Praxis angewandten gängigen Messinstrumenten (T25FW, MSWS-12) der posturalen Kontrolle korrelierten, sondern ebenso eine klinisch relevante Korrelation mit der Sturzhäufigkeit seit Erstdiagnose MS und der zukünftigen Sturzgefahr aufwiesen. Eine gestörte posturale Kontrolle scheint dabei insbesondere cerebelläre Signalwege zu involvieren mit Auswirkung auf das Maß der Gehbeeinträchtigung.

Abstract auf Englisch

Background: Patients with multiple sclerosis (MS) frequently have postural control impairment, which is often associated with increased prevalence of falling and relevant limitations of daily life. Still quantitative posturography has not been established regularly in the context of clinical setting yet. Recent technology facilitates new posturography approaches.

Objective: This dissertation aims to evaluate construct validity of Microsoft Kinect based static posturography to study postural control impairments in patients with MS.

Methods: A total of 90 patients with MS and 59 healthy controls (HCs) performed three stance tests with open and closed eyes respectively: open, closed and tandem stance. Static posturography was performed using Microsoft Kinect and software of the start up company Motognosis Labs Version R9 (Motognosis, Berlin, Germany). Mean sway velocity (MSV) as well as deflection range were analyzed. Clinical assessments included Expanded Disability Status Scale (EDSS), Timed 25-Foot Walk (T25FW), 12-item MS Walking Scale (MSWS-12) questionnaire, Short Maximum Speed Walk test (SMSW) and a questionnaire regarding falls in the context of the disease MS. Reliability was assessed with intraclass correlation coefficient (ICC) at retest.

Results: Patients with MS performed significantly worse postural control than HCs in all three stance tests. The closed stance test showed best applicability, reliability and discrimination between the cohort of patients with MS and HCs. Regarding closed stance with closed eyes, in 36,7 % of patients, the three-dimensional mean angular sway velocity (MSV-3D) showed to be above HCs' 95th percentile. Roll deflection range showed to be above HCs' 95th percentile in 22,2 % of patients with MS. Higher MSV-3D and roll deflection range were associated with decreased walking speed ($p < 0,001$), higher EDSS scores (especially concerning the cerebellar function system score, $p < 0,001$), higher self-reported walking disability (MSWS-12, $p < 0,001$) and a higher number of falls since first diagnosis of MS ($p \leq 0,003$).

Conclusion: Postural control impairment in patients with MS can be reliably and validly assessed by Microsoft Kinect based static posturography, which is also easy to apply. It was shown that MSV and deflection range as parameters of Microsoft Kinect based static posturography not only highly correlated with clinical measurements (T25FW, MSWS-12) of postural control but also with the number of falls since first diagnosis of MS and the future risk of falling. Abnormal postural control seems to predominantly reflect involvement of cerebellar circuits with impact on gait and walking disability.

1. Einleitung

1.1 Grundlagen und Bedeutung der posturalen Kontrolle

1.1.1 Begriffsdefinition: posturale Kontrolle

Posturale Kontrolle ist ein vornehmlich unbewusster Prozess, der es uns beispielhaft ermöglicht, uns auf einem schwankenden Schiff mit einem Kaffee in der Hand und in ein Gespräch vertieft geradeaus fortzubewegen, ohne zu stürzen.

Posturale Kontrolle wird dabei als Kontrolle über die Position des Körpers im Raum definiert, die das Ziel hat, Gleichgewicht und Orientierung des Körpers im dreidimensionalen Raum zu garantieren [1–4]. Posturale Orientierung bezeichnet in diesem Zusammenhang die aktive Kontrolle über die Ausrichtung des Körpers und den Muskeltonus in Relation zu Schwerkraft, Unterstützungsfläche (base of support), Umgebung und internen Referenzen (z. B. subjektive Vertikale) [1,2,5–8]. Die Unterstützungsfläche wird dabei durch diejenigen Teile des Körpers begrenzt, die sich mit dem Untergrund in Kontakt befinden. Im Fall des aufrechten freien Standes bezeichnet die Unterstützungsfläche demnach ein Viereck, welches durch die Hacken und Zehen beider Füße begrenzt wird (breitbasiger Stand = größere Unterstützungsfläche, engbasiger Stand = kleinere Unterstützungsfläche) [9]. Posturales Gleichgewicht meint die Koordination sensomotorischer Strategien zur Stabilisierung des Körperschwerpunktes (body center of mass, CoM) gegen innere oder äußere Störfaktoren mit dem Ziel, posturale Stabilität zu gewährleisten, die wiederum als Fähigkeit definiert ist, die Position des Körperschwerpunktes (CoM) in Relation zur Unterstützungsfläche zu kontrollieren [3,4] und das Ziel hat, sowohl das Verharren des Körpers in angestrebten Positionen und Orientierungen (statisches Gleichgewicht) als auch aktive und kontrollierte Bewegungen (dynamisches Gleichgewicht) desselben zu ermöglichen [9,10]. Biomechanisch ausgedrückt ist posturale Kontrolle dann gewährleistet, wenn der Körperschwerpunkt sich innerhalb der Fläche der Unterstützungsbasis auf den Druckmittelpunkt der Füße (center of pressure, CoP) projiziert [11]. Der CoP bildet den Ursprung des vertikalen Bodenreaktionskraftvektors und repräsentiert das gewichtete Mittel aller Druckpunkte im Bereich der Oberfläche des Gebietes, welches mit dem Boden Kontakt hat [9,11]. Jeder Fuß hat seinen eigenen CoP. Im aufrechten Stand mit beiden Füßen auf dem Boden befindet sich der netto CoP demnach irgendwo zwischen beiden Füßen abhängig vom relativen Anteil des Körpergewichts, welcher auf jedem Fuß lastet. Der CoP ist unabhängig vom CoM. Der CoP unterhalb eines jeden Fußes reflektiert direkt die neuronale Kontrolle der Fußgelenkmuskulatur. Eine zunehmende Platarflexion bewirkt eine anteriore Verschiebung des CoP, wohingegen eine gesteigerte Inversion eine laterale Verlagerung des COP nach sich zieht [11]. Äußere oder innere Störfaktoren, die den Körperschwerpunkt in

Richtung der Grenze der Unterstützungsfläche oder darüber hinaus auslenken und die Projektion des Körperschwerpunktes hin auf den Druckmittelpunkt der Füße verändern, ziehen posturale Herausforderungen nach sich [10].

1.1.2 Herausforderungen an die posturale Kontrolle

Die uneingeschränkte und zumeist vollständig unbewusst ablaufende posturale Kontrolle über den kontrollierten Stand und Gang im dreidimensionalen Raum erfordert ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Funktionssysteme [1–4]. Der bipedale Stand und Gang als normale Haltungs- und Fortbewegungsstrategie ist allein dem Menschen unter allen Säugetieren zu eigen und stellt eine ungleich größere Herausforderung an das posturale Kontrollsystem, verglichen mit dem Vierbeinstand des Tieres, dar. Der Umstand, dass Kinder sieben Jahre und länger für die Aneignung einer erwachsenenähnlichen Haltungsregulation benötigen, unterstreicht die mit dem Zweibeinstand verbundenen posturalen Herausforderungen [12,13]. Zwei Drittel der menschlichen Körpermasse befinden sich ca. zwei Drittel der Körperhöhe über dem Grund, sodass ein hoher Körperschwerpunkt resultiert. Da im aufrechten Stand und Gang der Körperschwerpunkt hoch, die Unterstützungsfläche bzw. Kontaktfläche der Füße zum Boden jedoch klein und abhängig von der Fortbewegungsart (Stehen, Gehen, Rennen) variabel sowie die Steifigkeit der Fußgelenke niedrig ist [14,15], bilden wir ein instabiles System, welches der fortwährenden und kontinuierlichen Kontrolle zum Zwecke der Aufrechterhaltung der Stabilität bedarf [11]. Dabei bilden die Größe und Qualität der Unterstützungsfläche bezüglich der Aufrechterhaltung der Gleichgewichtskontrolle die wichtigste biomechanische Einschränkung. Die Unterstützungsfläche, welche, wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, im Falle des aufrechten Standes durch eine von den Füßen begrenzten viereckigen Fläche gebildet wird, ist klein und steht einem hoch gelegenen CoM entgegen [9]. Der CoM ist dabei als ein Punkt äquivalent der absoluten Körpermasse innerhalb eines globalen Referenzsystems definiert und beschreibt das gewichtete Mittel des CoM eines jeden Körpersegments im dreidimensionalen Raum [11]. Bei einem aufrechtstehenden Menschen mit am Körper anliegenden Armen ist der CoM etwa in Höhe des Bauchnabels der Person einige Zentimeter (cm) vor dem 3. Lendenwirbel lokalisiert. Die Schwerpunkthöhe beträgt dabei etwa 55-57 % der Körpergröße [16]. Die vertikale Projektion des CoM auf den Boden wird häufig als Gravitationsschwerpunkt (center of gravity, CoG) bezeichnet [11,16]. Je breiter die Unterstützungsbasis, desto breiter stellt sich die Fläche dar, in welcher sich die Projektion des CoM auf den Grund hin bewegen kann, ohne dass das posturale System seine Stabilität im Sinne der Gleichgewichtsaufrechterhaltung verliert [9]. Hayes et al. zählen in diesem Zusammenhang mechanische Prinzipien auf, welchen die posturale Stabilität unterliegt. So verhalte sich die posturale Stabilität proportional zur

Größe der Unterstützungsfläche, der Entfernung der Projektion des CoM zu den Rändern der Unterstützungsfläche, dem Kehrwert des Abstandes des CoM von der Unterstützungsbasis sowie zum Gewicht des Körpers [17]. Die Aufrechterhaltung von Stabilität und Gleichgewicht stellt auch im Falle des ruhigen, aufrechten Stehens eine dynamische und keine statische Aufgabe dar, weil sich der Körper in einer ständigen Bewegung befindet und niemals in völliger Ruhe verharret. Diese Bewegung äußert sich während des aufrechten Standes in einem kontinuierlichen Schwanken des Körpers. Dementsprechend befindet sich der CoM in einer ständigen Bewegung [11]. Während des freien, aufrechten Standes üben zwei einander entgegengesetzte Kräfte ihre Wirkung auf den stehenden Körper aus, die Schwerkraft sowie die Grundreaktionskraft. Die Grundreaktionskraft nimmt ihren Ursprung vom CoP und ist der Schwerkraft entgegengesetzt. Wenn Schwerkraft und Grundreaktionskraft mit ihrem Wirkungsmoment am CoM gleich groß und in der Richtung entgegengesetzt sind, befindet sich der Körper im Gleichgewicht. Um das Gleichgewicht aufrecht zu erhalten, ist demnach die Ausübung einer Kraft gegen die Unterstützungsfläche notwendig, die das Ziel hat, den CoM in den Grenzen der Stabilität zu halten [2,9]. Neben Größe und Qualität der Unterstützungsfläche als wichtigste biomechanische Einschränkung für Stabilität stellen weitere Faktoren eine Herausforderung an das posturale Kontrollsystem dar. Dabei lässt sich eine Einteilung in innere und äußere Störfaktoren vornehmen. Zu äußeren Störfaktoren zählen jegliche Faktoren, die von außen auf den Körper einwirken und ihn in seiner Stabilität und Orientierung beeinflussen. Dazu zählen z. B. Veränderungen des Untergrunds, zu überwindende Hindernisse oder veränderte Sichtverhältnisse. Innere Störfaktoren bezeichnen hingegen die durch willkürlich initiierte Bewegungen hervorgerufenen destabilisierenden Auswirkungen, welche durch Veränderungen der Körperposition oder der Orientierung einzelner Körpersegmente zueinander hervorgerufen werden. Um im Angesicht dieser Herausforderungen Gleichgewicht und Orientierung des Körpers zu jedem Zeitpunkt zu gewährleisten, ist die Kontrolle des CoM in Relation zur Unterstützungsfläche zu jedem Zeitpunkt durch das posturale Kontrollsystem zu garantieren [9,18,19].

1.1.3 Neuroanatomische sowie neurophysiologische Korrelate der posturalen Kontrolle

Zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Gleichgewichtskontrolle ist die Integration sensorischer Informationen auf mehreren Stufen des zentralen Nervensystems (ZNS) notwendig, auf deren Grundlage motorische Areale adäquate Adaptationsvorgänge initiieren. Diese reaktiven oder antizipatorischen Anpassungsreaktionen dienen dazu, den Körperschwerpunkt über der Unterstützungsfläche zu halten und so die Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung des Gleichgewichts zu gewährleisten [20]. Optische [21], propiozeptive [22], taktile [23] sowie vestibuläre Afferenzen

[24] ermöglichen dabei durch die kontinuierliche Detektion von Lage und Bewegung des Körperschwerpunktes [25], von Haltung, Bewegung und Stellung der einzelnen Körpersegmente im Raum sowie zueinander [20,26] und die Erfassung von Ausmaß, Dauer und Richtung der aufgewandten Kraft die Konstruktion eines für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts notwendigen Körperschemas [25]. Dies bildet die Voraussetzung dafür, im Falle eventueller Störungen des Gleichgewichts, adäquate Anpassungsreaktionen einzuleiten [27,28]. Die über die visuellen, somatosensorischen (taktile + propriozeptive) und vestibulären Afferenzen getriggerten gleichgewichtserhaltenen Reaktionen werden über spinale und supraspinale Schleifen verschaltet, die eine Verarbeitung und Integration des sensorischen Kontext durch höhere zentralnervöse Schaltstellen wie Hirnstamm, Cerebellum, Basalganglien und sensomotorischen Kortex involvieren [20,29]. Höhere Zentren des ZNS, wie Kleinhirn [30], Basalganglien [31] und Motorkortex [32] haben die Aufgabe, posturale Reaktionen und spinale Reflexe kontextspezifisch anzupassen und zu modulieren. Durch externe Einflüsse herbeigeführte Störungen des Gleichgewichts ziehen so reaktive, willentliche Bewegungen mit aktiver Verlagerung des Körperschwerpunktes hingegen automatisierte antizipatorische stabilisierende Adaptationsvorgänge nach sich [20].

Im Folgenden sollen die für die posturale Kontrolle relevanten sensorischen Systeme vorgestellt und erläutert werden. Daran anschließend soll auf die an der Verarbeitung und Integration der sensorischen Informationen beteiligten Strukturen des ZNS eingegangen werden.

1.1.3.1 Das somatosensorische System

Das somatosensorische System umfasst Afferenzen aus Mechanorezeptoren in der Haut, Druckrezeptoren in tieferen Gewebeschichten, Muskelspindeln, Golgi-Sehnenorganen sowie Gelenkrezeptoren und generiert damit für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts essentielle taktile sowie propriozeptive Informationen. Jede Art von Rezeptor ist dabei für eine spezifische Form der Reizung besonders sensitiv, die von Rezeptorklasse zu Rezeptorklasse variiert [9]. So reagieren Mechanorezeptoren sensitiv auf Scherreize der Haut, wohingegen Muskelspindeln vor allem für Dehnungsreize der Muskulatur sensibel sind [33]. Im Gegensatz zum vestibulären und visuellen System, deren Lokalisation auf den Kopf beschränkt ist, sind die somatosensorischen Afferenzen über den gesamten Körper verteilt und damit wesentlicher afferenter Eingang für das posturale Kontrollsystem, insbesondere unter Bedingungen, bei denen die betreffende Person auf einer breiten, festen und stabilen Unterstützungsfläche steht [9]. Dabei werden dem ZNS nicht nur Informationen zu den Qualitäten der Unterstützungsfläche, wie Nachgiebigkeit oder Glätte, sondern auch über die Kräfte, die durch den Körper auf die Unterstützungsfläche ausgeübt werden, übermittelt. Abhängig von der Art und Charakteristik des Störreizes kommt dem somatosensorischen System

eine besondere Bedeutung für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts zu. So konnte gezeigt werden, dass das somatosensorische System mit seinen taktilen und propriozeptiven Afferenzen insbesondere für die Kompensation schneller und translatorischer Auslenkungen sowie Richtungsänderungen der Unterstützungsfläche wesentlich ist [34]. Diese Beobachtung konnte durch den Vergleich der Auswirkungen unterschiedlicher Pathologien auf die posturale Antwort unterstrichen werden. So zeigten sich bei Patienten mit sensorischer Neuropathie der Beine verlängerte Latenzzeiten der posturalen Antwort auf translatorische Störreize, wohingegen Patienten mit Ausfall des Vestibularapparates regelgerechte Latenzzeiten aufwiesen [35,36]. Zudem scheint die Intaktheit afferenter somatosensorischer Informationen Einfluss auf die zur Anwendung kommende posturale Antwort zu nehmen. So postulierten Horak et al., dass ein somatosensorischer Informationseingang elementar für die Anwendung der sogenannten „ankle strategy“ im Rahmen von Störungen der Unterstützungsfläche im aufrechten Stand sei, da eine Ischämie der Fußgelenke bei gleichem Störreiz einen Wechsel hin zur „hip strategy“ nach sich zog [35]. Die durch somatosensorische Afferenzen initiierten posturalen Antworten sind kontextabhängig d. h. dass z. B. gleiche Dehnungsreize bestimmter Muskeln durch Störungen der Unterstützungsfläche abhängig vom sensorischen Kontext und dem vorgegebenen Verhaltensziel unterschiedliche posturale Reaktionen nach sich ziehen [37,38]. Es konnte gezeigt werden, dass eine rückwärtsgerichtete Translation der Unterstützungsfläche einer aufrecht stehenden Person eine Dehnung und in der Elektromyographie (EMG) nachweisbare Aktivierung des M. gastrocnemius und M. soleus nach sich zieht. Wird die Unterstützungsfläche hingegen so zehnwärts rotiert, dass die resultierende Dorsalextension der Füße in Geschwindigkeit und Auslenkung der rückwärtsgerichteten Translation angeglichen ist, zeigt sich im EMG eine Aktivierung des M. tibialis anterior. Obwohl sowohl die beschriebene Translation der Unterstützungsfläche als auch die Rotation derselben die Fußgelenksflexoren dehnen, ist die hervorgerufene posturale Antwort genau entgegengesetzt und damit kontextabhängig. Denn eine Aktivierung des M. gastrocnemius im Falle der zehnwärts gerichteten Rotation der Unterstützungsfläche wäre durch die damit verbundene Verstärkung des Rückwärtsschwankens aus posturaler Sicht inadäquat, wohingegen die Aktivierung des M. tibialis anterior zur Wahrung des Gleichgewichts beiträgt [37,39–42].

1.1.3.2 Das vestibuläre System

Das Makulaorgan sowie die Bogengänge des Vestibularapparates sind sensitiv für lineare bzw. rotatorische Beschleunigungen des Kopfes [9]. Das vom Makulaorgan ausgehende afferente Signal ergibt sich aus der Kombination aller auf den Kopf einwirkenden linearen Beschleunigungen inklusive der Schwerkraft. So werden Otolithen der Makula unter anderem aktiviert, wenn der

Körper schwankt und sich der Kopf in diesem Zuge mit Blick auf die Schwerkraft neigt. Die Bogengänge bilden hingegen Winkelbeschleunigungsmesser und sind im Gegensatz zum Makulaorgan deutlich sensitiver gegenüber hochfrequenten Beschleunigungen des Kopfes und damit insbesondere für ausgeprägte posturale Schwankungen elementar. Für das physiologische niederfrequente Schwanken während des ruhigen Standes spielen die Bogengänge hingegen eine untergeordnete Rolle [24,43]. Das Nervensystem nutzt dabei die aus dem Vestibularapparat stammenden Informationen und setzt sie in Bezug zur Unterstützungsfläche, um eine adäquate Interpretation und Reaktion auf vestibuläre Fehlersignale zu ermöglichen. Die posturalen Reaktionen, die auf eine vestibuläre Stimulation folgen, sind wie im Falle des somatosensorischen Systems vom jeweiligen Kontext und Verhaltensziel abhängig. So unterscheidet sich z. B. bei durch Strom getriggelter Aktivierung des Vestibularapparates das im EMG identifizierbare Aktivierungsmuster der Muskulatur abhängig von der Qualität der Unterstützungsfläche [44–46]. So geht man davon aus, dass die vestibuläre Information im Kontext anderer sensorischer Quellen, Instruktionen und Erwartungen interpretiert und umgesetzt wird, wobei die vestibuläre Information als Referenzrahmen für unterschiedliche Aufgaben unterschiedliche Wichtungen erfährt [47,48]. Ist das somatosensorische System insbesondere für die Kompensation translatorischer Beschleunigungen von Bedeutung [34], spielen vestibulospinale Mechanismen eine stärkere Rolle bei der Bewältigung rotatorischer Beschleunigungen auf instabilem Untergrund [49]. Zudem ist die Umsetzung der „hip strategy“ als posturale Kompensationsreaktion des aufrechten Standes bei kleiner und/oder nachgiebiger Unterstützungsfläche von der Intaktheit des Vestibularapparates abhängig, da Patienten mit Störungen desselben den präferierten Einsatz der „ankle strategy“ aufwiesen [35]. Dieses Beispiel verdeutlicht, dass die vestibuläre Information im Rahmen von Störungen der Unterstützungsfläche weniger für die generelle Auslösung posturaler Antwortreaktionen entscheidend ist [50,51], sondern vielmehr eine adäquate Selektion von Bewegungsstrategien zur Aufrechterhaltung der Stabilität des Kopfes im Raum erlaubt [35,52]. Damit besteht eine wesentliche Aufgabe des Vestibularapparates in der Stabilisierung des Kopfes im Raum und der Koordination von Kopfbewegungen mit solchen posturalen Reaktionen, die für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts notwendig sind [53,54]. Doch auch wenn sich die vestibulären Afferenzen nicht auf die Latenz und das Muster der Muskelaktivierung im Rahmen von translatorischen Störungen der Unterstützungsfläche auswirken, so nehmen sie doch dennoch Einfluss auf die Größe der posturalen Antwort. Zusammengefasst erlauben vestibuläre Informationen im somatosensorischen Kontext Rückschlüsse über Bewegung und Position des Kopfes, erleichtern die adäquate kontext- und auf-

gabenspezifische Auswahl posturaler Antworten sowie deren Größe und ermöglichen die Koordination von Kopf- und Rumpfbewegungen hinsichtlich posturaler Störungen mit dem Ziel, Gleichgewicht und Orientierung zu erhalten [55].

1.1.3.3 Das visuelle System

Visuelle Informationen haben eine elementare Bedeutung für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts und machen die posturale Kontrolle gemeinsam mit anderen afferenten sensorischen Zuflüssen (z. B. taktil, propriozeptiv, vestibulär) zu einem multisensorischen Prozess [56–60]. Dabei wurden verschiedene Untersuchungen zum Anteil des visuellen Systems an der posturalen Kontrolle als multisensorischen Prozess durchgeführt [61]. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass ein Wegfall des visuellen Inputs durch Abdunkelung des Untersuchungsraums in eine Zunahme der posturalen Instabilität mündete [61–64]. Der Unterschied in den Ergebnissen der Gleichgewichtsuntersuchungen zwischen gut beleuchteten und abgedunkelten Räumen wird in der Literatur als „Romberg-Quotient“ bezeichnet [65–67]. Ferner sind Sehschärfe, die Größe und Lokalisation des visuellen Stimulus bedeutsam für stabilisierenden Auswirkungen der visuellen Afferenz für die posturale Kontrolle [68,69]. Zudem konnte gezeigt werden, dass der visuelle Input in Fällen eines sensorischen Konfliktes zwischen visueller Information und anderen sensorischen Systemen (z. B. propriozeptive Informationen) bezüglich seines Anteils an der posturalen Kontrolle dominiert [70–72]. Ursprünglich war man davon ausgegangen, dass visuelle Informationseingänge zu langsam seien, um eine effektive Rolle für schnelle posturale Antworten auf plötzliche Störungen des Standes spielen zu können, da eine durch sich bewegende visuelle Felder induzierte Wahrnehmung von Bewegung eine relativ lange Latenz von ca. 1 Sekunde (s) hat und der Einfluss sich bewegend der visueller Felder auf die Schwankung des Körpers ebenfalls langsam ist. Jedoch zeigten Untersuchungen, in denen ein sensorischer Konflikt zwischen visueller Information und somatosensorischem Input erzeugt wurde, indem der visuelle Input in Bezug zum Kopf stabilisiert wurde, während gleichzeitig eine translatorische Störung des aufrechten Standes durchgeführt wurde, eine signifikant abgeschwächte Muskelantwort im Vergleich zu Bedingungen normaler Sicht bei offenen Augen sowie fehlenden visuellen Inputs bei geschlossenen Augen [73,74]. Ähnliche Effekte konnten bei Untersuchungen von durch den Vestibularapparat initiierten posturalen Antworten mit kurzer Latenz gezeigt werden [75,76]. Ein einfaches Schließen der Augen beeinträchtigt hingegen nicht die im EMG beobachtbaren posturalen Muskelantworten. Dies unterstreicht den multisensorischen Charakter der posturalen Kontrolle, durch den der Ausfall eines einzelnen sensorischen Systems durch den suffizienten Informationseingang aus den anderen sensorischen Afferen-

zen ausgeglichen werden kann. Dennoch sind Limitationen bzw. Einflüsse bezüglich der posturalen Reaktionen, die durch einen optischen Stimulus ausgelöst werden, bekannt. So wird die durch einen optischen Stimulus initiierte posturale Antwort von der Struktur und dem Gebiet der retinalen Projektion des optischen Stimulus beeinflusst [71,72,77–80]. So konnten Untersuchungen die Sensitivität posturaler Schwankungen bezüglich eines radialen Flusses im Bereich der Fovea sowie eines laminaren Flusses im Bereich der retinalen Peripherie unter normalen visuellen Bedingungen zeigen [69,71]. Zudem zeigte sich, dass, wenn der optische Stimulus eine oszillatorische Komponente aufweist, posturales Schwanken bei Erwachsenen an niederfrequente optische Informationen geknüpft ist [72,81–83], wohingegen posturale Reaktionen bei Frequenzen des optischen Stimulus von über 0,3 Hertz (Hz) zunehmend ausbleiben bzw. abnehmen [83]. Neben seiner Bedeutung für posturale Antworten auf unerwartete Störungen spielt das visuelle System bei der Gleichgewichtserhaltung eine exponierte Rolle für antizipatorische posturale Anpassungen, die willkürliche Bewegungen begleiten. So ist der visuelle Input entscheidend für die Aufrechterhaltung von Gleichgewicht und Orientierung im Sinne einer Feedforward-Kontrolle, wenn es um wechselnde Umweltbedingungen und die Vermeidung von Hindernissen geht [84]. Zusammengefasst besteht eine dynamische Wichtung der visuellen Information von Seiten des posturalen Systems, die zum einen kontext- und aufgabenspezifisch ist und zum anderen davon abhängt, ob andere sensorische Zuflüsse bestehen, deren Informationen konsistent mit dem visuellen Zufluss sind oder nicht.

1.1.3.4 Die sensorische Integration

Die Informationen aus den unterschiedlichen Analysatoren (somatosensorisch, vestibulär, visuell) werden nicht getrennt voneinander verarbeitet, sondern integriert und kontext- und situationsabhängig einer dynamischen Wichtung zugeführt [20]. Jede Information, welche durch die unterschiedlichen sensorischen Analysatoren an das ZNS weitergeleitet wird, ist auf der einen Seite spezifisch für eine bestimmte Form von Reiz, gleichzeitig bewirkt der multisensorische Charakter des posturalen Systems eine genügende Redundanz des Informationseingangs, um den Ausfall einer einzelnen sensorischen Afferenz zu kompensieren. Zudem ist der multisensorische Charakter der posturalen Kontrolle essentiell, um sensorische Zweideutigen aufzulösen und damit eine adäquate posturale Antwort zu ermöglichen. So bedeutet die Bewegungen eines Bildes über die Retina eine relative Bewegung zwischen Kopf und Umgebung. Jedoch kann die visuelle Information allein nicht klären, ob sich Kopf und/oder Umgebung bewegen. Andere sensorische Zuflüsse aus dem somatosensorischen System oder dem Vestibularapparat sind notwendig, um dieses Problem adäquat zu lösen. Durch die enge Interaktion der verschiedenen sensorischen Systeme ist es bis

hierhin zwar unmöglich, den genauen relativen Anteil der verschiedenen afferenten Eingänge an den resultierenden posturalen Antworten zu messen, jedoch zeigen sich, wie in den vorherigen Abschnitten aufgezeigt, kontext- und störreizspezifische Präferenzen [35,85,86]. Die sensorische Integration als elementare Basis der posturalen Kontrolle ist damit wesentliche Voraussetzung dafür, dass der Mensch Gleichgewicht und Orientierung in sich dynamisch wandelnden sensorischen Umwelteinflüssen bewahren kann [9].

1.1.3.5 Rückenmark und Hirnstamm

Auf Ebene des Rückenmarks ist die schnellste und zugleich einfachste Verarbeitung afferenter sensorischer Informationen angesiedelt. Beispielhaft seien an dieser Stelle die Muskeleigenreflexe angeführt. Wird ein Muskel gedehnt, so wird diese Dehnung über Muskelspindeln registriert und über Ia-Afferenzen in Richtung Rückenmark weitergeleitet. Auf Ebene des Rückenmarks erfolgt die monosynaptische Verschaltung der afferenten Information auf ein α -Motoneuron des homonymen Muskels. Das Resultat ist eine muskuläre Reaktion mit kurzer Latenz von 40-50 Millisekunden (ms) [87]. Dieser monosynaptische Reflex kann in postural anspruchsvollen Situationen kontext- und situationsspezifisch durch das ZNS moduliert werden. Diese Modulation zeigt sich unter anderem in einer Verringerung der Reflexamplitude des Effektormuskels [88–90]. Grundlage dafür ist wahrscheinlich eine gesteigerte präsynaptische Hemmung [91], die eine verringerte Transmitterausschüttung in den synaptischen Spalt nach sich zieht und damit die Erregungsbereitschaft des postsynaptischen α -Motoneurons für etwaige supraspinale Zuflüsse aufrechterhält. Auf diese Weise ist es höheren Zentren des ZNS, wie dem Motokortex [32], den Basalganglien [31] oder dem Kleinhirn [30] möglich, den muskulären Output durch das Ausmaß der präsynaptischen Inhibition festzulegen. Dies unterstreicht, dass posturale Antworten mehr sind als einfache spinale Dehnungsreflexe [38]. Nichtsdestotrotz konnte bereits Anfang des 20. Jahrhunderts gezeigt werden, dass Säugetiere (z. B. Katzen) über reflektorische Mechanismen des Rückenmarks und Hirnstamms ohne Beteiligung höherer zentralnervöser Zentren imstande waren, posturale Störungen in gewissem Maße zu kompensieren oder stehende Positionen einzunehmen [20]. So konnte gezeigt werden, dass erwachsene Katzen mit komplettem Querschnitt auf thorakalem Niveau fähig waren, Schritte mit den Hinterfüßen auszuführen und kleine, langsame Translationen der Unterstützungsfläche zu kompensieren [92,93]. Dennoch wiesen die hervorgerufenen Muskelaktivierungsmuster deutliche Unterschiede zu denen gesunder Katzen auf. Auch wenn Untersuchungen zeigen, dass Hirnstamm und Rückenmark allein nicht suffizient sind, Gleichgewicht und Stabilität während des Standes zu gewährleisten, so lassen sich dennoch Bereiche des Hirnstamms identifi-

zieren, die eine Funktion für die Aufrechterhaltung der posturalen Kontrolle einzunehmen scheinen. Dabei wird vor allem der *Formatio reticularis* eine wesentliche Bedeutung bei der Gleichgewichtskontrolle zugesprochen, da in diesem Bereich verschiedene sensorische Informationen aus propriozeptiven, visuellen und vestibulären Zuflüssen zusammenlaufen und in motorische Kommandos kortikalen Ursprungs integriert werden können. Lucearini et al. konnten nachweisen, dass eine Hemmung der Hirnstammaktivität mit einer Unterdrückung posturaler Ausgleichsbewegungen einhergeht. Des Weiteren scheinen unter anderem der *Nucleus ruber* des Mittelhirns mit seinem rubrospinalen Trakt, das dorsale sowie ventrale tegmentale Feld sowie der vestibuläre Kernkomplex in Pons und *Medulla oblongata* mit seinen vestibulospinalen Efferenzen Einfluss auf die posturale Kontrolle zu nehmen [94].

1.1.3.6 Das Cerebellum

Das Cerebellum stellt im Zusammenhang mit der Gleichgewichtserhaltung und Koordination von Motorik und Muskeltonus ein elementares Steuerzentrum dar. Funktionell lassen sich drei Anteile des Kleinhirns unterscheiden, die jeweils unterschiedliche primäre Aufgaben übernehmen und entsprechend ihren Hauptafferenzen aus Vestibulariskernen, Rückenmark und *Nuclei pontis* als Vestibulocerebellum, Spinocerebellum sowie Pontocerebellum bezeichnet werden. Dabei ziehen Läsionen verschiedener Regionen des Kleinhirns unterschiedliche Konsequenzen auf die posturale Kontrolle nach sich [9]. Das Vestibulocerebellum hat mit seinen efferenten Projektionen zu Vestibulariskernen, *Formatio reticularis* und Augenmuskelkernen sowie seinen indirekten Efferenzen zur Stützmotorik des Rumpfes wesentlichen Anteil an der Stabilisierung von Stand und Gang, deren Koordination mit dem Gleichgewichtsorgan und der Steuerung der Blickmotorik [95,96]. So ziehen Läsionen des Vestibulocerebellums z. B. eine beeinträchtigte vertikale Orientierung nach sich [97]. Das Spinocerebellum nimmt mit seinen Efferenzen zu *Nucleus ruber* und *Formatio reticularis* Einfluss auf die Regulation des Muskeltonus sowie die Koordination der proximalen Extremitäten- und Stützmuskulatur. Ziel ist es, den unwillkürlichen und reibungslosen Ablauf von Stand- und Gangmotorik zu ermöglichen und ein reibungsloses Zusammenspiel antagonistischer Muskelgruppen beim Stehen und Gehen zu erlauben [95,98]. Das Pontocerebellum bewirkt mit seinen efferenten Projektionen zu *Nucleus ruber* und Thalamus und seinen Afferenzen aus Pons und unterem Olivenkernkomplex (*Nuclei olivares inferiores*) die Modulation und Feinabstimmung der im Großhirn entworfenen Zielmotorik, um einen glatten und sinnvollen Bewegungsablauf willkürlicher Zielbewegungen zu gewährleisten [95]. Die Efferenzkopie des motorischen Kommandos, welche das Kleinhirn erhält, verdeutlicht seine zentrale Rolle bei der antizipativen Kontrolle

[99,100]. So konnte ein kinematischen Änderungen vorausgehendes Feuerungsverhalten cerebellärer Purkinje-Zellen nachgewiesen werden, aus dem man eine Vorwegnahme des kommenden motorischen Zustandes durch das Kleinhirn schloss [100]. Gleichzeitig zeigen Patienten mit cerebellären Läsionen normale Latenzen ihrer automatischen posturalen Antworten auf unerwartete Störungen, welches den Schluss nahelegt, dass die Initiation posturaler Antworten vom Kleinhirn unabhängig ist [101]. Im Zusammenhang mit der Gleichgewichtskontrolle wird dem Kleinhirn die Funktion zugeschrieben, posturale Antworten kontextspezifisch an die entsprechende Störsituation anzupassen und ein Einprägen der richtigen Zuordnung von posturaler Störung und adäquater Antwortreaktion zu erlauben. So sind Patienten mit cerebellären Läsionen, insbesondere des Lobus anterior, eingeschränkt für diese Form des motorischen Lernens. So sind sie im Gegensatz zu gesunden Personen nicht in der Lage, die Amplitude ihrer späten Reflexantworten (120 ms) an den jeweiligen Kontext anzupassen, auch wenn die induzierte Störung der posturalen Kontrolle vorhersehbar ist, und begeben stattdessen einem bekannten wie unbekanntem Störreiz mit der gleichen posturalen Antwortamplitude [42]. Morton und Bastian schlossen aus ihren Beobachtungen, dass das gesunde Kleinhirn aus früheren Bewegungsfehlern lernt und so die Entwicklung einer differenzierten Feedforward-Kontrolle posturaler Antworten ermöglicht [102]. Gleichzeitig zeigen Patienten mit cerebellären Läsionen normale Latenzen ihrer automatischen posturalen Antworten auf unerwartete Störungen, welches den Schluss nahelegt, dass die Initiation posturaler Antworten vom Kleinhirn unabhängig ist [101].

1.1.3.7 Die Basalganglien

Im Hinblick auf die zentrale Steuerung der Motorik sind die Basalganglien funktionell eng mit dem Kleinhirn verknüpft. Sie sind wesentlich in die Steuerung von Ausmaß und Richtung, Kraft und Geschwindigkeit einer Bewegung sowie in die Planung motorischer, kognitiver und emotionaler Funktionsabläufe involviert. Im engeren anatomischen Sinne umfassen die Basalkerne (Nuclei basales) das Striatum (Nucleus caudatus + Putamen) und Pallidum (auch: Globus pallidus), Kerne im Marklager des Großhirns. Häufig wird der Begriff der Basalganglien jedoch um die im Diencephalon und Mesencephalon gelegenen Kerne Nucleus subthalamicus und Substantia nigra erweitert und beschreibt damit eine Gruppe funktionell zusammengehöriger Kerne. Läsionen der Basalganglien, z. B. der Substantia nigra im Rahmen eines M. Parkinson, gehen mit posturalen Beeinträchtigungen in Form von Störungen des Gleichgewichts mit unsicherem Stand und einer gesteigerten Anzahl an Stürzen einher [103]. Verschiedene Studien zeigen auf, dass intakte Basalganglien für zwei Funktionen der posturalen Kontrolle von wesentlicher Bedeutung sind. So

sind sie einerseits in die Gewährleistung posturaler Flexibilität, d. h. der Fähigkeit, sich an ändernde Umweltbedingungen anpassen zu können, involviert. Andererseits spielen sie eine elementare Bedeutung für die sensomotorische Integration. So können Patienten mit Basalganglienerkrankungen, ähnlich solchen mit Kleinhirnläsionen, ihre posturalen Antworten nicht mehr störreizspezifisch modulieren [42,104]. Normalerweise gehen wechselnde Untergrundbedingungen (breite und schmale Unterlage) mit wechselnden posturalen Strategien hinsichtlich der Gleichgewichtskontrolle einher. Jedoch zeigen Parkinson-Patienten das gleiche Muskelaktivierungsmuster ihrer posturalen Antwort unabhängig vom sensorischen Kontext. Auch zeigen sich Beeinträchtigungen des Gleichgewichts, wenn Personen mit Basalganglienstörungen motorische und kognitive Aufgaben gleichzeitig durchführen sollen. Statt der Gleichgewichtskontrolle den Vorrang einzuräumen und damit eine kontextspezifische Wichtung vorzunehmen, versuchen die betreffenden Personen beide Aufgaben gleichermaßen gut zu bewältigen, was eine beeinträchtigte Gleichgewichtskontrolle und eine erhöhte Sturzgefahr nach sich zieht [104]. Beispielhaft für eine gestörte sensomotorische Integration zeigt sich bei Parkinson-Patienten ein Unvermögen, bei geschlossenen Augen die Stellung eines aktiv oder passiv bewegten Arms mit dem anderen nachzuvollziehen [105,106]. Es ist naheliegend, dass Störungen der sensomotorischen Integration eine beeinträchtigte Gleichgewichtsfähigkeit mit sich bringen [107]. Zudem zeigen zentral initiierte antizipatorische posturale Anpassungen hinsichtlich willkürlicher Bewegungen eine reduzierte Magnitude bei gleichzeitig normaler Latenz und normalem Muster [108,109], was für eine generell beeinträchtigte Fähigkeit spricht, eine ausreichende Muskelaktivierung und -kraft bezüglich zentral initiiertes motorischer Aktivität zu initiieren. Zusammengefasst haben die Basalganglien wesentlichen Anteil an der Gewährleistung posturaler Adaptationsfähigkeit, sensomotorischer Integration, der Regulation tonischer Muskelaktivierung sowie der Erzeugung ausreichender Muskelaktivierung.

1.1.3.8 Der Motorkortex

Obwohl motorische Areale des Kortex in die Vorbereitung willkürlicher Bewegungen involviert sind, ist ihre Beteiligung respektive der Anteil ihrer Beteiligung an posturalen Reaktionen, im Besonderen in die posturalen Antworten auf unerwartete Störungen des Standes, nicht sicher geklärt [18]. Frühere tierexperimentelle Studien legten den Schluss nahe, dass der Motorkortex, verglichen mit subkortikalen und spinalen Strukturen, eine untergeordnete Rolle für Gleichgewichtsaufgaben spielt [110]. Verschiedene tierexperimentelle Versuchsreihen konnten trotz Läsionen des sensomotorischen Kortex adäquate posturale Antworten auf verschiedene Störreize des aufrechten Standes zeigen [107]. Jedoch rückte in jüngerer Vergangenheit die Beteiligung des Motokortex in posturale Reaktionen zunehmend in den Fokus [107,111]. Durch den Einsatz von tranokranieller

Magnetstimulation (TMS), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Elektroenzephalographie (EEG) konnte die Mitwirkung kortikaler Neurone bei Gleichgewichtsreaktionen gezeigt werden [107,112]. Beispielsweise wirken zentrale kortikale Strukturen wesentlich daran mit, die zahlreichen Körpersegmente mit hohem Körperschwerpunkt dynamisch über der kleinen Unterstützungsfläche zu balancieren. Versuchsreihen mit TMS konnten nachweisen, dass diese motorische Aufgabe trotz ihrer hohen Automatismen auf Beiträge kortikaler Zentren zurückgreift [113]. Ferner konnte eine Beteiligung der kortikalen Kontrolle an posturalen Kompensationsreaktionen als Reaktion auf Perturbationen des aufrechten bipedalen Standes in Form von die Unterschenkelmuskulatur innervierenden, transkortikalen „long-loop-Reflexen“ mit einer Latenz von 85-100 Millisekunden gezeigt werden [114]. Wird der Boden während des aufrechten Standes nach hinten weggezogen, resultiert eine Aktivierung der Muskelspindeln der Wadenmuskulatur, die einen Dehnungsreflex mit kurzer Latenz (Latenz von 40-50 ms) bewirken. Neben diesen auf Ebene des Rückenmarks verschalteten Dehnungsreflexen wird die afferente Information zusätzlich zu höheren kortikalen Zentren weitergeleitet. Dort trifft diese im sensorischen Kortex nach ca. 50 Millisekunden ein. Es folgt eine kurze zentrale Verarbeitung (10 ms), ehe eine motorische Antwort ausgehend vom Motorkortex zur Muskulatur gesendet wird. Diese erreicht die Muskulatur nach weiteren 30-35 Millisekunden [114,115]. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die kortikale Kompensationsantwort bei Perturbationen des Gleichgewichts zwar später als die diejenige auf Ebene des Rückenmarks einsetzt, die kortikale Antwort dafür jedoch differenzierter auf die Erfordernisse der jeweiligen störspezifischen Situation zugeschnitten ist [114,115]. Ferner scheinen kortikale Strukturen auch an der Erzeugung antizipatorischer posturaler Anpassungen (siehe Kapitel 1.1.5.1). beteiligt zu sein [116]. Dabei sind die antizipatorischen posturalen Reaktionen entweder ein untrennbarer und integraler Bestandteil der Planung willkürlicher Bewegungen oder ein eigenständiger, parallel ablaufender und andere neuronale Netzwerke und Mechanismen nutzender Prozess. Nichtsdestoweniger zeigten Studien an Patienten mit verschiedenen kortikalen Läsionen eine Beteiligung motorischer Kortexareale an der Aufrechterhaltung der posturalen Kontrolle. So zeigten Patienten mit Schäden im Bereich des medialen posterioren Frontallappens eine fehlende antizipatorische Aktivierung der Beinmuskulatur, die bei gesunden Probanden einer Hebung eines Armes vorausging. Patienten mit Läsionen im Bereich der inferioren posterioren Region des frontalen Kortex zeigten oszillatorische, mit dem Atemrhythmus korrelierende Auslenkungen des CoP während des ruhigen Standes, die gesunde Testprobanden nicht aufwiesen. Diese und andere Beobachtungen führten zu der Schlussfolgerung, dass insbesondere sekundär motorische Areale des Frontallappens in die Ausarbeitung antizipatorischer posturaler Antworten involviert sind [27].

1.1.4 Posturale Strategie

Während posturale Kontrolle früher die Summation parallel und hierarchisch geschalteter Reflexsignalwege bedeutete, wird sie nun als das Ergebnis komplexer Interaktionen zwischen multiplen neuronalen Systemen angesehen, die das Ziel haben, Gleichgewicht und Orientierung des Körpers zu kontrollieren [9,11]. Der Begriff „Strategie“ soll dabei implizieren, dass es sich bei den bei der Aufrechterhaltung von Gleichgewicht und Orientierung zum Tragen kommenden Mechanismen nicht einfach um die Summe automatisierter einfacher Reflexe handelt, sondern vielmehr ein komplexes sensomotorisches Kontrollsystem hinter der Entwicklung und Umsetzung entsprechender Haltungsanpassungen im Sinne der Haltungskontrolle steht. Eine posturale Strategie bezeichnet dabei einen hochrangigen Plan, welcher durch das Nervensystem generiert und umgesetzt wird. Im Rahmen dieser Strategie erfolgt die dynamische Neuordnung und –bewertung verschiedener posturaler Variablen hin zu einer neuen hierarchischen Organisation derselben. Die Ordnung der posturalen Variablen ist aufgaben- und kontextabhängig. Die Umsetzung posturaler Anpassungsvorgänge umfasst dabei die dynamische Kontrolle vieler verschiedener Variablen, von der Kontrolle der bestehenden Muskellänge bis hin zu komplexeren Variablen wie der Körpersegmente-Orientierung oder der Position des CoM. Dabei mögen multiple neuronale Strategien existieren, um ein gesetztes Ziel zu erreichen, entsprechend der Idee, dass das muskuloskeletale System mehr Freiheitsgrade als notwendig besitzt, um eine Aufgabe zu lösen, und damit theoretisch mehr als eine Lösungsmöglichkeit hinsichtlich aufgewendeter Kräfte, Bewegungsmuster und Muskelaktivitätsmuster erlaubt. Gleichzeitig unterliegt jede posturale Strategie neuronalen, physikalischen sowie biomechanischen Einschränkungen. Im Rahmen der Umsetzung einer posturalen Antwort, steuert das Nervensystem die Anspannung und Entspannung der Muskeln innerhalb des Körpers. Die Kräfte, die im Rahmen der Kontraktion der Muskulatur erzeugt werden in Verbindung mit den daraus resultierenden Gelenkbewegungen dienen einerseits der Veränderung einzelner Körpersegmentpositionen zur Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung der posturalen Orientierung, andererseits bewirken die gegenüber der Unterstützungsfläche ausgeübten Kräfte eine Verschiebung des CoM des Körper, um das posturale Gleichgewicht wiederherzustellen oder zu erhalten. Insgesamt resultieren posturale Anpassungsvorgänge hinsichtlich posturaler Orientierung und Gleichgewicht aus hochrangigen neuronalen Strategien, deren Formulierung und Umsetzung komplexer sensomotorischer Kontrollprozesse unterliegt. Jede Strategie umfasst dabei die dynamische Rekalibrierung der kontrollierten posturalen Variablen entsprechend dem vorliegenden Kontext und dem zu erreichenden posturalen Ziel [27].

1.1.5 Posturale Mechanismen des physiologischen aufrechten Standes

1.1.5.1 Antizipativer Modus und Feedback-Modus

Im Rahmen der posturalen Kontrolle werden bezüglich Aufrechterhaltung und Wiederherstellung von Gleichgewicht und Orientierung zwei verschiedene Modi unterschieden. Der antizipative Modus nimmt erwartete Störeinflüsse gedanklich vorweg und stellt die posturale Kontrolle im Sinne einer Feedforward-Kontrolle auf den zu erwartenden Störeinfluss ein [20]. Diese antizipatorischen posturalen Anpassungen spielen insbesondere bei willkürlich initiierten Bewegungen wie z. B. der Anhebung eines Armes oder Beines eine Rolle. Hier werden mögliche destabilisierende Auswirkungen der geplanten Bewegungen vorhergesehen und entsprechende adaptive posturale Kontrollmechanismen eingeleitet, um die Aufrechterhaltung posturaler Orientierung und Gleichgewicht zu garantieren [117]. Im Feedback-Modus reagiert das posturale System auf externale und unerwartete Störreize von Gleichgewicht und Orientierung mit kompensatorischen Anpassungsreaktionen, die das Ziel haben, den Verlust von Gleichgewicht und Orientierung zu verhindern [19]. Im Folgenden soll zunächst auf den antizipativen Modus und darauffolgend auf den Feedback-Modus näher eingegangen werden.

Eine willkürlich initiierte Bewegung (z. B. die oben genannte Hebung eines Armes) bildet durch die damit einhergehende Verschiebung des CoM einen potentiellen Störreiz für das bestehende Gefüge von Gleichgewicht und Orientierung des Körpers. Dies hat zur Folge, dass lokale Bewegungen wie die Hebung eines Armes nicht isoliert ablaufen sondern mit einer Aktivierung vieler verschiedener Muskeln einhergehen, die keinen Anteil an dem eigentlichen Vorgang der lokalen Bewegung (hier Armhebung) haben, sondern aktive posturale Anpassungsmechanismen darstellen, die der Aktivierung der Muskeln der willkürlich initiierten Bewegung vorausgehen [118] oder diese simultan begleiten [119,120]. Diese vorausgehenden bzw. begleitenden Muskelaktivierungsmuster sind Ausdruck der Plastizität des ZNS, welches früheren Erfahrungen und Lernvorgängen entsprechend, die mechanischen Auswirkungen der willkürlichen Bewegung abschätzt und auf dieser Grundlage vorausgehende bzw. begleitende posturale Anpassungsvorgänge initiiert und hinsichtlich Amplitude und zeitlichem Ablauf der Muskelaktivierung koordiniert. Ziel ist, den aus der geplanten Bewegung resultierenden Störeffekt für das bestehende Gleichgewicht des Körpers möglichst gering zu halten. Die posturalen Anpassungsreaktionen sind dabei immer auf die geplante und durchgeführte Bewegung abgestimmt, was den Schluss nahe legt, dass posturale Anpassung und willkürliche Bewegung auf der Ebene der Bewegungsplanung integriert werden [121,122]. Das Muster der mittels Elektromyogramm (EMG) registrierten Muskelaktivität, welches mit einer willkürlichen Bewegung einhergeht, ist spezifisch für die umgesetzte Bewegung

[118,121–123]. Zum Beispiel ist die in den Beinen resultierende Muskelaktivität im Falle der Hebung eines einzelnen Armes asymmetrisch, wohingegen sie symmetrisch im Falle der Hebung beider Arme ausfällt [123]. Das Ausmaß und das Vorhandensein antizipatorischer posturaler Mechanismen sind aufgaben- und kontextabhängig. Während eine willkürliche Armbewegung ohne äußere Stabilisierung antizipatorische posturale Aktivierungsmuster in den Beinen nach sich zieht, geht die gleiche Armbewegung ohne die entsprechenden Aktivierungsmuster in den Beinen einher, wenn die Person bei Ausführung der Armbewegung von außen an der Schulter stabilisiert wird. Im letzteren Fall werden die destabilisierenden Kräfte der Armbewegung bereits passiv neutralisiert, was weitere ausgeprägt antizipatorische Anpassungen unnötig macht [121]. Ferner konnte gezeigt werden, dass das zeitliche Verhältnis zwischen Beginn einer willkürlich initiierten Bewegung und der Latenz der antizipatorischen posturalen Anpassungsmechanismen konstant ist. Dies bedeutet, dass im Falle einer Veränderung der Reaktionszeit für eine fokale Bewegung sich die Latenz der entsprechenden antizipatorischen Anpassungsreaktion gleichgerichtet verändert [124]. Die Effektivität dieser antizipatorischen Anpassungsmechanismen wird durch folgendes Beispiel illustriert. Eine willkürliche Rumpfbewegung durch Hüftflexion bzw. -extension geht mit einer entgegen gerichteten antizipatorischen Rotation der Fußgelenke einher. Die resultierende Veränderung des CoM beträgt trotz der ausgeprägten Veränderung der Körperkonfiguration lediglich 1-2 Zentimeter. Ohne diese antizipatorischen Anpassungsvorgänge, so zeigen Modellstudien, würde die entsprechende Verschiebung des CoM bis zu 12 Zentimeter betragen. Die Kontrolle des CoM stellt dabei eines der übergeordneten Ziele dar, welches durch die willkürliche Bewegungen begleitende antizipatorische Reaktionen erreicht werden soll [119,120]. Im Rahmen der antizipativen Kontrolle wird dem Cerebellum eine wesentliche Funktion zugeschrieben [99,100]. So soll das Cerebellum unter anderem eine Efferenzkopie des geplanten motorischen Kommandos von kortikalen Strukturen erhalten [100]. Vereinbar mit der Vorstellung, dass das Kleinhirn den kommenden motorischen Zustand vorwegnimmt, ist zudem die Beobachtung, dass das Feuerungsverhalten der cerebellären Purkinje-Zellen den kinematischen Änderungen vorausgeht [125]. Auch wird vermutet, dass Ia-Afferenzen den kinematischen Zustand der extrafusalen Muskulatur antizipieren und Muskelspindeln daher ebenfalls als sensorisches Vorwärtsmodell fungieren können [126]. Gebieten im Hirnstamm (inferiores Olivensystem) wird eine Komperatorfunktion hinsichtlich der getroffenen Prädiktionen zugeschrieben, da sie einerseits eng mit dem Rückenmark, über welches propriozeptive Signale eingehen, andererseits mit dem Cerebellum als Empfänger der Efferenzkopie verbunden sind [100].

Der Feedback-Modus beinhaltet schnelle automatische posturale Antworten auf externe, das Gleichgewicht und die posturale Orientierung beeinträchtigende Störreize [127]. Wird die Unterstützungsfläche unter einem ruhig stehenden Menschen plötzlich bewegt, resultieren schnelle (70-100 ms Latenz) und automatische, Störreiz-getriggerte posturale Antworten, welche dem Störreiz entgegenwirken und so den Verlust der Gleichgewichtskontrolle verhindern. Dabei greift die posturale Antwort bereits zu einem Zeitpunkt, an welchem es noch zu keiner wesentlichen Verschiebung des CoM ($< 5-10$ mm) gekommen ist. Verschiedene Faktoren wie die Geschwindigkeit und Richtung des Störimpulses, die initiale Standposition oder frühere Erfahrungen modifizieren diese Antwort. Es existiert ein Kontinuum an Strategien, auf welches der stehende Mensch zurückgreifen kann, um bei Störungen der Unterstützungsfläche die Aufrechterhaltung der Gleichgewichtskontrolle zu bewirken. Im Folgenden sollen drei Wesentliche, an der Aufrechterhaltung der Gleichgewichtskontrolle beteiligte Strategien näher beschrieben werden.

Die am meisten genutzte Strategie während es aufrechten und ruhigen Standes ist die Ankle-Strategie [128,129]. Die Ankle-Strategie behält die posturale Ausrichtung weitestgehend bei, während sie die Position des CoM stabilisiert, und kommt insbesondere bei langsamen und kleinen Störeinflüssen des aufrechten und ruhigen Standes auf einer festen und ebenen Unterlage zum Tragen [128,129]. Wird z. B. ein Vorwärtsschwanken des Körpers durch eine rückwärts gerichtete Verschiebung der Unterlage beim aufrechtstehenden Menschen induziert, resultiert dies in ein plantar gerichtetes Drehmoment in den Fußgelenken, welches den CoP vorwärts und damit wieder vor den CoM verschiebt. Diese CoP-Verschiebung wirkt somit der initialen Verschiebung des CoM entgegen und führt zu dessen Rückwärtsverlagerung in Richtung seiner ursprünglichen Ausgangsposition [128,129].

Eine zweite, insbesondere im Rahmen stärkerer und schnellerer Störeinflüsse zum Tragen kommende Strategie wird als Hip-Strategie bezeichnet. Auch in Situationen mit schmaler und weicher Unterlage wird die Hip-Strategie verstärkt angewandt. Der Vorteil der Hip-Strategie besteht darin, dass sie eine schnellere Verschiebung des CoM erlaubt (verglichen zum Beispiel mit der Ankle-Strategie). Im Rahmen der Hip-Strategie würde es im Rahmen des oben genannten Beispiels einer rückwärts gerichteten Verschiebung der Unterstützungsfläche zu einer Beugung im Bereich des Hüftgelenks mit konsekutiver Rückverlagerung des CoM kommen [55,130]. Gleichzeitig würde eine der Hüftbeugung entgegengesetzte Bewegung (hier Extension) des Kopfes resultieren, die das Ziel hat, eine Blickstabilisierung zu gewährleisten [131]. Ankle- und Hip-Strategie mögen

dabei die beiden Enden eines Kontinuums möglicher Strategien darstellen, weshalb es häufig, abhängig von Aufgabe und Kontext, zur kombinierten Anwendung beider Strategien kommt [128,132].

Eine dritte Strategie, um das Gleichgewicht im Rahmen des aufrechten und ruhigen Standes bei sehr ausgeprägten und schnellen Störungen beizubehalten, ist die Durchführung eines Schrittes. Auch wenn das vorrangige Ziel die Beibehaltung der vertikalen Ausrichtung des gesamten Körpers ist, ist die Durchführung eines Schrittes als Antwort auf eine ausgeprägte Störung des Gleichgewichts von außen, eine bevorzugte Strategie [133]. Dies zeigt, dass neben der Art der Störung und dem situationsspezifischen Kontext vor allem das vorrangige Ziel über die angewandte Strategie entscheidet [134]. Modellstudien konnten so z. B. zeigen, dass die Hip-Strategie bezüglich des aufzuwendenden Energieaufwandes der Ankle-Strategie überlegen ist, wenn es darum geht, den CoM nach einer Störung schnellstmöglich in Richtung seiner Ausgangsposition zu bewegen. Dennoch stellt die Ankle-Strategie die stärker angewandte und häufig zuerst eingesetzte Strategie dar, welches bezüglich des aufrechten Standes einen möglichen Vorzug der vertikalen Ausrichtung des Körpers vor der Energieeffizienz widerspiegelt [135].

1.1.5.2 Modelle und Messungen des aufrechten und ruhigen Standes in anterior-posteriorer und medio-lateraler Richtung

Das umgekehrte Pendel-Modell des aufrechten Standes dient der Illustration posturaler Mechanismen der Gleichgewichtskontrolle in anterior-posteriorer Richtung während des ruhigen und aufrechten Standes [11]. Die Gleichgewichtskontrolle während des ruhigen, aufrechten Standes gleicht in dieser Modellvorstellung einem umgekehrten Pendel, dessen Schwerpunkt und Spitze durch den CoM des menschlichen Körpers gebildet wird (deshalb umgekehrtes Pendel) [11]. Das Modell macht deutlich, dass zwischen den Bewegungen des CoM und des CoP (siehe Kapitel 1.1.1) während des aufrechten und ruhigen Standes unterschieden werden muss [136,137]. Für das umgekehrte Pendel-Modell der Gleichgewichtskontrolle in anterior-posteriorer Richtung stelle man sich eine aufrechtstehende Person vor, deren Füße hüftbreit nebeneinander positioniert sind. Im Rahmen dieses Modells bilden der CoM in Verbindung mit dem Körpergewicht (hier W) sowie der CoP in Verbindung mit der vertikalen Grundreaktionskraft (hier R) ein Kräfteparallelogramm, deren Bezugspunkt die Fußgelenke bilden, wobei die horizontale Entfernung (von den Fußgelenken) des vom CoM ausgehenden und in Richtung Boden gerichteten Vektors mit g bezeichnet werden soll. Die horizontale Entfernung des entgegengesetzt ausgerichteten Grundreaktionskraftvektors, dessen Ursprung der CoP bildet, ebenso von den Fußgelenken als Bezugspunkt, soll hier mit p bezeichnet werden. Innerhalb eines Standzyklus können in diesem Modell fünf verschiedene

Zeitpunkte unterschieden werden. Zum Zeitpunkt eins befindet sich der CoM von lateral betrachtet vor dem CoP. Daraus ergibt sich das $W_g > R_p$ ist. Es resultiert eine vorwärts gerichtete Beschleunigung des Körpers mit einer Bewegung des Körpers über die Fußgelenke nach vorne. Um in dieser Situation die Gleichgewichtskontrolle aufrecht zu erhalten, setzt eine verstärkte Plantarflexion der Füße ein, die zu einer Verschiebung des CoP nach vorne vor den CoM führt (Zeitpunkt 2). In dieser Situation ist nun $R_p > W_g$. Es resultiert eine entgegengesetzt gerichtete Beschleunigung, die das vorwärts gerichtete Schwanken des Körpers abubremsen beginnt, bis es letztlich zu einer Umkehr der Schwankungsrichtung nach hinten kommt. (Zeitpunkt 3). Nun reagiert der Körper mit einer Reduktion der Plantarflexion. Dies bewirkt eine Verschiebung des CoP nach hinten. Dies zieht eine erneute Umkehr der Beschleunigung des Körpers nach sich, die das nach hinten gerichtete Schwanken des Körpers reduziert (Zeitpunkt 4) und am Ende zu einer Umkehr der Schwankungsrichtung des Körpers nach vorne in Richtung Ausgangsposition führt (Zeitpunkt 5). Für die anterior-posteriore Richtung zeigen sich durch dieses Modell folgende Elemente der Gleichgewichtskontrolle während des ruhigen und aufrechten Standes. Zum einen zeigt das Modell die Regulation der Position des CoM des Körpers in anterior-posteriorer Richtung über die durch Aktivierung der Dorsalextensoren bzw. Plantarflexoren der Füße gesteuerte Verschiebung des CoP. Ferner wird deutlich, dass das Auslenkungsausmaß des CoP das des CoM übersteigen muss, da sich der CoP abhängig vom CoM kontinuierlich in anterior-posteriorer Richtung bewegt [5,11,138].

Während die netto CoP- Verschiebung in anterior-posteriorer Richtung über die Dorsalextensoren und Plantarflexoren kontrolliert wird, erfolgt die Kontrolle des CoP in medio-lateraler Richtung nicht über die Invertoren und Evertoren der Füße, sondern durch die über die Hüftabduktoren und –adduktoren kontrollierte Gewichtsverlagerung von einer Seite zur anderen [138]. Verschiedene Messungen mittels Druckplattformen konnten keine Korrelation zwischen der netto CoP-Verschiebung in medio-lateraler Richtung und den Einzel-CoP-Verschiebungen der Füße zeigen. Hingegen zeigte sich eine genau gegensätzliche Bewegung der CoP beider Füße in medio-lateraler Richtung. Gleichzeitig konnte eine gleichgerichtete Verschiebung des netto-CoP in medio-lateraler Richtung und der Gewichtsverteilung zwischen beiden Füßen gezeigt werden [11]. Anatomisch lässt sich dieses wie folgt erklären. Die Invertoren und Evertoren der Füße sind gleichzeitig Plantarflexoren und Dorsalextensoren. Die anterior-posteriore Gleichgewichtskontrolle benötigt eine gleichgerichtete Kollaboration zwischen den Plantarflexoren und Dorsalextensoren beider Füße. Da diese jedoch auch Invertor- bzw. Evertorfunktionen innehaben, führt dies, bezogen auf die medio-laterale Verschiebung des CoP beider Füße, zu einer gleichsinnigen Bewegung des CoP

beider Füße in medialer und lateraler Richtung (abhängig davon, ob jeweils die Plantarflexoren oder Dorsalextensoren aktiv sind). Die netto Verschiebung des CoP in medio-lateraler Richtung kann damit nicht durch die Evertoren und Invertoren bedingt sein, sondern, wie bereits geschildert, durch eine entsprechende Gewichtsverlagerung von einem Fuß auf den anderen [11,138].

Sowohl in anterior-posteriorer als auch in medio-lateraler Richtung dient die Differenz zwischen CoP und CoM als Fehler-Signal für die Steuerung der Gleichgewichtskontrolle während des aufrechten Standes, die sich in der resultierenden horizontalen Beschleunigung widerspiegelt. Dabei zeigt sich eine negative Korrelation der beschriebenen Differenz und der resultierenden horizontalen Beschleunigung: Liegt der CoP vor dem CoM, resultiert eine rückwärtsgerichtete Beschleunigung und umgekehrt, wenn der CoP hinter dem CoM liegt. Dies gilt gleichermaßen für die medio-laterale Richtung [5,11,138].

1.2 Multiple Sklerose (Allgemeines)

1.2.1 Prävalenz, Diagnose und Formen von Multipler Sklerose

Multiple Sklerose (MS) stellt die häufigste neuroinflammatorische und neurodegenerative Erkrankung im jungen Erwachsenenalter dar [139]. Man geht von einer autoimmun vermittelten chronisch-demyelinisierenden Erkrankung aus, die sich zu 70 % bei Personen im Alter zwischen 20 und 40 (-50) Jahren erstmanifestiert [139] und ein ungefähres Verhältnis von drei bis vier zu eins zwischen Frau und Mann aufweist [140,141]. Das Anfangsstadium der Erkrankung wird bei erstmaliger Präsentation einer klinischen Symptomatik, die sich entsprechend dem Beschwerdebefund mit einem demyelinisierenden Schaden des zentralen Nervensystems (ZNS) vereinbaren lässt, als klinisch isoliertes Syndrom (KIS) bezeichnet [142,143]. Bei den ersten Symptomen handelt es sich in 21 % der Fälle um eine Optikusneuritis, 46 % zeigen Schäden der langen Bahnen des motorischen Systems, 10 % präsentieren Hirnstammsymptome und 23 % sind durch multifokale Abnormalitäten gekennzeichnet [144]. Abhängig vom Vorhandensein und der Anzahl asymptomatischer ZNS-Läsionen in der Magnetresonanztomographie (MRT) zum Zeitpunkt der Diagnose eines KIS liegt der Anteil derjenigen KIS-Patienten, die im Verlauf von 10 Jahren eine klinisch manifeste MS entwickeln, im Falle nachweisbarer Läsionen bei 60-80 %, im Falle fehlender Läsionen bei etwa 20 % [145]. Nach den überarbeiteten McDonald-Kriterien von 2017 [142] kann die Diagnose MS dann gestellt werden, wenn bestimmte bildmorphologische Kriterien erfüllt sind, die der räumlichen und zeitlichen Dissemination, und keine andere Erklärung für das sich präsentierende klinische Bild vorliegt (Ausschlussdiagnose). Eine räumliche Dissemination in der MRT ist dann gegeben, wenn eine oder mehr symptomatische und/oder asymptomatische für die MS typische

Läsionen in mindestens zwei von vier definierten, für die MS typischen Lokalisationen (kortikal/juxtakortikal, periventrikulär, infratentoriell oder spinal) des ZNS zu finden sind. Gleichzeitig ist ein klinisch objektivierbarer Nachweis mindestens einer Läsion in mindestens zwei der vier genannten ZNS-Regionen ebenso suffizient zur Erfüllung des Kriteriums der räumlichen Dissemination. Eine zeitliche Dissemination liegt dann vor, wenn bei zeitlich nacheinander durchgeführten MRT-Messungen eine oder mehrere neue Läsionen detektiert werden oder wenn in einer MRT-Messung eine akute neben einer oder mehreren nicht akuten Läsionen detektiert wird: Eine akute Störung der Blut-Hirn-Schranke geht mit einem Austritt des Kontrastmittels (KM, i.d.R. Gadolinium) vom Blutgefäß in das Läsionsgewebe einher und ist in der MRT als Kontrastmittelanreichernde Läsion detektierbar. Erscheint eine solch akute, KM-anreichernde Läsion neben einer oder mehreren zeitlich früher entstandenen (nicht KM-anreichernde Läsionen) in der MRT, ist also das Kriterium der zeitlichen Dissemination erfüllt. Auch hier ist der klinisch objektivierbare neurologische Nachweis zweier Krankheitsschübe suffizient für die Erfüllung des Kriteriums der zeitlichen Dissemination. Nach den oben genannten Kriterien ist ein Schub als eine über mindestens 24 Stunden anhaltende klinische Episode definiert, die nicht in Verbindung mit Fieber oder einer Infektion auftritt und entsprechend ihrer Symptomatik den Schluss zulässt, dass es sich um einen akut oder subakut inflammatorisch-demyelinisierenden Krankheitsprozess handelt. Von einem neuen Schub kann nur dann gesprochen werden, wenn zwischen dem letzten Ereignis und dem neuen Ereignis mindestens 30 Tage Abstand liegen. Den eben genannten Kriterien entsprechend existieren verschiedene Konstellationen bezüglich der Erfüllung der Kriterien der zeitlichen und räumlichen Dissemination.

Vorausgesetzt eine bessere Erklärung der bestehenden klinischen Symptomatik liegt nicht vor (dies setzt eine breite Differentialdiagnostik voraus) [146], sind die Kriterien der räumlichen und zeitlichen Dissemination unter anderem dann erfüllt und die Diagnose MS stellbar, wenn zwei oder mehr klinisch objektivierbare und festgehaltene Krankheitsschübe zusammen mit dem objektiven klinischen und/oder paraklinischen Nachweis von zwei oder mehr Läsionen im ZNS (in mindestens zwei der vier genannten Regionen) vorliegen. Der klinische und/oder paraklinische Nachweis meint dabei Abnormalitäten im Rahmen der neurologischen Untersuchung, bildmorphologische (MRT, optische Kohärenztomographie) sowie mittels visuell evozierter Potentiale (VEP) und somatosensibel evozierter Potentiale (SEP) erfasste neurophysiologische Abnormalitäten, welche der angenommenen anatomischen Lokalisation der bestehenden Symptome entsprechen. Zudem zeigen sich die Kriterien erfüllt, wenn der objektive klinische Nachweis zweier Schübe

sowie einer klinisch und/oder paraklinisch objektivierbaren Läsion gegeben ist und die beschriebenen Symptome eines vergangenen Ereignisses auch ohne entsprechenden klinisch objektivierbaren Nachweis fest darauf schließen lassen, dass es sich bei diesem Ereignis um einen Schub mit dazugehöriger Läsion in einer anderen der vier genannten ZNS-Regionen gehandelt hat. In den eben genannten Fällen sind keine zusätzlichen Tests erforderlich, um eine räumlich oder zeitliche Dissemination nachzuweisen.

Liegen hingegen zwei Schübe sowie der objektive klinische und/oder paraklinische Nachweis einer Läsion vor, kann die Diagnose MS vorerst nicht gestellt werden, da das Kriterium der räumlichen Dissemination noch nicht gegeben ist. Dieses Kriterium kann entweder durch Erfüllung der MRT-Kriterien der räumlichen Dissemination oder einen zusätzlichen Schub, der für eine Läsion in einer anderen der vier beschriebenen ZNS-Regionen spricht, erfüllt werden.

Im umgekehrten Fall, dass sich ein Schub sowie zwei objektive Läsionen feststellen lassen, muss zunächst das Kriterium der zeitlichen Dissemination erfüllt sein, ehe die Diagnose MS gestellt werden darf. Dazu ist es notwendig, dass sich entweder Gadolinium-anreichernde und nicht anreichernde Läsionen simultan nachweisen lassen oder eine, verglichen mit einer früheren Referenz-MRT-Aufnahme, neue T2 und/oder Gadolinium anreichernde Läsion auf einem nachträglichen MRT vorgefunden wird. Alternativ kann auch hier ein zweiter Schub zur Kriterienerfüllung abgewartet werden. Ferner gilt der Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor entsprechend den revidierten McDonald-Kriterien von 2017 als suffizient, um im Fall eines nachweisbaren Schubes und dem gleichzeitig erfüllten Kriterium der räumlichen Dissemination das Kriterium der zeitlichen Dissemination als erfüllt zu erachten und so die Diagnose einer MS zu erlauben.

Bei dem Vorliegen eines Schubes sowie dem objektiven klinischen oder paraklinischen Nachweis einer Läsion müssen sowohl das Kriterium der räumlichen als auch der zeitlichen Dissemination nachgewiesen sein, bevor die Diagnose MS zulässig ist. Dabei gelten für die Erfüllung der Kriterien die bereits beschriebenen Möglichkeiten [142].

Es wird zwischen vier verschiedenen Formen der MS unterschieden: der schubförmig-remittierenden Form, welche mit 80 % der Betroffenen die größte Untergruppe darstellt, der sekundär-progredienten Form, die sich mit zunehmendem Krankheitsprogress aus der schubförmig-remittierenden Form entwickelt, der primär-progredienten Form sowie der progressiv-schubförmigen Form, welche mit einem stetigen Krankheitsfortschritt verbunden ist, gleichzeitig aber auch akute Schübe vorweist [147,148]. Man schätzt, dass weltweit etwa 2,5 Millionen Menschen an MS erkrankt sind, wobei die MS-Prävalenz in Deutschland bei ca. 240000 Betroffenen liegt [139,149].

1.2.2 Pathogenese der Multiplen Sklerose

Die genaue Ätiologie der Multiplen Sklerose ist bis heute nicht geklärt. T-Zell-vermittelte chronische Autoimmunprozesse, eine unzureichend geklärte genetische Suszeptibilität sowie Umweltfaktoren scheinen jedoch für ihre Pathogenese eine entscheidende Rolle zu spielen [150]. Es wird angenommen, dass CD4⁺-T-Zellen, die für Myelin und Nicht-Myelin-Selbstantigene, wie z. B. myelin basic protein, myelin associated glycoprotein, myelin oligodendrocyte glycoprotein, proteolipid protein, α B-crystallin, phosphodiesterase und S-100 Protein, spezifisch sind, begünstigt durch Störungen der Integrität der Blut-Hirn-Schranke und nach Bindung endothelialer Adhäsionsmoleküle kleiner Venolen des ZNS, in dieses einwandern können. Durch Erkennung und Bindung von auf MHC-II-Molekülen Antigen-präsentierender Zellen präsentierten Selbst-Antigenen käme es nun zur Initiation und anschließenden Amplifikation T-Zell-vermittelter autoinflammatorischer Prozesse, die eine weitere Desintegration der Blut-Hirn-Schranke bedingen und den Eintritt von Antikörpern (AK), gerichtet gegen auf der Oberfläche der Myelinscheide lokalisierte Antigene und Oligodendrozyten selbst, sowie von weiteren Immunzellen durch die Hochregulation endothelialer Adhäsionsmoleküle wie intercellular adhesion molecule (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) oder E-Selectin vereinfachen und fördern würden. So lassen sich AK gegen oligodendrocyt glycoprotein sowie gegen myelin basic protein bei Patienten mit MS nachweisen, wobei im Tiermodell gezeigt werden konnte, dass eine experimentell induzierte Enzephalomyelitis bei Ratten durch die Gabe von oligodendrozyt glycoprotein verstärkt werden konnte. Die AK selbst könnten die Demyelinisierung direkt durch Komplement-vermittelte Zytolyse bewirken. Durch die Freisetzung proinflammatorischer Moleküle wie Interferon- γ (INF- γ) oder Tumor-Nekrose-Faktor- β (TNF- β) im Zuge der T-Zell-vermittelten Autoimmunreaktion, könnte es zudem zur verstärkten Aktivierung von Makrophagen und mikroglialen Zellen kommen, die ihrerseits durch die Produktion weiterer proinflammatorischer Zytokine wie INF- γ oder TNF- α sowie den Release toxischer Metabolite wie z. B. reaktiver Sauerstoffspezies oder Nitritoxid den axonalen Untergang mit Myelinscheidenschädigung sowie Oligodendrozytenverlust fördern könnten. Auch die Verdauung von Oberflächenantigenen der Myelinscheide durch Makrophagen sowie die Zytokin-vermittelte Schädigung von Oligodendrozyten und Myelinscheiden kommen als pathologische Faktoren in Betracht. Die Interaktion CD8⁺-zytotoxischer T-Zellen mit auf MCH-I-Molekülen präsentierten Selbstantigenen sowie die Ausschüttung löslicher T-Zell-Produkte wie Perforin bilden eine weitere potentielle Schädigungsquelle für die Oligodendrozyten. Die Folgen dieses komplexen und vielschichtigen Schädigungsprozesses sind neuronaler Zellverlust und Inflammation, axonale Degeneration sowie der Verlust der axonalen Myelin-Isolierung, was wiederum eine gestörte und verlangsamte Erregungsweiterleitung innerhalb der Neuronenpopulationen

nach sich zieht [151]. Zudem konnte gezeigt werden, dass sich die eben genannten Schädigungen nicht nur als Läsionen bzw. Plaques der weißen sondern, wie kürzlich gezeigt werden konnte, ebenso als solche der grauen Substanz präsentieren und damit sowohl weiße als auch graue Substanz eine wesentliche Rolle in der Pathologie der MS spielen [152,153]. Kürzliche Untersuchungen mittels sensitiverer immunhistochemischer Methoden legten eine substantielle Demyelinisierung der grauen Substanz offen, wobei der Demyelinisierungsgrad der grauen Substanz teilweise denjenigen der weißen Substanz in einigen Regionen des ZNS überstieg. Diese Regionen umfassen unter anderem den Neocortex, das Cerebellum, das Rückenmark und den Thalamus [154,155]. Die Demyelinisierung der grauen Substanz ist bei einem Großteil der Patienten im chronischen Stadium der MS präsent, zugleich konnte die Demyelinisierung der grauen Substanz aber auch bei einem Drittel der Patienten in Frühstadien der MS beobachtet werden [156,157]. Demyelinisierte Bereiche der grauen Substanz zeigen eine klare Grenze zum normal scheinenden Gewebe ihrer Umgebung, sind relativ hypozellulär und zeigen eine weniger starke astrozytäre Gliose verglichen mit Läsionen der weißen Substanz [158]. Makrophagen und T-Zellen machen dabei gleichzeitig den höchsten Anteil der Immunzellen aus [157]. Ferner konnten post mortem Studien einen erheblichen Neuronenverlust in den Läsionen der grauen Substanz von Thalamus Neocortex, Archicortex, und Cerebellum nachweisen [156]. Des Weiteren wurde der Verlust von Synapsen in der neocortikalen und hippocampalen Region als zusätzlicher pathologischer Faktor beobachtet, wobei letztere Region sich ebenso durch eine Runterregulation wesentlicher Proteine, die für den axonalen Transport, die synaptische Plastizität, die Glutamat-Transmission und für die Gedächtnisfunktion eine wesentliche Rolle spielen, auszeichnete [156,159]. Weitere Faktoren, denen ein Anteil an der Pathologie der MS zugeschrieben wird, sind Läsionen der weißen Substanz, axonale Degeneration sowie ein neuronaler Zellverlust des ZNS. Läsionen der weißen Substanz, die aufgrund ihrer einfacheren Darstellbarkeit mittels MRT-Untersuchung bis jetzt im Mittelpunkt klinischer Studien standen, bezeichnen scharf demarkierte Bereiche, die vor allem periventrikulär, cerebellär, im Hirnstamm, in den Sehnerven sowie im Rückenmark zu finden sind [153]. Typisch für Läsionen der weißen Substanz sind Inflammation, Demyelinisierung, axonale Degeneration, eine gliale Vernarbung sowie eine Entstehung der Läsionen um zentral gelegene Venen. Grad der Inflammation und Menge des vernarbten glialen Gewebes sind ein Spiegel für das Alter der Läsionen [153,160]. Ferner lassen sich Unterschiede der Läsionen feststellen, die unter anderem mit dem Alter der Läsionen sowie mit ihrem Aktivitätsgrad zusammenhängen. Akute Läsionen stellen sich infolge der Invasion zahlreicher Makrophagen und Lymphozyten hyperzellulär dar und zeigen zum Teil keine klaren Grenzen zum benachbarten Gewebe. Mit zunehmendem Alter der Läsionen der weißen Substanz entwickeln sich die Plaques zentrifugal mit der Folge eines hypozellulären

Zentrums und eines hyperzellulären Randsaums, der sich vornehmlich aus proliferierenden fibrillären Astrozyten zusammensetzt. Dieser Zustand beschreibt chronisch aktive Läsionen. Mit fortschreitender Erkrankung nimmt ein Großteil der Läsionen einen chronisch-inaktiven Zustand ein, der sich durch einen geringen Inflamationsgrad, eine geringgradigere Demyelinisierung sowie einen weitreichenden Oligodendrozytenverlust auszeichnet [153]. Der Verlust von Axonen als ein weiteres wesentliches, zu chronischer Beeinträchtigung bei MS führendes Attribut ist vor allem in den Anfangsstadien der Erkrankung ausgeprägt, kann in geringerem Maße aber auch im fortgeschrittenen Krankheitsstadium in entsprechenden chronischen Läsionen nachgewiesen werden. Die Dichte inflammatorischer Zellen innerhalb neu formierter Läsionen kann dabei als Indikator für den akuten axonalen Schaden herangezogen werden [161]. Der axonale Schaden selbst kann unter anderem zytotoxischen T-Zell-Angriffen, Autoantikörpern sowie den toxischen Metaboliten eingewanderter Makrophagen geschuldet sein [162–164]. Aktive axonale Degeneration konnte zudem auch in äußerlich intakt erscheinender weißer Substanz (in Präparaten) nachgewiesen werden, auch dann noch, wenn es sich um ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium handelte [153].

Bekanntermaßen besteht dabei eine Diskrepanz zwischen histopathologisch nachweisbaren Veränderungen und Detektion derselben mithilfe moderner MRT-basierter bildgebender Verfahren [165,166]. Bezüglich der makroskopisch mittels MRT nachweisbaren Läsionen wird daher häufig auch von der „Spitze des Eisbergs“ gesprochen, da die auf mikroskopischer Ebene nachweisbaren Veränderungen deutlich ausgeprägter sind [167]. Die technische Weiterentwicklung bildgebender Verfahren, insbesondere der MRT-Bildgebung, hat das Ziel, strukturelle Veränderungen im Rahmen der MS mit zunehmender Sensitivität und Spezifität abzubilden. So lassen sich insbesondere die bereits genannten Läsionen der grauen Substanz nun auch zunehmend sensitiver bildmorphologisch abbilden, was hinsichtlich des Therapiemonitorings, der bildmorphologischen Abgrenzung zu relevanten Differentialdiagnosen (z. B. Vaskulitiden) und der pathophysiologischen Nachvollziehbarkeit bestehender Defizite bei Patienten mit MS von großer Bedeutung ist [167,168]. So ließen sich im Rahmen von Studien mittels moderner MRT-Bildgebung (z. B. 7 Tesla-MRT-Aufnahmen) unter anderem deutlich sensitiver kortikale Läsionen, Läsionen im Bereich der tiefen grauen Substanz (z. B. Thalamus, Putamen, Nucleus caudatus) sowie cerebrale und spinale Atrophieprozesse detektieren [165,167–170]. Dies ist umso mehr relevant, da Studien zeigen konnten, dass insbesondere der Volumenverlust an cerebraler grauer Substanz sowie spinale Atrophieprozesse mit dem klinischen Behinderungsgrad, kognitiven Einschränkungen und der Krankheitsprogression bei Patienten mit MS korrelieren [167,169].

1.2.3 Posturale Kontrolle und Multiple Sklerose

Mit 75 % stellen Schwierigkeiten der posturalen Kontrolle beim Gehen und Stehen infolge meist konkurrierender Symptome wie Muskelparesen, Spastik und Gleichgewichtsstörung ein häufiges und die Lebensqualität stark beeinträchtigendes Defizit bei MS dar [171]. Gleichgewichtsdefizite und Gangschwierigkeiten bilden dabei bei einem Großteil der Betroffenen die ersten manifesten Beschwerden [171,172]. Zudem konnte mittels computergestützter Messmethoden nachgewiesen werden, dass sich Veränderungen bei der Gleichgewichts- bzw. Haltungskontrolle sowie beim Gang frühzeitig manifestieren und zu einem Zeitpunkt existent sind, an dem die Patienten selbst noch keinerlei subjektive Beschwerden angeben und übliche klinische Messmethoden zu Gang und Stand, wie der Timed 25-Foot Walk Test (T25FW) oder der Romberg-Test negativ sind und keinerlei Defizite detektieren [173,174]. Stürze und die Angst zu Stürzen stellen weitere Beeinträchtigungen dar, die in enger Beziehung zu einer veränderten Gleichgewichtskontrolle stehen, eine häufige Problematik darstellen und eine Reduktion physischer Aktivität im Alltag und damit Einbußen der Lebensqualität bedingen [175–178]. So ergab die telefonische Befragung von 1064 Patienten mit MS im Alter zwischen 45 und 90 Jahren durch Peterson et al., dass 63,5 % der Befragten eine verstärkte Angst zu fallen beklagten, wobei 82,6 % derjenigen, die eine erhöhte Angst vor Stürzen angaben, eine nachweisliche Reduktion der alltäglichen physischen Aktivität aufzeigten [175]. Dabei korrelierte die Angst zu stürzen positiv mit dem weiblichen Geschlecht, einer zunehmenden krankheitsgeschuldeten Beeinträchtigung im Alltag, einer positiven Fallgeschichte in den letzten sechs Monaten sowie der Benutzung von Gehhilfsmitteln [175]. Gleichzeitig konnte ein Zusammenhang zwischen der Angst zu stürzen auf der einen Seite und den Stürzen selbst auf der anderen Seite gezeigt werden [179]. Eine Korrelation zwischen der Sorge zu stürzen und einer verminderten Alltagsaktivität konnten ebenso durch Matsuda et al. aufgezeigt werden, die weiterhin eine Beziehung zwischen der Sturzhäufigkeit und dem Grad der Mobilitätseinschränkung feststellten [180]. Doch nicht nur stark eingeschränkte, sondern ebenso schwach beeinträchtigte Patienten mit MS zeigen eine, verglichen mit der Normalbevölkerung, geringere physische Aktivität [181]. Dies ist umso bedenklicher, als da Studien zeigen, dass sich physische Aktivität positiv auf das Outcome von Patienten mit MS bezüglich Lebensqualität und Mobilität auswirkt [182,183]. Ferner zeigen Studien, dass etwa 50 % der erwachsenen Patienten mit MS über Stürze berichten, wobei ein erheblicher Anteil mehrere Stürze angibt [176–180]. Hinzu kommt, dass der Anteil derjenigen, die infolge der Stürze Verletzungen erlitten, 18,5 % nach Matsuda et al. und 23 % nach Peterson et al. betrug [179,180]. Daran knüpft zudem die Tatsache an, dass Patienten mit MS ein höheres Frakturrisiko haben infolge einer durch Kombination aus Vitamin-D-Defizienz [184,185], verringerter Mobilität und Einnahme von Glukokortikoiden bedingten verminderten

Knochendichte [186]. Eine Analyse der Beziehung zwischen der Fallgeschichte und objektiv erhobenen Messparametern zu Gang und Stand durch Sosnoff et al. unterstreicht oben genannte Ergebnisse und zeigt weiterhin einen deutlichen Zusammenhang zwischen Fallgeschichte und einer stärkeren klinischen Beeinträchtigung (pyramidal, cerebellär, sensorisch, Darm, Blase), einer verminderten Laufausdauer und -koordination sowie einem größeren Schwankungsbereich und einer größeren Schwankungsgeschwindigkeit bei normalem Stand mit offenen wie geschlossenen Augen [178]. Eine Metaanalyse für Stürze bei MS identifizierte Gleichgewichts- und Kognitionsdefizite, progressive MS und die Nutzung von Gehhilfsmitteln als wesentliche Risikofaktoren und bestätigt damit die oben aufgeführten Ergebnisse [187]. Es wird deutlich, dass gerade die Gleichgewichtskontrolle und die krankheitsassoziierten Gleichgewichtsdefizite deutlich mit einer erhöhten Gefahr zu stürzen verbunden sind. Diese Vermutung wird nochmals dadurch gestützt, dass Hoang et al. ein relativ verstärktes Schwanken bei geschlossenen Augen als Maß für die Gleichgewichtskontrolle und Haltungsstabilität neben einer verminderten koordinativen Stabilität und schlechteren Ergebnissen im Nine-Hole-Peg-Test (9-HPT) als Variablen identifizieren konnten, die signifikant und unabhängig zwischen Patienten mit MS, die häufig stürzten und solchen, die selten stürzten, diskriminieren konnte [188]. Weiterhin identifizierten Peterson et al. in einer Befragung von 354 Patienten mit MS mittleren bis fortgeschrittenen Alters 14 Attribute, die die gestürzten Patienten mit MS in Bezug auf ihren Sturz am häufigsten gemeinsam hatten, wobei eine beeinträchtigte Gleichgewichtskontrolle als wesentliches Attribut des Sturzes mit 41,5 % am häufigsten von den Patienten mit MS genannt wurde [189]. Diese Ergebnisse werden noch verstärkt durch Ergebnisse von Kalron et al., die den mittels objektiver Messverfahren gemessenen Gleichgewichtsparameter CoP-Wegstrecke bei schulterbreitem Stand und offenen Augen in seiner Relevanz als Prädiktor für Stürze bei MS herausstellten [190]. Vergleichbares konnten Prosperini et al. zeigen, die die Bedeutung der mittels objektiver Messmethoden erhobenen CoP-Wegstrecke ebenso herausstellten und zeigten, dass dieser Parameter sensitiver und genauer war, verglichen mit der in der klinischen Praxis gängigen und zur Beurteilung von Gleichgewichtsdefiziten eingesetzten Berg Balance Scale (BBS) [191]. Ferner konnten Prosperini et al. in einer weiteren Studie eine signifikante Assoziation zwischen der Anzahl der Stürze in den letzten sechs Monaten einerseits und einer verminderten statischen Haltungskontrolle sowie vermehrten T2-Läsionen im Bereich des mittleren cerebellären Pedunkels und Hirnstamms andererseits nachweisen [192]. Die Ergebnisse von Prosperini et al. und die Ergebnisse weiterer Studien, die Cerebellum und Hirnstamm einen wesentlichen Einfluss auf die klinische Einschränkung bei MS einräumen, zeigen deutlich die Relevanz der Gleichgewichtskontrolle bzw. Haltungskontrolle bei MS, zu deren Auf-

rechterhaltung das Cerebellum einen wesentlichen Beitrag leistet, und damit ihre klinische Bedeutung im Hinblick auf Krankheitsprogress und Alltagsqualität. Dies wird umso deutlicher, wenn man bedenkt, dass eine adäquate Gleichgewichtskontrolle nicht nur die Voraussetzung für eine sichere Haltungsverstärkung ist, sondern alle Bereiche bewegungsassoziierter Aktivitäten des Alltags tangiert. Sie gewährleistet dabei die notwendige Sicherheit für basale Fertigkeiten wie das Laufen, das Stehen, das Ausführen von Tätigkeiten während des Standes sowie das Aufstehen und Drehen [193]. Verschiedene Studien, die Gang- und Gleichgewichtsveränderungen bei Patienten mit MS untersuchen, zeigen die enge Verknüpfung von Gang und Gleichgewichtskontrolle. So konnten Sosnoff et al. in einer Studie mit 46 minimal beeinträchtigten Patienten mit MS, die vier verschiedene Gangaufgaben auf einer 26 Fuß langen, Druck-sensitiven Bahn durchführten (GAITRite®), wobei verschiedene räumlich-zeitliche Bewegungsparameter des Laufens erfasst wurden, unter anderem eine verringerte Ganggeschwindigkeit, weniger und kürzere Schritte sowie eine deutlich verlängerte double-support-time feststellen [194]. Diese beschreibt den Anteil des beidbeinigen Bodenkontakts am Gangzyklus und steht in einem inversen Verhältnis zur Gleichgewichtskontrolle wobei man davon ausgeht, dass dies einen kompensatorischen Mechanismus zur Gewährleistung einer höheren Gangsicherheit darstellt [194,195]. Ähnliche Ergebnisse präsentieren Kalron et al. bei KIS-Patienten. Auch hier zeigte sich eine verlängerte double-support-time neben einer erhöhten Schrittlängen- sowie Schrittzeitdifferenz, einer verbreiterten Standfläche, verstärkter Fatigue sowie Muskelasymmetrien. Ein weiterer Aspekt der obigen Ergebnisse stellt die Tatsache dar, dass beide Studien imstande waren, diese Veränderungen bei Patienten im Erstmanifestationszustand der Erkrankung (KIS) bzw. bei Patienten mit MS nachzuweisen, die eine minimale Beeinträchtigung infolge ihrer Erkrankung aufwiesen [194,195]. Dies zeigt, dass Veränderungen der Gleichgewichtskontrolle und des Gangs bereits in Frühphasen der Erkrankung manifest werden und die frühzeitige Erkennung von Veränderungen eine Herausforderung für künftige Therapiekonzepte darstellt [196]. Eine weitere Studie, die dies unterstreicht, ist die von Martin et al., die nachweislich zeigen konnten, dass Patienten mit MS ohne klinische Einschränkung und mit einem funktionellen Score des pyramidalen Systems von null, trotz der fehlenden klinischen Beeinträchtigung, dennoch Defizite bezüglich Gang- und Stand aufwiesen. So zeigten sich unter anderem eine verringerte Ganggeschwindigkeit und Schrittlänge, eine verlängerte double-support-time sowie eine verschlechterte Gleichgewichtskontrolle der MS-Kohorte gegenüber den gesunden Kontrollen [196]. Anders als in den zuvor genannten Studien lässt sich die Gleichgewichtskontrolle hier nicht nur über die Ergebnisse aus der Ganganalyse ableiten, sondern sie wurde separat mit dem Functional Research Test gemessen, einem funktionellen klinischen Test, der die Teilnehmer

dazu auffordert, während des Standes soweit wie möglich nach vorne zu greifen, ohne dabei Fußkontakt zum Boden zu verlieren, mit dem Ziel, die maximalen Stabilitätsgrenzen beim Stand zu messen [196,197]. Eine weitere Studie von Benedetti et. zeigte ähnliche Ergebnisse. Auch hier konnte bei Patienten mit MS, die keinerlei funktionelle Defizite aufwiesen, eine verringerte Geschwindigkeit und Schrittlänge sowie einer Verlängerung der double-support-time festgestellt werden [198]. Spain et al. wendeten die funktionellen klinischen Tests Timed up and go (TUG) sowie den T25FW zur Analyse von Gang- und Gleichgewichtsdefiziten bei Patienten mit minimaler MS-bedingter Einschränkung an und verglichen die Ergebnisse mit denjenigen von Bewegungssensoren. Zwar wies die innerhalb der klinischen Tests gemessene Ganggeschwindigkeit keinerlei Unterschiede zwischen beiden Gruppen (MS-Kohorte vs. gesunde Kontrollgruppe) auf, jedoch konnten die am Körper befestigten Bewegungssensoren unter anderem eine deutlich vergrößerte Amplitude der Schwankungsbeschleunigung im Stand bei der MS-Kohorte ausmachen [199]. Die Analyse von Uri et al. konnte Korrelationen zwischen dem Functional Ambulation Performance (FAP) Score und der Expanded Disability Status Scale (EDSS), einem in der klinischen Routine angewandtem standardisiertem Test zur Bewertung der MS-bezogenen Krankheitseinschränkung, der sich in acht funktionelle Subgruppen gliedert, ausmachen [200]. Der FAP-Score integriert die mittels GAITRite-System erhobenen zeitlichen und räumlichen Parameter und fasst sie zu einer einzigen Zahl zusammen, die die geleistete Gangperformance widerspiegelt [201]. Die maximale Punktzahl beträgt dabei 100, wobei eine Punktzahl zwischen 95 und 100 den Ergebnissen gesunder Probanden entspricht. Dabei zeigt sich unter anderem eine positive Korrelation zwischen dem cerebellären Funktionsscore des EDSS und der Standbreite, die zusammen mit anderen Parametern in den FAP-Score einfließt. Da der FAP-Score die Gangleistung widerspiegelt und das cerebelläre System einen wesentlichen Bestandteil bei der Aufrechterhaltung der Gleichgewichtskontrolle darstellt, konnte hier erneut die enge Verknüpfung von Gang und Gleichgewichtskontrolle aufgezeigt werden [200,201]. Die Bedeutung der Gleichgewichtskontrolle bzw. Haltungsstabilität als eine wesentliche Mitvoraussetzung für die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Mobilität bei Patienten mit MS wird umso deutlicher, wenn man die Ergebnisse von Zwibel betrachtet, der in seinem Review Faktoren benennt, die einen wesentlichen Einfluss auf die Qualität des Lebens von Patienten mit MS haben. Dabei zeigt sich, dass verschlechterte Mobilität einen der Hauptfaktoren für die negative Beeinflussung der Lebensqualität von Patienten mit MS darstellt [202]. Denn eine verminderte Mobilität bedeutet eine höhere krankheitsbedingte Einschränkung, die neben den Faktoren Alter, Fatigue und persönlicher Widerstandsfähigkeit einen der Hauptprädiktoren für eine berufliche Beschäftigung bei Patienten mit MS darstellt [203,204]. Gleichzeitig bedeutet eine verminderte berufliche Beschäftigung einen Anstieg der indirekten Kosten für die

Gesellschaft durch den Ausfall sich im arbeitsfähigen Alter befindender Personen sowie der direkten Kosten durch entsprechenden Therapie- und Rehabilitationsmaßnahmen [205].

1.3 Angewandte Messverfahren der posturalen Kontrolle

Klinische Gleichgewichtsmessungen verfolgen im Wesentlichen drei Ansätze: so gibt es zum einen funktionelle Messverfahren, System- bzw. physiologische Messverfahren sowie quantitative Messverfahren [193,206]. Funktionelle Gleichgewichtstests sind dabei vor allem nützlich, um den Gleichgewichtsstatus und Veränderungen infolge von Interventionen zu dokumentieren. Dabei beurteilen sie in der Regel die Ausführung einer Reihe von motorischen Aufgaben auf einer Skala oder sie messen mittels Stoppuhr die Zeit, die eine Person für eine bestimmte Aufgabe benötigt und wie lange eine Person eine bestimmte Aufgabe ausführen kann [193,207]. Eine unter den funktionellen Messmethoden ist die Activities-Specific Balance Confidence Scale. Dabei handelt es sich um einen aus 16 Items bestehenden Fragebogen, der den Befragten dazu auffordert, einzuschätzen, inwiefern er sich zutraut, bestimmte Aktivitäten des Alltags adäquat auszuführen. Dabei können die 16 verschiedenen Items von 0 % (keinerlei Zutrauen) bis 100 % (absolutes Zutrauen) bewertet werden. Am Ende wird der Durchschnitt der Ergebnisse der Einzelitems gebildet. Der Vorteil dieser Messmethode ist, dass sie sich auf Aktivitäten des täglichen Lebens bezieht, die Befragten tatsächlich ausführen. Ferner nimmt dieser Test lediglich 15 Minuten in Anspruch und zeigt eine gute Test-Wiederholungstest-Reliabilität (Test-Retest-Reliabilität) [193,208]. Defizite zeigt der Test dahingehend, dass er nicht objektiv ist, nicht auf zukünftige Stürze hinweist und keine Identifikation der zugrunde liegenden Art von Gleichgewichtsproblem zulässt [193]. Ein weiterer in der klinischen Praxis häufig angewandter funktioneller Gleichgewichtstest ist die Berg Balance Scale. Ärzte bewerten 14 getestete funktionelle Aktivitäten, darin eingeschlossen Übungen zum Stehen, Sitzen und zu Haltungsübergängen wie beim Aufstehen von einem Stuhl [209]. Diese Messmethode zeichnet sich durch einen geringen Zeitaufwand von 15 Minuten, eine mit 98 % hohe Interrater-Verlässlichkeit (Interrater-Reliabilität) sowie eine mit 96 % gute Spezifität bezüglich der Klassifizierung von Nicht-Stürzenden aus. Andererseits besitzt sie mit 56 % nur eine geringe Sensitivität und gibt keinen Hinweis auf die Art des Gleichgewichtsproblems [193]. Der Tinetti Balance and Gait Test ist ein weiterer vor allem bei älteren Menschen angewandeter Gleichgewichtstest [210]. Ärzte beurteilen hier einen aus 14 Gleichgewichts-Items sowie aus zehn Gang-Items bestehenden Test. Die maximal zu erreichende Punktzahl dieses Tests ist 40. Personen, die eine Punktzahl unterhalb von 36 erzielen, haben ein hohes Risiko zu fallen [211]. Die Vorzüge dieses Tests sind also eine hohe Sensitivität [212,213], eine gute Interrater-Verlässlich-

keit, eine Testdauer von 20 Minuten und der Einschluss von Gleichgewichts- als auch Gangübungen. Defizite zeigt dieses Messverfahren durch eine mangelnde Spezifität von 11 %, einen Decken-Effekt bei jungen Leuten mit Gleichgewichtsdefiziten durch fehlende Hinweise auf die Art des zugrunde liegenden Gleichgewichtsproblems [193,210]. Der TUG-Test gehört aufgrund seiner Einfachheit zu den verbreitetsten in der klinischen Praxis angewandten funktionellen Gleichgewichtstests [214]. Zudem stellt er einen der verlässlichsten funktionellen Tests dar [210]. Statt Messskalen wird bei diesem Test die Dauer der Ausführung der gestellten Aufgabe mittels Stoppuhr gemessen. Gemäß der Übung sollen die Teilnehmer aus der sitzenden Position von einem Stuhl aufstehen, drei Meter laufen, sich umdrehen, die drei Meter zurücklaufen und sich wieder setzen. Brauchen die Teilnehmer für die Ausführung dieser Aufgabe mehr als 13,5 Sekunden besitzen sie ein erhöhtes Risiko zu stürzen. Erschwerend können die Patienten dazu aufgefordert werden, während der Übung rückwärts von einer Zahl zwischen 80 und 100 zu zählen, wobei eine Übungsdauer von 15 Sekunden oder mehr mit einem erhöhten Sturzrisiko assoziiert ist. Neben der Einfachheit dieses Tests, stellen die dreiminütige Testdauer, die ausgezeichnete Interrater- und Test-Wiederholungstest-Reliabilität sowie die Fähigkeit, ein erhöhtes Sturzrisiko vorherzusagen, zu den Vorzügen dieser Messmethode. Nichtsdestotrotz stellen ein Decken-Effekt, die fehlende Identifikationskapazität bezüglich der Art des zugrunde liegenden Gleichgewichtsproblems sowie die Tatsache, dass dieser Test nur eine einzige Aufgabe umfasst, Nachteile dieser Methode dar [193,215]. Ein weiterer in der klinischen Praxis zum Einsatz kommenden Test ist der einbeinige Stand [216]. Bei diesem Test wird der Teilnehmer dazu aufgefordert, bei offenen Augen und Händen auf den Hüften auf einem Bein zu stehen. Die Zeit von Abheben eines Fußes vom Boden bis zum Wiederaufsetzen desselben wird mittels Stoppuhr gemessen. Sollte der Teilnehmer nicht in der Lage sein, den einbeinigen Stand mindestens 5 Sekunden auszuführen, besteht für ihn ein erhöhtes Sturzrisiko. Dieser Test zeichnet sich durch eine geringe fünfminütige Testdauer, eine gute Interrater-Verlässlichkeit bei älteren Personen ohne Einschränkung und mit Einschränkung sowie eine gute interindividuelle Verlässlichkeit aus. Nachteile zeigen sich auch bei diesem Test in einer fehlenden Aussagekraft bezüglich der zugrunde liegenden Art des Gleichgewichtsproblems, einem fehlenden kontinuierlichen Bezug zum Sturzrisiko und in der Tatsache, dass nur eine statische Gleichgewichtsübung beurteilt werden kann [217]. Der Functional Reach Test [197] soll die maximalen Grenzen der Standstabilität ermitteln. Zu diesem Zweck werden die Patienten dazu aufgefordert, so weit wie möglich nach vorne zu greifen, ohne dass ihre Füße die Bodenhaftung verlieren. Dabei spricht eine über die Armlänge hinausgehende Greifweite von gleich oder weniger als 15,24 Zentimetern (6 inches) für ein erhöhtes Sturzrisiko. Der Test zeichnet sich dabei durch eine ausge-

zeichnete Validität bezüglich der Sturzvorhersage [218], eine gute Interrater- sowie Test-Wiederholungstest-Reliabilität aus. Zudem beträgt die Testdauer lediglich eine Minute. Nachteilig ist, dass lediglich eine Aufgabe evaluiert wird, es keine Korrelation zwischen der funktionellen Reichweite und Verschiebungen des Schwer- sowie Druckmittelpunktes gibt und keine Aussage zur Art der Gleichgewichtsproblematik möglich ist.

Zusammengefasst bilden funktionelle Gleichgewichtstest eine einfach durchzuführende und kostengünstige Messmethode, die teilweise in der Lage ist, ein erhöhtes Sturzrisiko vorauszusagen [219]. Ihr Nachteil sind jedoch Deckeneffekte, subjektive Resultate sowie die fehlende Sensitivität, um geringe Defizite bzw. minimale Veränderungen zu detektieren [220]. Eine der Haupteinschränkungen dieser Messmethode ist zudem die fehlende Aussagekraft bezüglich der Art des zugrunde liegenden Gleichgewichtsproblems.

Die systemische bzw. physiologische Messmethode hingegen bietet die Möglichkeit, diese Lücke zu schließen. So kann dieser Ansatz dabei helfen, die dem Gleichgewichtsproblem zugrunde liegende Ursache zu identifizieren [207]. Dabei existieren im Wesentlichen zwei angewendete klinische Tests, die diesem Ansatz folgen: Zum einen der Balance Evaluation Systems Test (BESTest) [221], zum anderen das Physiological Profile Assessment-Verfahren [222]. Der BESTest konzentriert sich dabei auf die Differenzierung der betroffenen Gleichgewichtssysteme. Das PPA-Verfahren hingegen ist darauf ausgerichtet, die dem Gleichgewichtsdefizit zugrunde liegenden physiologischen Mechanismen zu identifizieren. Der BESTest setzt sich dabei aus 36 Items, gruppiert in 6 Systeme zusammen. Jedes Item wird mit einer Punktzahl von null (schlechteste Durchführung) bis drei (beste Durchführung) versehen. Die erreichte Gesamtpunktzahl sowie die Punktzahl jedes einzelnen Systems wird in Prozent der maximalen möglichen Punktzahl angegeben. Der große Vorteil dieser Messmethode ist ihre Fähigkeit, die Art des Gleichgewichtsdefizits zu detektieren, was dem Kliniker ermöglicht, eine der ursächlichen Problematik förderliche Therapie einzuleiten. Zudem zeichnet sich auch dieser Test durch eine gute Interrater-Reliabilität sowie eine Korrelation mit der ABC-Skala aus. Von Nachteil ist eine relativ lange Testdauer von 30 Minuten, wengleich auch eine zehnminütige Testvariante existiert, bei der sich wiederholende und nicht ausreichend sensitive Items ausgeschlossen wurden [217].

Das PPA-Verfahren konzentriert sich wie erwähnt mehr auf die physiologischen Verschlechterungen der Gleichgewichtskontrolle, die dann zu einem erhöhten Fallrisiko führen. Der Test umfasst einen einfachen Sehtest, einen oberflächlichen Sensibilitätstest der Füße, die Testung der Bein-

muskelkraft, der Reaktionszeit sowie der Haltungsstabilität im Stehen. Dabei existieren eine ausführliche und eine kleine Version dieses Tests [222]. Ein zusammengesetzter PPA-Score kleiner als null deutet auf ein verringertes niedriges Sturzrisiko hin, ein Score zwischen null und eins auf ein mildes, ein Score zwischen eins und zwei auf ein moderates und ein Score größer als zwei auf ein hohes Sturzrisiko hin. Von Vorteil bei dieser Messmethode ist die Tatsache, dass dieses Verfahren in der Lage ist, die dem Gleichgewichtsdefizit zugrunde liegende physiologische Ursache auszumachen. Zudem besitzt dieser Test eine 75%ige Genauigkeit bei der Klassifizierung von Teilnehmern in verschiedene Sturzrisikogruppen. Er stellt einen validen und verlässlichen Messwert des Fallrisikos bei älteren Menschen dar. Des Weiteren zeichnet sich dieser Test durch eine gute Test-Wiederholungstest-Verlässlichkeit sowie Interrater-Reliabilität aus. Nachteilig sind die Testdauer von 30 Minuten, die benötigte Messausrüstung, Ungenauigkeiten bei der Messung der physiologischen Mechanismen sowie die Tatsache, dass der funktionelle Aspekt der Gleichgewichtskontrolle nicht betrachtet wird [222].

Fasst man alle bisher geschildertes Messmethoden noch einmal zusammen, so kann man festhalten, dass trotz aller Vorteile, die diese Arten der Messungen bieten, es sich dennoch um subjektive Messungen handelt, die schnell einem Tester-Bias unterliegen können. Ideal hingegen wären Messverfahren, die objektive quantitative Messergebnisse liefern, aus denen man auf einfache Art und Weise nützliche Informationen ableiten kann. Fortschritte bei Computer-gestützten Messverfahren versuchen diesem Anspruch auch im klinischen Alltag mehr und mehr gerecht zu werden.

Eine der verbreitetsten objektiven Messverfahren ist die Posturographie, die sich in eine statische und eine dynamische Posturographie gliedern lässt. Dabei zeigt sich eine steigende Bedeutung der Posturographie für das beim Patienten angewandte therapeutische Konzept innerhalb des letzten Jahrzehnts [223].

Die statische Posturographie ist darauf ausgerichtet, Haltungsschwankungen während des aufrechten Standes zu messen, wobei die Versuchsperson dazu angehalten ist, so still wie möglich zu stehen. Dabei wird das Haltungsschwanken in aller Regel mittels Druckplatte (force plate) über die Verschiebungen des Druckmittelpunktes des Fußdrucks gemessen. Neben der Messung mittels Druckplatte kommen neuerdings auch Beschleunigungs- (Akzelerometer) oder Winkelgeschwindigkeitssensoren (angular velocity sensors), die an Rumpf und Kopf platziert werden, in der Schwankungsmessung zum Einsatz. Leichte, tragbare Trägheitssensoren (inertial sensors) bilden eine kostengünstige, praktikablere Methode zur Quantifizierung von Haltungsschwankungen in einem klinischen Setting [223,224].

Die quantitative Posturographie selbst bietet das Potential, die bekannten Defizite der funktionellen klinischen Gleichgewichts- und Haltungskontrolltests zu überwinden. Dies betrifft die Variabilität der Testdurchführung, den subjektiven Charakter des Bewertungssystems sowie die Sensitivität gegenüber minimaler Defizite und Veränderungen [224]. Zudem kann die quantitative Posturographie dazu genutzt werden, den Effekt therapeutischer Maßnahmen einzuschätzen und zu beurteilen [225] und das Sturzrisiko vorherzusagen [226]. Trotz alledem ist die statische Posturographie wohl nicht in der Lage, pathophysiologische Mechanismen oder diagnostische Informationen zu erbringen. Denn obwohl sie durch eine exzellente Sensitivität ausgezeichnet ist, hat sie nur eine schwache Spezifität [193].

Die dynamische Posturographie schließt im Gegensatz zur statischen Posturographie externe Gleichgewichtsstörungen sowie sich verändernde Oberflächen und visuelle Bedingungen bzw. Bezugssysteme ein [193]. Dabei werden die Störungen in der Regel mithilfe einer beweglichen, computergesteuerten Oberfläche durch plötzliche horizontale Verschiebungen oder Rotationen induziert mit dem Ziel, die Latenz der Haltungantwort zu messen, die sich in den gemessenen Oberflächenkräften bzw. -drücken widerspiegelt. Verlängerte Antworten der Haltungskontrolle treten dabei bei Patienten mit Störungen des propriozeptiven Systems, vor allem in großen sensorischen Nerven und innerhalb des Rückenmarks auf, wie es zum Beispiel bei MS beobachtet werden kann [227]. Hingegen werden langsame und oszillatorische Störbewegungen eingesetzt, um die Haltungsadaption, das motorische Lernvermögen, die Reizantizipation sowie Mechanismen der Feedforward Haltungskontrolle zu untersuchen [228]. Des Weiteren ist es ebenso möglich, den verfügbaren sensorischen Input zu verändern, um mehr Klarheit darüber zu erlangen, welches System in welchem Ausmaß zur Gleichgewichts- und Haltungskontrolle beiträgt. Dies wiederum lässt Schlüsse darüber zu, inwiefern die Untersuchten in der Lage sind, bei veränderten sensorischen Bedingungen die vorhandenen Informationen neu zu gewichten, um eine adäquate Gleichgewichtskontrolle bei veränderten Umweltbedingungen aufrecht zu erhalten. Der Sensory Organisation Test (SOT) evaluiert das sensorische Zutun zur Gleichgewichtskontrolle. Zu diesem Zweck werden innerhalb dieses Testes die visuelle Umgebung und/oder die Messoberfläche dynamisch so verändert, dass sie sich entsprechend dem Schwanken des Körpers bewegen. Dies führt dazu, dass dem Teilnehmer der visuelle und/oder somatosensorische Eindruck vermittelt wird, er würde nicht schwanken. Dies wiederum hat zur Folge, dass das Nervensystem nun unter den veränderten sensorischen Bedingungen die eingehenden Informationen neu interpretieren und dahingehend wichten muss, welcher der sensorischen Eingänge die nützlichsten und genauesten Informationen bezüglich des Schwankens des Körpers enthält [229]. Auch wenn die dynamische Posturographie

akkurate Daten bezüglich des Vorwärts- und Rückwärtsschwankens liefert und den Goldstandard bei der Messung motorischer und sensorischer Anteile der Gleichgewichtskontrolle darstellt, besteht ein wesentlicher Nachteil dieses Messverfahren in seinen hohen Kosten und der benötigten Zeit für Training und Testläufe sowie in dem Raumangebot, das für die Ausrüstung zur Verfügung stehen muss. Zudem ist diese Art der Messung kein diagnostisches Werkzeug und liefert ferner keine Informationen über das dynamische Gleichgewicht während des Ganges und während Haltungsveränderungen z. B. beim Drehen [224].

Tragbare Sensoren stellen eine weitere objektive, computer-gestützte Messtechnik dar. Neue Entwicklungen im Bereich der Mikroelektronik haben eine neue Generation von kleinen, kostengünstigen und widerstandsfähigen Sensoren mit langer Batterielaufzeit und hohen Datenvolumenkapazitäten hervorgebracht [230]. Diese kabellosen Sensoren sind nicht durch hohe Kosten, ihre Größe und den begrenzten Testraum, in dem sie eingesetzt werden können, begrenzt. Sie bestehen aus Beschleunigungs- und/oder Winkelgeschwindigkeitssensoren (gyroscopes), die Körperbewegungen auch während täglicher Aktivitäten des Alltags messen können. Nachteilig ist, dass diese Sensoren, die automatisch Gangparameter wie Kadenz, Schrittlänge und Schrittgeschwindigkeit berechnen, im Allgemeinen die Rumpfstabilität nicht auswerten. Nichtsdestotrotz kann die Haltusstabilität während des Ganges über andere Parameter wie z. B. die double-support-time abgeschätzt werden. Denn Personen mit Gleichgewichtsdefiziten zeigen einen höheren Anteil an double-support-time am Gangzyklus und laufen auch langsamer. Ein langsamer Gang ist wiederum mit einer längeren double-support-time assoziiert [231]. Mit der Entwicklung von Algorithmen zur objektiven und quantitativen Messung von Gleichgewicht und Bewegung während dreier verschiedener Bewegungsübungen (Haltungsschwankungen, Schrittinitaliation, TUG) war z. B. eine objektive und systematische Beurteilung dreier verschiedener Systeme, die der Gleichgewichtskontrolle unterliegen, möglich: die Bewertung der statischen Posturographie, der antizipatorischen Haltungskorrektur vor der Schrittinitaliation und des Wechsels von der sitzenden in die stehende Position sowie die Bewertung der dynamischen Stabilität während der Körperdrehung und bei den Rumpf- und Armbewegungen während des Ganges [232]. So könnten Beschleunigungssensoren mit ihrer Fähigkeit, Haltungsschwankungen während des Stands sowie während antizipatorischer Haltungskorrekturen aufzuzeigen, traditionelle Druckplattformen ablösen [232].

Insgesamt bieten also auch Sensoren das Potential genaue, stabile und sensitive Informationen für die Evaluation von Haltungskontrolle und Gang zu liefern. Für einen systematischen Einsatz in der klinischen Praxis und Sinne der klinischen Praktikabilität müssten jedoch zunächst noch auto-

matische Algorithmen für die Quantifizierung der Gleichgewichtskontrolle, einheitliche Aufgabendesigns, alterskorrigierte normative Werte, Scores sowie benutzerfreundliche Computer-Interfaces geschaffen werden.

1.4 Ziel der Arbeit und Fragestellung

Fasst man die genannten Studien zusammen, so lässt sich folgendes feststellen:

Veränderungen der Gleichgewichts- bzw. Haltungskontrolle treten bei MS schon in Frühstadien der Erkrankung auf. Zudem zeigt sich ein deutlicher Einfluss der Gleichgewichts- bzw. Haltungskontrolle auf Gangstabilität und Sturzneigung und damit auf die Mobilität der Patienten mit MS. Verringerte physische Aktivität im Alltag, verminderte Lebensqualität, berufliche Einschränkungen bis hin zur frühzeitigen Berentung sowie erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem sind die Folge. Dies ist der Grund, warum die Untersuchung von Haltungskontrolle und Gleichgewichtsdefiziten bei Patienten mit MS im Mittelpunkt zahlreicher Untersuchungen und Untersuchungsmethoden steht. Im besonderen Interesse der Forschung stehen dabei Messverfahren, die imstande sind, etwaige Defizite frühzeitig zu detektieren, zu quantifizieren und gegebenenfalls auch qualitativ zu beurteilen. Aus diesem Grund halten vor allem objektive Messverfahren Einzug in den klinischen Alltag, da sie sich bewährt und nicht von der Hand zu weisende Vorteile gegenüber den üblicherweise angewandten klinischen Messmethoden aufweisen. Einer der neuesten Ansätze ist dabei die objektive Messung von Bewegungsparametern mittels Microsoft Kinect. Bisher existieren jedoch kaum Studien, die sich intensiv mit möglichen Vorteilen dieser Messmethode, seiner Akkuratheit und Aussagekraft beschäftigen. Diese Promotionsarbeit beschäftigt sich deshalb mit dem Thema der computergestützten Bewegungsanalyse mittels Microsoft Kinect bei Patienten mit MS und richtet seinen Schwerpunkt dabei auf die Messung der Haltungs- bzw. Gleichgewichtskontrolle während verschiedener Standübungen unter unterschiedlichen Bedingungen.

Folgende Fragestellungen sollen dabei behandelt werden:

1. Handelt es sich bei statischer Posturographie-Messung mittels Microsoft Kinect um eine valide Messmethode zur Detektion statischer posturaler Störungen bei Patienten mit MS?
2. Korrelieren die mittels Microsoft Kinect generierten statischen Posturographie-Ergebnisse mit häufig eingesetzten klinischen Evaluationsinstrumenten zur Erfassung posturaler Störungen bei Patienten mit MS?
3. Lassen die resultierenden statischen Posturographie-Messergebnisse und deren Korrelation mit klinischen Messinstrumentarien wie dem EDSS und seinen Funktionsscores Rückschlüsse auf die für die posturale Kontrolle relevantesten neuroanatomischen Korrelate zu?

4. Bietet die mittels Microsoft Kinect durchgeführte statische Posturographie-Messung die Möglichkeit einer Detektion von Patienten mit MS mit pathologischer posturaler Kontrolle und konsekutiv erhöhter Sturzgefahr im Sinne einer Risikoabschätzung?
5. Ist die Messung auch bei Patienten mit hohem Behinderungsgrad anwendbar, die nicht mehr in der Lage sind, eine Gehstrecke über wenige Metern zu gehen und damit aktuell etablierte Tests wie den T25FW zu absolvieren?

2. Methodik

2.1 Probanden

Diese Querschnittsstudie schloss 95 Patienten mit MS (schubförmig-remittierende MS, primär- und sekundär-progrediente MS) sowie 60 gesunde (hinsichtlich Alter, Geschlecht, Größe und BMI adaptierte) Kontrollen (Kontrollgruppe, KG) ein. Einschluss-Kriterien waren: Die Diagnose einer MS gemäß den revidierten McDonald Kriterien von 2010 [233] und ein EDSS zwischen 0.0 und 8.0. Ausschlusskriterien waren Verletzungen respektive Behinderungen einzelner Gliedmaßen, die nicht im Zusammenhang mit der Diagnose MS standen, gleichzeitig jedoch einen potentiellen Einfluss auf die Ergebnisse der Bewegungs- und Haltungsmessungen hätten ausüben können. Eine gesunde Kontrolle sowie fünf Patienten wurden von der statistischen Analyse aufgrund von nicht MS-bezogenen Einschränkungen des Bewegungsapparates (z. B. zurückliegender Bandscheibenprolaps) ausgeschlossen. Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA 1/225/12) und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuell geltenden Fassung sowie der Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Arbeit durchgeführt. Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie. Ein Überblick über die untersuchte Kohorte gibt Tabelle 1.

2.2 Klinische Messungen

Die Microsoft Kinect basierte statische Posturographie sowie die im Folgenden beschriebenen klinischen Tests und Messungen erfolgten innerhalb einer Sitzung. Alle Probanden führten einen Sehtest mittels beleuchteter Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-Tafeln (ETDRS-Charts) bei 100 % Kontrast (High Contrast Visual Acuity, HCVA) und 2,5 % Kontrast der Buchstaben aus 2 Meter Entfernung bei einer standardisierten Leuchtdichte des Untersuchungsraumes von 80-100 cd/m² durch [234]. Ferner absolvierten die Probanden den Timed 25-Foot Walk Test (T25FW) [235], bei dem die Probanden dazu aufgefordert wurden, eine Strecke von 25 Fuß schnellstmöglich zu gehen und beantworteten den Multiple Sclerosis Walking Scale-12-Fragebogen (MSWS-12-Fragebogen) zu subjektiv wahrgenommenen Stand- und Gangschwierigkeiten. Die einzelnen Items des MSWS-12-Fragebogens wurden dabei von Seiten des Untersuchers abgefragt [236]. Ferner erfolgte die Kinect-basierte Messung der maximalen Gehgeschwindigkeit über eine kurze Strecke (Short Maximum Speed Walk, SMSW). Hierzu war bereits im Vorfeld dieser Untersuchung eine Pilotstudie erfolgt und publiziert worden [237]. Zusätzlich wurden alle Probanden mit der Diagnose einer Multiplen Sklerose durch einen erfahrenen Untersucher unter Supervision eines zertifizierten Neurologen klinisch untersucht und der Schweregrad der Erkrankung mithilfe der Expanded Disability Status Scale (EDSS) eingeschätzt [238]. Zudem erfolgten eine Befragung

der Patienten zur Sturzhäufigkeit seit der Erstdiagnose MS und eine retrospektive telefonische Befragung der Patienten (1 Jahr nach stattgehabter Messung) zur Anzahl von Stürzen und Beinahestürzen innerhalb eines Jahres nach Messung.

Tabelle 1: Test-Kohorten-Überblick.

		Gesunde Kontrollen	Patienten mit MS
Probandenanzahl	n	59	90
MS-Untergruppen	RRMS		78
	SPMS		9
	PPMS		3
Geschlecht	Männlich	25	39
	Weiblich	34	51
Alter (Jahre)	Mean \pm SD	41 \pm 14	43 \pm 11
BMI	Mean \pm SD	24,9 \pm 4,1	25,3 \pm 4,8
Größe (Meter)	Mean \pm SD	1,72 \pm 0,07	1,75 \pm 0,10
EDSS	Median (Min.-Max.)		2,5 (0-6)
FS Sehen	n 0/1/2/3/4/5		39/29/16/2/2/1
FS Hirnstamm	n 0/1/2/3		24/49/14/2
FS Pyramidenbahn	n 0/1/2/3		22/30/27/10
FS Kleinhirn	n 0/1/2/3		24/32/28/5
FS Sensibilität	n 0/1/2/3		29/22/26/12
FS MSS	n 0/0,5/1/1,5/2/3		37/6/27/4/13/2
FS Gehen (Meter)	Median (Min.-Max.)		5000 (50-5000)
HCVA	Mean \pm SD	1,19 \pm 0,02	1,15 \pm 0,11
T25FW (Sekunden)	Mean \pm SD	4,22 \pm 0,65	4,91 \pm 1,11
SMSW (Meter/Sekunde)	Mean \pm SD	1,84 \pm 0,25	1,66 \pm 0,30
MSWS-12	Mean \pm SD	12 \pm 0	24,3 \pm 11,5

Legende: MS: Multiple Sklerose; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; SPMS: Sekundär-progrediente Multiple Sklerose; PPMS: Primär-progrediente Multiple Sklerose; BMI: Body-Mass-Index; SD: standard deviation (deutsch: Standardabweichung); EDSS: Expanded Disability Status Scale; FS: Funktionsscore des EDSS; MSS: modifizierter sensorischer Score; HCVA: High Contrast Visual Acuity; T25FW: Timed 25-Foot Walk; SMSW: durch Kinect gemessener Short Maximum Speed Walk (deutsch: kurze Strecke mit maximaler Gehgeschwindigkeit); MSWS-12: Multiple Sclerosis Walking Scale-12-Fragebogen.

2.3 Microsoft Kinect basierte statische Posturographie

Die Microsoft Kinect basierte statische Posturographie wurde mithilfe der Software vom Start-up Unternehmen Motognosis Labs Version R9 (Motognosis, Berlin, Germany) in einem gleichmäßig beleuchteten Raum durchgeführt. Bei dem Sensor handelte es sich um eine Kinect 1 für Windows, welche das Software Development Kit (SDK) Version 1.7/1.8 (Microsoft, Redmond, WA, USA)

nutze. Der Sensor der Kinect 1 war in einer fixierten Höhe von 1,40 Meter angebracht. Der Sensor besteht aus einem Infrarotsender und einer Kamera. Das SDK nutzt das reflektierte Signal zur Detektion des Probanden und projiziert ein artifizielles Skelett mit 19 künstlichen Gelenken auf die detektierte Körpergestalt. Die Messung der Probanden erfolgte bei einer mittleren Distanz des Probanden zum Sensor von 2,3 Meter. Bei den Messungen trugen die Probanden reguläres Schuhwerk. Insgesamt wurden 14 verschiedene Übungen zu Stand und Gang gemessen, wobei sich diese Dissertation mit der Analyse und Auswertung der Standversuche beschäftigen soll, die unter drei unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt wurden: hüftbreiter Stand (offener Stand), geschlossener Stand und Tandemstand. Für jede dieser Testbedingungen war eine Testdauer von 30 Sekunden angesetzt, geteilt in zwei 15 Sekunden Intervalle, von denen das erste Intervall mit offenen, das zweite mit geschlossenen Augen absolviert wurde. Die Probanden wurden dazu aufgefordert, während der Testung der unterschiedlichen Standversuche die Arme locker und nah am Körper hängen zu lassen. Nach einer mündlichen Einführung durch den Versuchsleiter signalisierte ein hörbarer Ton den Start der Messung, das Kommando des Augenschlusses sowie das Ende der Messung (siehe Abbildung 1).

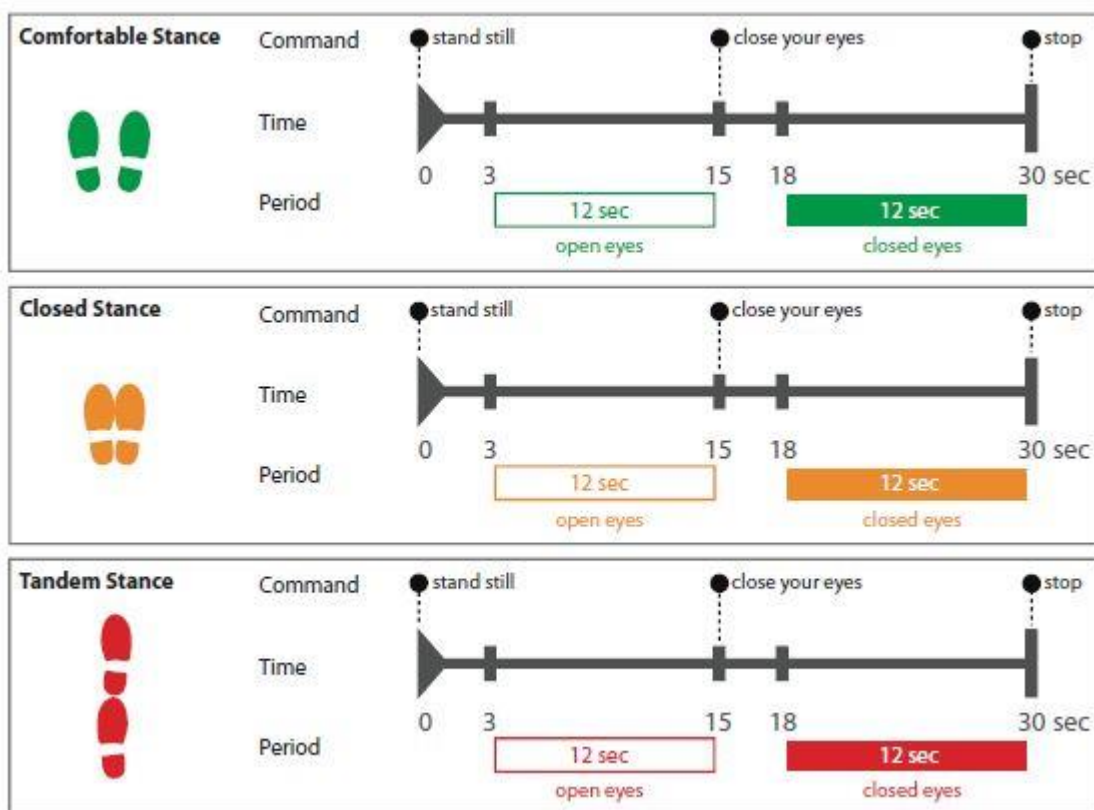


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Testdurchführung für den offenen Stand (obere Zeile), den geschlossenen Stand (mittlere Zeile) und Tandemstand (untere Zeile).

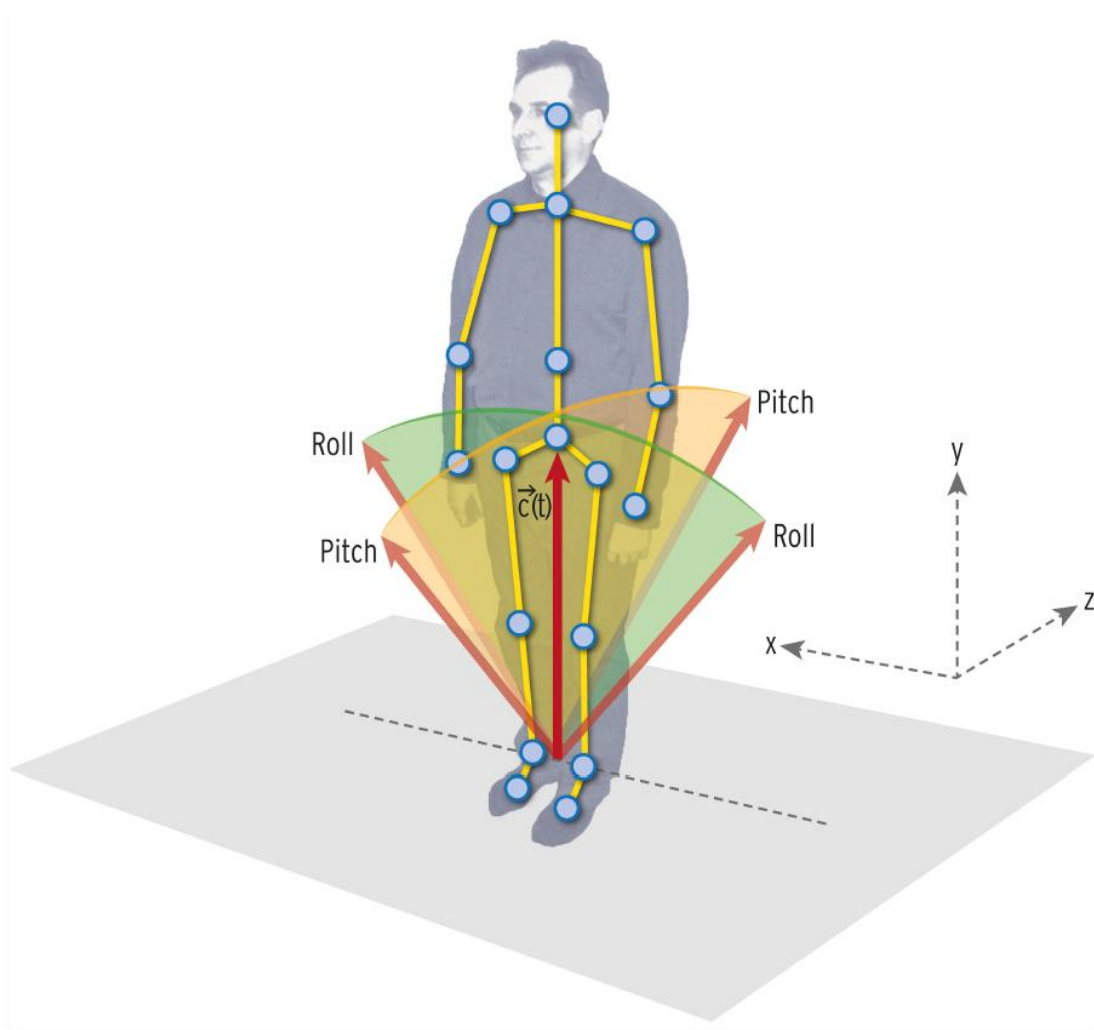


Abbildung 2: Messung und Testaufbau.

Das System generiert dreidimensionale skeletale Gelenkkoordinaten zur Messung der statischen Posturographie (blaue Punkte mit gelben Linien). Zur Analyse der posturalen Kontrolle erfolgte die Messung der mittleren Winkelschwangungsgeschwindigkeit des Vektors des Massenmittelpunktes (CoM) in anterior-posteriorer Richtung (MSV-Pitch, orange Fläche mit roten Pfeilen), in medio-lateraler Richtung (MSV-Roll, grüne Fläche mit roten Pfeilen) und deren Kombination in Form der mittleren dreidimensionalen Winkelschwangungsgeschwindigkeit (MSV-3D) sowie die Bestimmung der maximalen Auslenkungsbreite in anterior-posteriorer (Pitch-Deflection Range, Gesamtheit der orangenen Fläche in Winkelgraden), medio-lateraler Richtung (Roll-Deflection Range, Gesamtheit der grünen Fläche in Winkelgraden) sowie deren Kombination (3D-Deflection Range). Der zentrale fett-gedruckte rote Pfeil repräsentiert dabei den Massenmittelpunkt (CoM).

Zur Beurteilung der statischen posturalen Kontrolle wurde die Verschiebung des Massenmittelpunktes des Körpers (CoM) in Relation zum Zentrum der Unterstüztungsfläche als ein dreidimensionaler Vektor \vec{C} berechnet (Abbildung 2). Veränderungen der Vektorposition über die Zeit $\vec{C}(t)$ können die Schwankungen des Körpers infolge von mangelnder posturaler Kontrolle direkt abbil-

den. Die Schwankungen des Körpers wurden dabei in Form der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (Mean Sway Velocity (MSV), °/Sekunde) dieses Vektors in anterior-posteriorer (MSV-Pitch), medio-lateraler (MSV-Roll) sowie in dreidimensionaler (MSV-3D) Richtung für jede der 15-Sekunden Phasen berechnet, wobei ein 3-Sekunden Intervall zu Beginn jeder dieser Phasen von der Analyse ausgeschlossen wurde. Zusätzlich erfolgte die Berechnung der maximalen Auslenkungsbreiten (Deflection Range) in anterior-posteriorer (Pitch-Deflection Range), medio-lateraler (Roll-Deflection Range) sowie dreidimensionaler Richtung (3D-Deflection Range). Dazu wurden die Vektorauslenkungen nach vorne und hinten (Pitch-Deflection), nach medial und lateral (Roll-Deflection) sowie im dreidimensionalen Raum berechnet (3D-Deflection). Vektorauslenkungen nach vorne und nach hinten (Pitch-Deflection) erfolgen dabei in der y-z-Ebene, wobei die Referenz durch den 0/1/0 Vektor (Vektor vom Zentrum der Unterstützungsfläche zum Mittelpunkt der Hüfte) gebildet wurde, der null Grad Auslenkung des CoM repräsentiert. Je nach Vektorauslenkungsrichtung (vorne/hinten) nehmen die Winkelgrade einen positiven oder einen negativen Wert an. Gleiches gilt für die Vektorauslenkung in medio-lateraler Richtung (Roll-Deflection). Einziger Unterschied ist, dass mit diesem Vektor die Auslenkung nach rechts oder links in der x-y-Ebene beschrieben wird. Auch hier nehmen die Werte einen positiven oder einen negativen Wert an, je nachdem, ob die Verschiebung des CoM nach rechts oder links erfolgt. Dementsprechend bezeichnet die maximale Auslenkungsbreite (Deflection Range) die Differenz aus dem größten positiven und dem größten negativen Wert der entsprechenden Vektorauslenkung in anterior-posteriorer oder medio-lateraler Richtung. (z. B. bilden eine Vektorauslenkung von 1° nach vorne/rechts und 2° nach hinten/links eine Breite (Range) von insgesamt 3°). Da für die Vektorauslenkungen im dreidimensionalen Raum hingegen nur positive Werte generiert wurden, wurde zur Berechnung der maximalen Auslenkungsbreite der kleinste gemessene Wert vom größten gemessenen Wert abgezogen. Für die Vektorauslenkung im dreidimensionalen Raum (3D-Deflection) galt ebenfalls der Vektor vom Zentrum der Unterstützungsfläche zur Hüfte als Referenzvektor (0/1/0), wobei der Winkel zwischen diesem Vektor (Referenzvektor) und dem Vektor der Auslenkung gemessen wurde. Auch für die maximalen Auslenkungsbreiten erfolgten die Berechnungen jeweils einzeln für jede der 15-Sekunden Phasen, wobei ebenfalls ein 3-Sekunden Intervall zu Beginn jeder dieser Phasen von der Analyse ausgeschlossen wurde.

Zusätzlich erfolgte die Berechnung der Romberg-Ratio (RR) für jede der drei Standbedingungen als RR_{MSV} (= *mittlere Winkelschwankungsgeschwindigkeit bei geschlossenen Augen / mittlere Winkelschwankungsgeschwindigkeit bei geöffneten Augen*) respektive $RR_{Deflection\ Range}$ (= *maximale Auslenkungsbreite bei geschlossenen Augen / maximale Auslenkungsbreite bei geöffneten*

Augen), um das individuelle Ausmaß der visuellen Kontrolle bezüglich der posturalen Stabilität beschreiben zu können [239]. Für Reliabilitätsanalysen führten 18 Patienten und 36 gesunde Kontrollen jeden der drei Standtests jeweils dreimal hintereinander aus.

2.4 Statistische Auswertung

Die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse im Sinne der Reliabilität des Testverfahrens wurde für jede Gruppe einzeln (Patienten mit MS und gesunde Kontrollgruppe) durch Berechnung des Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC, one-way random model) bestimmt. Zudem wurden der Standardmessfehler (SEM) sowie die kleinste echte Differenz (SRD) mithilfe der Standardabweichung (SD) berechnet ($SEM = SD \times \sqrt{1 - ICC}$ und $SRD = 1,96 \times \sqrt{2} \times SEM$) [240].

Mögliche Einflüsse von Probandengröße, Probandengewicht und Body-Mass-Index (BMI), Alter oder Geschlecht auf die gemessenen Ergebnisse der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) oder die maximale Auslenkungsbreite (Deflection Range) wurden mithilfe des Pearson's Korrelationskoeffizienten ausschließlich für die gesunde Kontrollgruppe berechnet. Im Falle des Geschlechts wurde der Pearson Chi-2-Test angewandt.

Unterschiede für die gemessene mittlere Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) und die maximale Auslenkungsbreite (Deflection Range) zwischen Patienten mit MS und der gesunden Kontrollgruppe erfolgten unter Anwendung des unabhängigen T-Tests, sofern gleiche Varianzen in beiden Gruppen angenommen werden konnten. Musste die Hypothese gleicher Varianzen in beiden Gruppen verworfen werden, erfolgte die Analyse mittels Welch-Tests auf Grundlage des Levene-Tests.

Auch der Vergleich zwischen Patienten mit MS und gesunden Kontrollen hinsichtlich der berechneten Romberg-Ratio (RR) erfolgte mittels unabhängigen T-Tests (unter der Annahme gleicher Varianzen) und mittels Welch-Tests (unter Annahme unterschiedlicher Varianzen).

Der Vergleich zwischen Phasen geöffneter Augen und geschlossener Augen unter den verschiedenen Standbedingungen erfolgte für jeder der beiden Gruppen (Patienten mit MS und gesunde Kontrollgruppe) mittels gepaarter T-Tests.

Ebenso wurden gepaarte T-Tests verwendet, um den jeweiligen Richtungsanteil in anterior-posteriorer (MSV-Pitch) sowie in medio-lateraler Richtung (MSV-Roll) an der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit für die verschiedenen Standbedingungen (offener vs. geschlossener vs. Tandemstand und offene vs. geschlossene Augen) für jede der beiden Gruppen getrennt zu vergleichen. Gleiches erfolgte für die maximale Auslenkungsbreite unter den verschiedenen

Standbedingungen für jede der beiden Gruppen (Pitch-Deflection Range vs. Roll-Deflection Range).

Korrelationen der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) und der maximalen Auslenkungsbreite (Deflection Range) mit der klinischen Beeinträchtigung der Patienten mit MS (gemessen mittels EDSS und seiner Funktionsscores (FS), SMSW, T25FW), Sturzhäufigkeit sowie der von Seiten der Patienten subjektiv mittels MSWS-12 eingeschätzten Gangbeeinträchtigung erfolgten unter Anwendung der Spearman-Korrelation.

Hinsichtlich der Funktionsscores des EDSS erfolgte eine Ergänzung um den unsererseits gebildeten modifizierten sensorischen Score (MSS), in welchem ausschließlich Ergebnisse des Vibrationsempfindens an den Fußknöcheln der Patienten berücksichtigt wurden. Dabei erfolgte eine artifizielle Gruppierung und anschließende Bewertung des Vibrationsergebnisses der Patienten nach folgendem Schema: 8/8 Vibrationsempfinden = 0 Punkte, 5/8-7/8 = 1 Punkt, 1/8-4/8 = 2 Punkte, 0/8 gleich 3 Punkte. Bei unterschiedlichen Punktzahlen an beiden Fußknöcheln wurde der jeweilige Mittelwert gebildet.

Hinsichtlich der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) sowie der maximalen Auslenkungsbreite (Deflection Range) erfolgte die Berechnung der jeweiligen 95. Perzentile der einzelnen Messwerte für die gesunde Kontrollgruppe. Die entsprechenden Ergebnisse sollten als Grenzwert zur Klassifikation der Patienten mit MS in zwei Gruppen dienen (Gruppe von Patienten mit MS mit Messwerten oberhalb der 95. Perzentile der entsprechenden Messwerte der gesunden Kontrollgruppe vs. Gruppe von Patienten mit MS mit Messwerten unterhalb der 95. Perzentile der entsprechenden Messwerte der gesunden Kontrollgruppe). Der konsekutive Gruppenvergleich zwischen den klassifizierten Patienten mit MS hinsichtlich klinischer Beeinträchtigung (EDSS und seine FS, SMSW, T25FW, HCVA, MSWS-12) und allgemeinen Charakteristika (Alter, BMI) sowie Sturzhäufigkeit erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Für die Geschlechtsverteilung innerhalb beider Gruppen erfolgte der Vergleich mittels Pearson's-Chi-2-Test.

Die statistischen Analysen erfolgten mittels SPSS Version 21 (IBM, Armonk, NY, USA). Alle Tests erfolgten zweiseitig. Eine statistische Signifikanz wurde bei p-Werten $< 0,05$ angenommen. Auf eine Alpha-Fehler-Akkumulationskorrektur für multiples Testen wurde in dieser explorativen Studie verzichtet.

3. Ergebnisse

3.1 Test-Retest Reliabilität von mittlerer Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) und maximaler Auslenkungsbreite (Deflection Range) für den offenen Stand, geschlossenen Stand und Tandemstand

3.1.1 Test-Retest-Reliabilität der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) für den offenen Stand, geschlossenen Stand und Tandemstand

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die errechneten Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC), die Standardmessfehler (SEM) sowie die kleinsten echten Differenzen (SRD) der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) für die einzelnen Standbedingungen (offener Stand vs. geschlossener Stand vs. Tandemstand, offene Augen vs. geschlossene Augen) in der Gruppe der Patienten mit MS und gesunden Kontrollen.

Tabelle 2: Test-Retest-Reliabilität der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) in einer Subgruppe der Kohorte.

		Gesunde Kontrollen (n=36)				Patienten mit MS (n=18)			
		SEM	SRD	ICC	F-Sig	SEM	SRD	ICC	F-Sig
Offener Stand									
Offene Augen	Pitch	0,025	0,068	0,554	0,002	0,030	0,083	0,878	<0,001
	Roll	0,009	0,024	0,847	<0,001	0,020	0,056	0,909	<0,001
	3D	0,024	0,066	0,646	<0,001	0,027	0,075	0,941	<0,001
Geschlossene Augen	Pitch	0,029	0,080	0,754	<0,001	0,050	0,139	0,955	<0,001
	Roll	0,012	0,034	0,855	<0,001	0,069	0,191	0,904	<0,001
	3D	0,030	0,083	0,767	<0,001	0,085	0,235	0,938	<0,001
Romberg-Verhältnis	Pitch	0,451	1,249	0,538	0,003	0,875	2,427	0,349	0,137
	Roll	0,449	1,244	0,035	0,439	1,414	3,918	0,754	<0,001
	3D	0,371	1,029	0,564	0,001	0,661	1,833	0,657	0,003
Geschlossener Stand									
Offene Augen	Pitch	0,020	0,056	0,717	<0,001	0,025	0,070	0,946	<0,001
	Roll	0,025	0,069	0,711	<0,001	0,029	0,080	0,919	<0,001
	3D	0,024	0,065	0,800	<0,001	0,033	0,091	0,952	<0,001
Geschlossene Augen	Pitch	0,027	0,075	0,721	<0,001	0,054	0,150	0,973	<0,001
	Roll	0,378	1,048	0,718	<0,001	0,072	0,199	0,940	<0,001
	3D	0,040	0,110	0,761	<0,001	0,069	0,192	0,977	<0,001
Romberg-Verhältnis	Pitch	0,620	1,718	0,091	0,360	0,537	1,489	0,643	0,005
	Roll	0,460	1,276	0,481	0,010	0,311	0,863	0,871	<0,001
	3D	0,318	0,882	0,379	0,047	0,266	0,736	0,838	<0,001

Tandemstand

Offene Augen	Pitch	0,035	0,098	0,675	<0,001	0,082	0,228	0,818	<0,001
	Roll	0,045	0,124	0,646	<0,001	0,143	0,396	0,679	0,002
	3D	0,048	0,132	0,707	<0,001	0,158	0,439	0,764	<0,001
Geschlossene Augen	Pitch	0,186	0,515	0,562	0,002	0,265	0,734	0,878	<0,001
	Roll	0,326	0,905	0,551	0,002	0,493	1,368	0,812	<0,001
	3D	0,392	1,088	0,553	0,002	0,591	1,639	0,840	<0,001
Romberg-Verhältnis	Pitch	2,455	6,804	0,441	0,019	2,607	7,227	0,509	0,036
	Roll	1,627	4,510	0,555	0,002	2,126	5,893	0,452	0,064
	3D	1,715	4,755	0,541	0,003	1,967	5,453	0,468	0,055

Legende: MSV: mean sway velocity (deutsch: mittlere Winkelschwankungsgeschwindigkeit); MS: Multiple Sklerose; SEM: standard error of measurement (deutsch: Standardmessfehler); SRD: smallest real difference (deutsch: kleinste echte Differenz); ICC: intraclass correlation coefficient (deutsch: Intraklassenkorrelationskoeffizient). F-Sig: p-Wert des ICC-F-Tests.

Obwohl sich die Messvariabilität für den offenen und geschlossenen Stand zwischen den einzelnen Probanden der gesunden Kontrollen geringer als in der Gruppe der Patienten mit MS zeigte, imponierte in beiden Gruppen eine gute bis sehr gute Test-Retest-Reliabilität für die mittlere Winkelschwankungsgeschwindigkeit in anterior-posteriorer Richtung (MSV-Pitch), medio-lateraler Richtung (MSV-Roll) sowie in dreidimensionaler Richtung (MSV-3D), gemessen an den erhobenen Werten für die Intraklassenkorrelationskoeffizienten in der Gruppe der Patienten mit MS ($0,818 \leq \text{ICC} \leq 0,977$) und der Gruppe der gesunden Kontrollen ($0,551 \leq \text{ICC} \leq 0,855$). Dabei zeigten sich die Intraklassenkorrelationskoeffizienten in der Gruppe der Patienten mit MS höher als in der Gruppe der gesunden Kontrollen infolge der bereits genannten geringeren Varianz der erhobenen Messergebnisse zwischen den einzelnen Probanden der gesunden Kohorte. Auch zeigten sich in beiden Gruppen höhere Intraklassenkorrelationskoeffizienten für die Phase geschlossener Augen während des offenen und geschlossenen Standes sowie für den Tandemstand in der Gruppe der Patienten mit MS. Insgesamt imponierten die Intraklassenkorrelationskoeffizienten für den Tandemstand in beiden Gruppen geringer als für den offenen und geschlossenen Stand.

Den guten Intraklassenkorrelationskoeffizienten entsprechend ergaben sich ebenso reliable Werte für den Standardmessfehler und die kleinste echte Differenz als Grundlage der Berechnung eines 68 % Konfidenzintervalls (Standardmessfehler \pm Messwert) oder 95 % Konfidenzintervalls (kleinste echte Differenz \pm Messwert) des erfassten Messparameters.

3.1.2 Test-Retest-Reliabilität der maximalen Auslenkungsbreite (Deflection Range) für den offenen Stand, geschlossenen Stand und Tandemstand

Tabelle 3 zeigt die berechneten Intraklassenkorrelationskoeffizienten, Standardmessfehler sowie die kleinsten echten Differenzen der maximalen Auslenkungsbreite in anterior-posteriorer Richtung (Pitch-Deflection Range), medio-lateraler Richtung (Roll-Deflection Range) sowie in dreidimensionaler Richtung (3D-Deflection Range) für den offenen Stand, den geschlossenen Stand und Tandemstand auf. Auch wurden sowohl Phasen offener Augen als auch Phasen geschlossener Augen berücksichtigt.

Tabelle 3: Test-Retest Reliabilität der maximalen Auslenkungsbreite (Deflection Range) in einer Subgruppe der Kohorte.

		Gesunde Kontrollen (n=36)				Patienten mit MS (n=18)			
		SEM	SRD	ICC	F-Sig	SEM	SRD	ICC	F-Sig
Offener Stand									
Offene Augen	Pitch	0,210	0,582	0,197	0,214	0,321	0,890	0,615	0,008
	Roll	0,077	0,213	0,613	<0,001	0,106	0,294	0,889	<0,001
	3D	0,210	0,066	0,192	0,221	0,315	0,873	0,624	0,007
Geschlossene Augen	Pitch	0,223	0,618	0,579	0,001	0,504	1,397	0,886	<0,001
	Roll	0,066	0,183	0,773	<0,001	0,436	1,209	0,850	<0,001
	3D	0,224	0,621	0,575	0,001	0,459	1,272	0,867	<0,001
Romberg-Verhältnis	Pitch	0,646	1,791	0,250	0,152	0,867	2,403	0,433	0,075
	Roll	0,757	2,098	-0,260	0,772	2,064	5,721	0,675	0,002
	3D	0,646	1,791	0,247	0,154	0,904	2,506	0,355	0,132
Geschlossener Stand									
Offene Augen	Pitch	0,215	0,596	0,349	0,066	0,226	0,626	0,824	<0,001
	Roll	0,191	0,529	0,604	<0,001	0,186	0,516	0,922	<0,001
	3D	0,219	0,607	0,351	0,064	0,222	0,615	0,816	<0,001
Geschlossene Augen	Pitch	0,243	0,674	0,583	0,001	0,333	0,923	0,961	<0,001
	Roll	0,232	0,643	0,661	<0,001	0,299	0,829	0,955	<0,001
	3D	0,252	0,699	0,538	0,003	0,257	0,712	0,959	<0,001
Romberg-Verhältnis	Pitch	1,069	2,963	-0,232	0,745	0,424	1,175	0,674	0,002
	Roll	0,598	1,658	0,205	0,208	0,432	1,197	0,576	0,015
	3D	1,128	3,127	-0,221	0,736	0,516	1,430	0,318	0,164

Tandemstand									
Offene Augen	Pitch	0,364	1,009	0,506	0,006	0,550	1,525	0,709	0,001
	Roll	0,295	0,818	0,508	0,006	0,614	1,702	0,621	0,007
	3D	0,315	0,873	0,596	0,001	0,689	1,910	0,575	0,015
Geschlossene Augen	Pitch	1,275	3,534	0,287	0,113	1,427	3,955	0,789	<0,001
	Roll	1,692	4,690	0,478	0,010	3,182	8,820	0,739	<0,001
	3D	1,626	4,507	0,143	0,286	2,187	6,062	0,749	<0,001
Romberg-Verhältnis	Pitch	3,221	8,928	0,289	0,112	2,813	7,797	0,235	0,243
	Roll	2,345	6,500	0,297	0,104	3,485	9,660	0,475	0,052
	3D	3,432	9,513	0,321	0,084	3,350	9,286	0,384	0,109

Legende: MS: Multiple Sklerose; SEM: standard error of measurement (deutsch: Standardmessfehler); SRD: smallest real difference (deutsch: kleinste echte Differenz); ICC: intraclass correlation coefficient (deutsch: Intraklassenkorrelationskoeffizient); F-Sig: p-Wert des ICC-F-Tests.

Für die Gruppe der Patienten mit MS ließ sich, gemessenen an den Intraklassenkorrelationskoeffizienten, eine gute Reliabilität der gemessenen maximalen Auslenkungsbreite in anterior-posteriorer, medio-lateraler sowie dreidimensionaler Richtung nachweisen ($0,575 \leq \text{ICC} \leq 0,961$), wohingegen die errechneten Intraklassenkorrelationskoeffizienten der gesunden Kontrollen ein deutlich größeres Intervall umfassten ($0,143 \leq \text{ICC} \leq 0,773$), verglichen mit den erhobenen Werten für die mittlere Winkelschwankungsgeschwindigkeit (Tabelle 2). Ebenso wie für die mittlere Winkelschwankungsgeschwindigkeit zeigten sich die errechneten Intraklassenkorrelationskoeffizienten in beiden Gruppen höher für Phasen geschlossener Augen, ausgenommen den Tandemstand in der Gruppe der gesunden Kontrollen, für welchen umgekehrte Verhältnisse imponierten. Die Intraklassenkorrelationskoeffizienten des Tandemstandes in der Gruppe der Patienten mit MS imponierten insgesamt etwas erniedrigt im Vergleich mit den errechneten Werten des offenen und geschlossenen Standes. Diese Tendenz ließ sich allerdings für die gesunden Kontrollen nicht zeigen. Standardmessfehler und kleinste echte Differenz imponierten in der Gruppe der Patienten mit MS entsprechend den gemessenen Intraklassenkorrelationskoeffizienten im reliablen Bereich.

3.2 Korrelation der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) und maximalen Auslenkungsbreite (Deflection Range) mit krankheitsunabhängigen Einflussfaktoren in der Gruppe der gesunden Kontrollen

3.2.1 Korrelation der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) mit Alter, Geschlecht, Größe und BMI in der Gruppe der gesunden Kontrollen

Zur Untersuchung möglicher krankheitsunabhängiger Einflussfaktoren auf die erhobenen Messparameter der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit erfolgte eine entsprechende Korrelation der Messergebnisse der 59 gesunden Probanden mit Alter, Geschlecht, Größe und BMI. Dabei korrelierten ausschließlich für die Testbedingung offener Stand mit geschlossenen Augen die mittlere Winkelschwankungsgeschwindigkeit in anterior-posteriorer Richtung (MSV-Pitch, 1) sowie in dreidimensionaler Richtung (MSV-3D, 2) positiv mit Alter (1: $\rho = 0,274$, $p = 0,036$; 2: $\rho = 0,299$; $p = 0,022$) und BMI (1: $\rho = 0,569$, $p < 0,001$; 2: $\rho = 0,569$, $p < 0,001$) der gesunden Testprobanden. Für alle anderen Messparameter der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit und Standbedingungen zeigte sich eine solche Korrelation hingegen nicht ($p > 0,05$).

3.2.2 Korrelation der maximalen Auslenkungsbreite (Deflection Range) mit Alter, Geschlecht, Größe und BMI in der Gruppe der gesunden Kontrollen

Eine entsprechende Untersuchung der maximalen Auslenkungsbreite in anterior-posteriorer (Pitch-Deflection Range), medio-lateraler (Roll-Deflection Range) sowie in dreidimensionaler Richtung (3D-Deflection Range) erbrachte ebenfalls ausschließlich für die Testbedingung des offenen Standes bei geschlossenen Augen eine positive Korrelation der anterior-posterioren Auslenkungsbreite (1) sowie der dreidimensionalen Auslenkungsbreite (2) mit dem BMI (1: $\rho = 0,438$, $p = 0,001$; 2: $\rho = 0,440$, $p < 0,001$) der gesunden Kontrollen. Für die Auslenkungsbreite in medio-lateraler Richtung ließ sich ein derartiger positiver Zusammenhang beim offenen Stand mit geschlossenen Augen hingegen nicht nachweisen. Auch zeigten sich alle Messparameter für die übrigen Standbedingungen unabhängig von Alter, Geschlecht, Größe und BMI.

3.3. Vergleich der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) und maximalen Auslenkungsbreite (Deflection Range) zwischen Patienten mit MS und gesunden Kontrollen

3.3.1 Vergleich der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-Pitch, MSV-Roll, MSV-3D) zwischen Patienten mit MS und gesunden Kontrollen

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung der erhobenen Messergebnisse einschließlich Gruppenvergleich für MSV-3D, MSV-Pitch und MSV-Roll für die einzelnen Testbedingungen.

Tabelle 4: Vergleich der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-Werte, °/Sekunde) zwischen Patienten mit MS und gesunden Kontrollen.

			MSV (°/Sekunde)					
			Ges. Kontrollen n = 59		Patienten mit MS n = 90		T-Test	
			Mean	SD	Mean	SD	T	p-Wert
Offener Stand	Offene Augen	Pitch	0,109	0,045	0,150	0,107	-3,30	0,001
		Roll	0,049	0,028	0,069	0,066	-2,55	0,012
		3D	0,128	0,051	0,179	0,127	-3,36	0,001
	Geschlossene Augen	Pitch	0,165	0,068	0,310	0,234	-5,56	<0,001
		Roll	0,058	0,038	0,149	0,183	-4,57	<0,001
		3D	0,186	0,074	0,376	0,307	-5,64	<0,001
	Romberg-Verhältnis	Pitch	1,704	0,740	2,253	1,329	-3,23	0,002
		Roll	1,269	0,538	2,648	3,371	-3,81	<0,001
		3D	1,573	0,595	2,270	1,450	-4,00	<0,001
Geschlossener Stand	Offene Augen	Pitch	0,110	0,053	0,162	0,134	-3,26	0,001
		Roll	0,136	0,053	0,170	0,082	-3,07	0,003
		3D	0,192	0,072	0,262	0,155	-3,68	<0,001
	Geschlossene Augen	Pitch	0,170	0,055	0,335	0,227	-6,59	<0,001
		Roll	0,194	0,078	0,327	0,234	-4,97	<0,001
		3D	0,286	0,090	0,519	0,332	-6,32	<0,001
	Romberg-Verhältnis	Pitch	1,697	0,617	2,419	1,301	-4,54	<0,001
		Roll	1,534	0,642	2,004	1,207	-3,31	0,001
		3D	1,577	0,514	2,150	1,164	-4,10	<0,001
Tandemstand	Offene Augen	Pitch	0,113	0,073	0,209	0,274	-3,10	0,003
		Roll	0,203	0,073	0,297	0,250	-3,27	0,001
		3D	0,256	0,094	0,407	0,379	-3,53	0,001
	Geschlossene Augen	Pitch	0,355	0,326	0,734	0,832	-3,81	<0,001
		Roll	0,734	0,656	1,131	1,060	-2,78	0,006
		3D	0,877	0,761	1,484	1,461	-3,27	0,001
	Romberg-Verhältnis	Pitch	3,953	3,828	4,969	5,011	-1,32	0,191
		Roll	3,772	3,058	4,248	3,273	-0,88	0,379

3D 3,677 3,152 4,425 3,567 -1,02 0,311

Legende: MSV: mean sway velocity (deutsch: mittlere Winkelschwankungsgeschwindigkeit); MS: Multiple Sklerose; Ges. Kontrollen: Gesunde Kontrollen; SD: standard deviation (deutsch: Standardabweichung).

In den durchgeführten Messungen zeigten die Patienten mit MS eine höhere statische posturale Instabilität bezogen auf die erhobenen Messdaten für MSV-3D, MSV-Pitch und MSV-Roll verglichen mit den gesunden Kontrollen. Dabei zeigten sich höhere MSV-Werte für die Patienten mit MS, unabhängig von den Testbedingungen (offener Stand vs. geschlossener Stand vs. Tandemstand, geöffnete Augen vs. geschlossene Augen). Die gemessenen Differenzen für MSV-3D, MSV-Pitch und MSV-Roll zeigten sich dabei für alle Testbedingungen durchgehend statistisch signifikant ($p < 0,05$). Dabei zeigten sich die größten Differenzen für den geschlossenen Stand bei geschlossenen Augen (MSV-3D, MSV-Pitch und MSV-Roll jeweils mit $p < 0,001$).

3.3.2 Vergleich der maximalen Auslenkungsbreite (Pitch-, Roll-, 3D-Deflection Range) zwischen Patienten mit MS und gesunden Kontrollen

Tabelle 5 fasst die Messergebnisse der maximalen Auslenkungsbreite für die einzelnen Standbedingungen zusammen.

Tabelle 5: Vergleich der maximalen Auslenkungsbreite (Deflection Range, °) zwischen Patienten mit MS und gesunden Kontrollen.

			Deflection Range (°)					
			Ges. Kontrollen n = 59		Patienten mit MS n = 90		T-Test	
			Mean	SD	Mean	SD	T	p-Wert
Offener Stand	Offene Augen	Pitch	0,700	0,313	0,891	0,615	2,45	0,014
		Roll	0,234	0,126	0,350	0,272	3,52	0,001
		3D	0,701	0,316	0,889	0,621	2,44	0,016
	Geschlossene Augen	Pitch	0,857	0,369	1,478	1,201	4,59	<0,001
		Roll	0,270	0,155	0,680	0,980	3,90	<0,001
		3D	0,856	0,369	1,469	1,130	4,77	<0,001
	Romberg-Verhältnis	Pitch	1,470	0,874	1,935	1,395	2,28	0,024
		Roll	1,284	0,698	2,606	4,733	2,61	0,011
		3D	1,472	0,884	1,952	1,411	2,33	0,021
Geschlossener Stand	Offene Augen	Pitch	0,691	0,437	0,896	0,641	2,15	0,033

		Roll	0,751	0,305	0,882	0,453	1,95	0,053
		3D	0,661	0,353	0,901	0,644	2,93	0,004
	Geschlossene Augen	Pitch	0,897	0,427	1,645	1,087	5,87	<0,001
		Roll	0,974	0,410	1,500	1,126	4,05	<0,001
		3D	0,900	0,425	1,622	1,023	5,95	<0,001
	Romberg-Verhältnis	Pitch	1,559	0,950	2,179	1,318	3,34	0,001
		Roll	1,470	0,784	1,811	1,122	2,03	0,044
		3D	1,603	0,906	2,136	1,263	3,00	0,003
Tandemstand	Offene Augen	Pitch	0,713	0,670	1,095	1,169	2,48	0,014
		Roll	1,030	0,475	1,387	1,048	2,76	0,007
		3D	0,710	0,577	1,259	1,283	3,47	0,001
	Geschlossene Augen	Pitch	2,102	2,084	3,621	3,626	3,18	0,002
		Roll	3,610	3,757	5,792	5,897	2,71	0,008
		3D	2,404	2,872	4,035	4,065	2,82	0,005
	Romberg-Verhältnis	Pitch	4,436	5,311	4,671	4,474	0,29	0,774
		Roll	4,144	4,845	4,870	4,884	0,88	0,380
		3D	4,957	6,276	4,474	4,658	-0,503	0,616

Legende: MS: Multiple Sklerose; SD: Standard deviation (deutsch: Standardabweichung); Ges. Kontrollen: Gesunde Kontrollen.

In den durchgeführten Messungen zeigte die Gruppe der Patienten mit MS im Mittel höhere Auslenkungsbreiten sowohl in anterior-posteriorer (Pitch-Deflection Range) als auch in medio-lateraler (Roll-Deflection Range) sowie in dreidimensionaler Richtung (3D-Deflection Range), wobei sich die gemessenen Unterschiede der genannten Messparameter bis auf eine Ausnahme (Roll-Deflection Range, geschlossener Stand, geschlossene Augen, $p = 0,053$) durchgehend statistisch signifikant präsentierten ($p < 0,005$). Die größten Differenzen zeigten sich dabei ebenso wie für die mittlere Winkelschwangungsgeschwindigkeit für den geschlossenen Stand bei geschlossenen Augen ($p < 0,001$).

3.4 Vergleich der Richtungsanteiler der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) und maximalen Auslenkungsbreite (Deflection Range) für den offenen Stand, geschlossenen Stand und Tandemstand

3.4.1 Vergleich der Richtungsanteile der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) für den offenen Stand, geschlossenen Stand und Tandemstand

Für den offenen Stand zeigten sich signifikant höhere Werte für MSV-Pitch (Instabilität in anterior-posterior Richtung) als für MSV-Roll (Instabilität in medio-lateraler Richtung) sowohl für die Patienten mit MS als auch die gesunden Kontrollen ($p < 0,001$).

Für den geschlossenen Stand hingegen zeigten sich die gemessenen Werte für MSV-Pitch und MSV-Roll in der Gruppe der Patienten mit MS ohne statistisch signifikante Unterschiede ($p > 0,05$), wohingegen die gemessenen MSV-Roll-Werte in der Gruppe der gesunden Kontrollen signifikant höher ausfielen als die gemessenen MSV-Pitch-Werte ($p < 0,001$).

Für den Tandemstand zeigten sich in beiden Gruppen signifikant höherer MSV-Roll als MSV-Pitch-Werte ($p < 0,001$).

3.4.2 Vergleich der Richtungsanteile der maximalen Auslenkungsbreite (Deflection Range) für den offenen Stand, geschlossenen Stand und Tandemstand

Ebenso wie für die mittlere Winkelschwankungsgeschwindigkeit zeigten die Gruppe der Patienten mit MS und der gesunden Kontrollen statistisch signifikant höhere Pitch- als Roll-Werte bei der maximalen Auslenkungsbreite für den offenen Stand. Dies galt sowohl für den Standabschnitt offener Augen als auch für den Standabschnitt geschlossener Augen (jeweils $p < 0,001$).

Hingegen zeigten die maximale Auslenkungsbreite in anterior-posteriorer Richtung (Pitch-Deflection Range) und in medio-lateraler Richtung (Roll-Deflection Range) keine statistisch signifikante Differenz während des geschlossenen Standes in beiden Gruppen, unabhängig von der Augenphase (jeweils $p > 0,05$).

Für den Tandemstand zeigten sich in beiden Gruppen signifikant höhere Roll- als Pitch-Werte der maximalen Auslenkungsbreite in jeder der beiden Augenphasen (jeweils $p < 0,05$). Damit zeigten die mittlere Winkelschwankungsgeschwindigkeit sowie die maximale Auslenkungsbreite vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Richtungsanteile (Pitch-Werte vs. Roll-Werte) in beiden Gruppen für die unterschiedlichen Standbedingungen.

3.5 Romberg-Verhältnisse von mittlerer Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) und maximaler Auslenkungsbreite (Deflection Range) für alle Standbedingungen

3.5.1 Vergleich des Romberg-Verhältnisses der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) für den offenen Stand, geschlossenen Stand und Tandemstand zwischen Patienten mit MS und gesunden Kontrollen

Beide Gruppen (Patienten mit MS sowie gesunde Kontrollen) zeigten höhere MSV-Pitch-, MSV-Roll- und MSV-3D-Werte für alle drei Standbedingungen bei geschlossenen Augen im Vergleich zu geöffneten Augen (jeweils $p < 0,01$). Dies wird durch die errechneten Romberg-Verhältnisse größer eins für alle Standbedingungen in beiden Gruppen verdeutlicht. Beispielhaft ist dies für die MSV-3D-Werte beider Gruppen unter den unterschiedlichen Standbedingungen in Abbildung 3-5 aufgezeigt. Dabei zeigten sich die errechneten Romberg-Verhältnisse in der Gruppe der Patienten mit MS für den offenen und geschlossenen Stand jeweils signifikant größer ($p \leq 0,002$, Tabelle 4), was einen stärkeren Anteil visueller Kontrolle hinsichtlich der statischen posturalen Kontrollen in der Gruppe der Patienten mit MS vermuten lässt. Für den Tandemstand hingegen zeigte sich der Gruppenvergleich nicht signifikant unterschiedlich in Folge ebenso deutlich erhöhter Romberg-Verhältnisse für die gesunden Kontrollen ($p > 0,05$, Tabelle 4). Interessanterweise zeigten einzelne Probanden erniedrigte MSV-Werte bei geschlossenen Augen mit dem Ergebnis von Romberg-Verhältnissen kleiner als eins.

3.5.2 Vergleich des Romberg-Verhältnisses der maximalen Auslenkungsbreite (Deflection Range) für den offenen Stand, geschlossenen Stand und Tandemstand zwischen Patienten mit MS und gesunden Kontrollen

Sowohl die Gruppe der Patienten mit MS als auch die Gruppe der gesunden Kontrollen wiesen signifikant höhere Pitch-, Roll- sowie 3D-Werte hinsichtlich der gemessenen maximalen Auslenkungsbreite für die Phase geschlossener Augen verglichen mit der Phase geöffneter Augen mit resultierenden Romberg-Verhältnissen größer eins ($p \leq 0,002$ für Patienten mit MS; $p < 0,03$ für gesunde Kontrollen) auf. Wie für die mittlere Winkelschwankungsgeschwindigkeit zeigten sich die errechneten Romberg-Verhältnisse für die maximale Auslenkungsbreite in der Gruppe der Patienten mit MS signifikant größer als in der Gruppe der gesunden Kontrollen ($p < 0,05$, offener + geschlossener Stand, Tabelle 5). Hingegen zeigte sich der Vergleich der errechneten Romberg-Verhältnisse zwischen Patienten mit MS und gesunden Kontrollen für den Tandemstand statistisch nicht signifikant ($p \geq 0,05$, Tabelle 5).

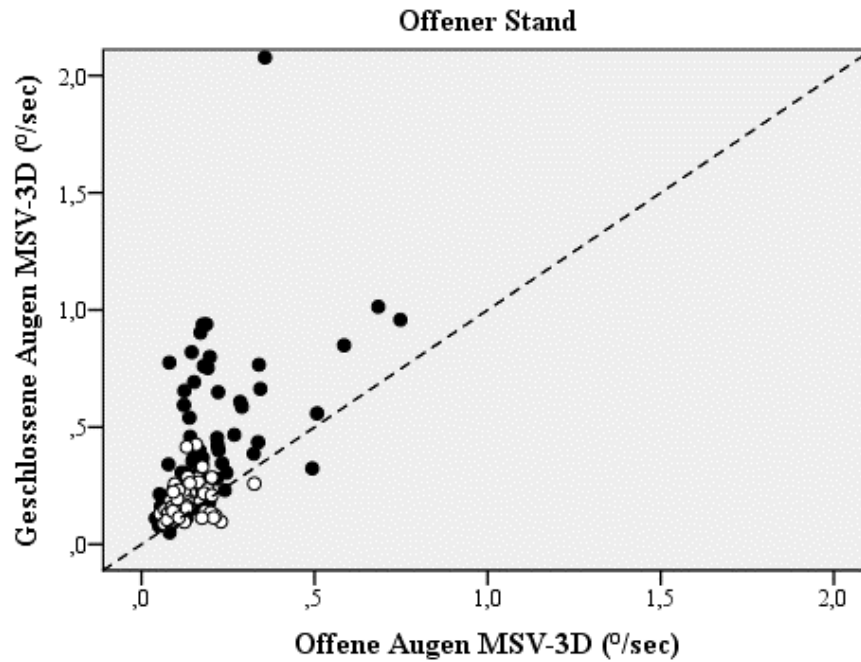


Abbildung 3: Romberg-Verhältnis der mittleren dreidimensionalen Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-3D) getrennt nach Gruppen, offener Stand.

Schwarze Punkte: Patienten mit MS; weiße Punkte: gesunde Kontrollen; gestrichelte Linie: Romberg-Verhältnis (RV) von 1; Punkte oberhalb/unterhalb gestrichelter Linie = $RV > / < 1$.

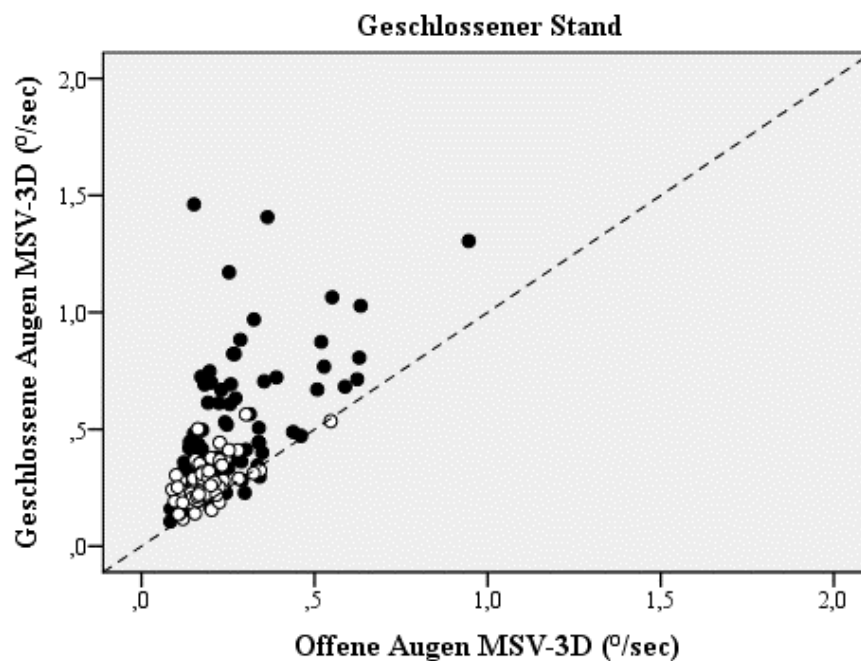


Abbildung 4: Romberg-Verhältnis der mittleren dreidimensionalen Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-3D) getrennt nach Gruppen, geschlossener Stand.

Schwarze Punkte: Patienten mit MS; weiße Punkt: gesunde Kontrollen; gestrichelte Linie: Romberg-Verhältnis (RV) von 1; Punkte oberhalb/unterhalb gestrichelter Linie = $RV > / < 1$.

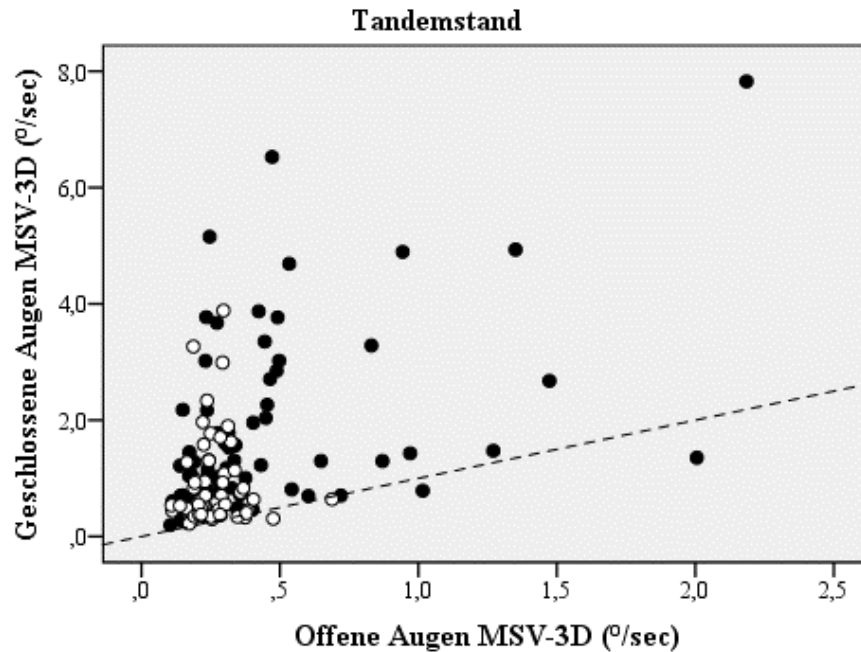


Abbildung 5: Romberg-Verhältnis der dreidimensionalen mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-3D) getrennt nach Gruppen, Tandemstand.

Schwarze Punkte: Patienten mit MS; weiße Punkte: gesunde Kontrollen; gestrichelte Linie: Romberg-Verhältnis (RV) von 1; Punkte oberhalb/unterhalb gestrichelter Linie = $RV > / < 1$.

3.6 Fokussierte Auswertung der Testbedingung des geschlossenen Standes

Aufgrund seiner guten Reliabilität (siehe Tabelle 2 + 3), fehlender demographischer Störfaktoren und seiner diskriminativen Eigenschaften zwischen Patienten mit MS und gesunden Kontrollen erfolgte eine fokussierte Subanalyse des geschlossenen Standes. Dazu erfolgte in einem ersten Schritt die Korrelation der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-Pitch, MSV-Roll, MSV-3D) sowie der maximalen Auslenkungsbreite (Pitch-, Roll-, 3D-Deflection Range) von Patienten mit MS mit klinischen Parametern

3.6.1 Korrelation der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit von Patienten mit MS (MSV-Pitch, MSV-Roll, MSV-3D) mit klinischen Messinstrumentarien (EDSS, HCVA, Timed 25-Foot-Walk Test, SMSW, MSWS-12) für den geschlossenen Stand

Die Tabellen 6-8 präsentieren die Ergebnisse der Korrelation der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit der Patienten mit MS mit klinischen Parametern derselben.

Tabelle 6: Korrelation der dreidimensionalen mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-3D, °/Sekunde) der Patienten mit MS mit klinischen Messinstrumentarien für den geschlossenen Stand.

	MSV-3D (°/Sekunde)					
	Offene Augen		Geschlossene Augen		Romberg-Verhältnis	
	Rho	p	Rho	p	Rho	p
EDSS	0,435	< 0,001	0,514	<0,001	0,121	0,260
FS Sehen	0,067	0,536	-0,039	0,719	-0,090	0,400
FS HST	0,188	0,978	0,102	0,342	-0,051	0,636
FS PB	0,211	0,047	0,232	0,029	-0,051	0,636
FS KH	0,499	<0,001	0,558	<0,001	0,087	0,418
FS SB	0,211	0,038	0,234	0,028	0,056	0,602
FS MSS ^a	0,121	0,259	0,288	0,006	0,258	0,015
FS Gehen	-0,302	0,004	-0,361	0,001	-0,085	0,426
HCVA	-0,229	0,034	-0,163	0,135	0,097	0,376
T25FW	0,308	0,003	0,406	<0,001	0,143	0,182
SMSW	-0,398	<0,001	-0,474	<0,001	-0,144	0,174
MSWS-12	0,411	<0,001	0,506	<0,001	0,165	0,123

Legende: MSV-3D: three-dimensional mean sway velocity (entspricht dreidimensionaler mittlerer Winkelschwankungsgeschwindigkeit); rho: Korrelationskoeffizient; p: p-Wert; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FS: Funktionssystem-Untergruppe des EDSS; HST: Hirnstamm; PB: Pyramidenbahn; KH: Kleinhirn; SB: Sensibilität; MSS: modifizierter sensorischer Score, HCVA: High Contrast Visual Acuity; T25FW: Timed 25-Foot-Walk Test; SMSW: mittels Kinect generierter kurzer Maximalgeschwindigkeitslauf, 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale.

p < 0,05 und die korrespondierenden rho sind fettgedruckt gekennzeichnet.

^a: siehe Methodenabschnitt für Details.

Tabelle 7: Korrelation der anterior-posterioren mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit von Patienten mit MS (MSV-Pitch, °/Sekunde) mit klinischen Messinstrumentarien für den geschlossenen Stand.

	MSV-Pitch (°/Sekunde)					
	Offene Augen		Geschlossene Augen		Romberg-Verhältnis	
	Rho	p	Rho	p	Rho	p
EDSS	0,344	0,001	0,523	<0,001	0,122	0,253
FS Sehen	0,064	0,554	-0,061	0,571	-0,106	0,322
FS HST	0,163	0,128	0,131	0,220	-0,009	0,932
FS PB	0,132	0,217	0,257	0,015	0,082	0,445

FS KH	0,409	<0,001	0,512	<0,001	0,061	0,568
FS SB	0,259	0,014	0,229	0,031	-0,087	0,418
FS MSS ^a	0,132	0,217	0,267	0,011	0,128	0,233
FS Gehen	-0,205	0,054	-0,330	0,002	-0,103	0,339
HCVA	-0,269	0,012	-0,115	0,291	0,173	0,112
T25FW	0,270	0,011	0,394	<0,001	0,105	0,330
SMSW	-0,311	0,003	-0,465	<0,001	-0,138	0,196
MSWS-12	0,287	0,007	0,459	<0,001	0,142	0,185

Legende: MSV: mean sway velocity; rho: Korrelationskoeffizient; p: p-Wert; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FS: Funktionssystem-Untergruppe des EDSS; HST: Hirnstamm; PB: Pyramidenbahn; KH: Kleinhirn; SB: Sensibilität; MSS: modifizierter sensorischer Score, HCVA: High Contrast Visual Acuity; T25FW: Timed 25-Foot-Walk Test; SMSW: mittels Kinect generierter kurzer Maximalgeschwindigkeitslauf, 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale.

p < 0,05 und die korrespondierenden rho sind fettgedruckt gekennzeichnet.

^a: siehe Methodenabschnitt für Details.

Tabelle 8: Korrelation der medio-lateralen mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit von Patienten mit MS (MSV-Roll, °/Sekunde) mit klinischen Messinstrumentarien für den geschlossenen Stand.

	MSV-Roll (°/Sekunde)					
	Offene Augen		Geschlossene Augen		Romberg-Verhältnis	
	Rho	p	Rho	p	Rho	p
EDSS	0,420	<0,001	0,455	<0,001	0,141	0,188
FS Sehen	0,048	0,653	0,017	0,872	-0,022	0,838
FS HST	0,206	0,053	0,069	0,520	-0,077	0,476
FS PB	0,234	0,027	0,194	0,069	-0,033	0,757
FS KH	0,480	<0,001	0,525	<0,001	0,130	0,226
FS SB	0,132	0,216	0,209	0,050	0,197	0,064
FS MSS ^a	0,068	0,529	0,292	0,006	0,324	0,002
FS Gehen	-0,309	0,003	-0,364	<0,001	-0,087	0,420
HCVA	-0,197	0,069	-0,216	0,046	-0,053	0,631
T25FW	0,293	0,006	0,386	<0,001	0,190	0,076
SMSW	-0,401	<0,001	-0,418	<0,001	-0,136	0,200
MSWS-12	0,424	<0,001	0,490	<0,001	0,169	0,114

Legende: MSV: mean sway velocity; rho: Korrelationskoeffizient; p: p-Wert; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FS: Funktionssystem-Untergruppe des EDSS; HST: Hirnstamm; PB: Pyramidenbahn; KH: Kleinhirn; SB: Sensibilität; MSS: modifizierter sensorischer Score, HCVA: High Contrast

Visual Acuity; T25FW: Timed 25-Foot-Walk Test; SMSW: mittels Kinect generierter kurzer Maximalgeschwindigkeitslauf, 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale.
 $p < 0,05$ und die korrespondierenden rho sind fettgedruckt gekennzeichnet.
^a: siehe Methodenabschnitt für Details.

Zusammengefasst waren höhere EDSS-Punktwerte im Allgemeinen ($0,344 \leq \rho \leq 0,523$; jeweils $p \leq 0,001$) sowie höhere Punktwerte seiner Funktionscores für das Pyramidenbahnsystem, das cerebelläre System, das sensible System, den modifizierten sensorischen Score sowie eine zunehmend eingeschränkte Gehstrecke im Speziellen als Maß höherer klinischer Beeinträchtigung mit höheren MSV-3D, MSV-Pitch und MSV-Roll Werten vergesellschaftet. Dabei zeigte sich die robusteste signifikante positive Korrelation der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit für das cerebelläre System, sowohl für die Phase offener ($0,409 \leq \rho \leq 0,499$, jeweils $p < 0,001$) als auch für die Phase geschlossener Augen ($0,512 \leq \rho \leq 0,558$, jeweils $p < 0,001$). Die Korrelationen der anderen genannten Funktionsscores (Pyramidenbahn, Sensibilität, modifizierter sensorischer Score, Gehstrecke) zeigten sich dabei vornehmlich für den Zustand geschlossener Augen signifikant (Pyramidenbahn: $0,232 \leq \rho \leq 0,257$, jeweils $p \leq 0,029$; Sensibilität: $0,209 \leq \rho \leq 0,234$, jeweils $p \leq 0,05$; MSS: $0,267 \leq \rho \leq 0,292$, jeweils $p \leq 0,011$; Gehstrecke: $-0,364 \leq \rho \leq -0,330$, jeweils $p \leq 0,002$). Die Zeit für den Timed 25-Foot Walk Test (offene Augen: $0,270 \leq \rho \leq 0,308$, jeweils $p \leq 0,011$; geschlossene Augen: $0,386 \leq \rho \leq 0,406$, jeweils $p < 0,001$), die maximal Gehgeschwindigkeit (offene Augen: $-0,401 \leq \rho \leq -0,311$, jeweils $p \leq 0,003$; geschlossene Augen: $-0,474 \leq \rho \leq -0,418$, jeweils $p < 0,001$), ermittelt aus dem SMSW-Test (siehe Methodik, Abschnitt 2.2), sowie die von Seiten der Patienten selbst berichtete und beurteilte Geheinschränkung, erfasst mittels MSWS-12 (offene Augen: $0,287 \leq \rho \leq 0,424$, jeweils $p \leq 0,007$; geschlossene Augen: $0,459 \leq \rho \leq 0,506$, jeweils $p < 0,001$), korrelierten ebenfalls in moderatem Maß mit den gemessenen MSV-3D-, MSV-Pitch- und MSV-Roll Werten mit jeweils höheren Korrelationskoeffizienten für die Phase geschlossener Augen. Gehgeschwindigkeit (ermittelt aus SMSW) und Gehstrecke korrelierten negativ mit der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit, wohingegen die anderen oben aufgeführten Korrelationen positiv waren. Vornehmlich für die Phase geöffneter Augen zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der gemessenen HCVA und der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit in dreidimensionaler sowie in anterior-posteriorer Richtung ($-0,269 \leq \rho \leq -0,229$, jeweils $p \leq 0,034$). Kein Zusammenhang hingegen ließ sich zwischen den erhobenen MSV-3D, MSV-Pitch und MSV-Roll Daten und den Funktionscores des EDSS für das visuelle System und den Hirnstamm nachweisen. Auch zeigte sich in Bezug auf die Romberg-Verhältnisse lediglich eine positive Korrelation für den MSS in dreidimensionaler und medio-lateraler Richtung ($\leq \rho \leq 0,258 \leq 0,324$, jeweils $p \leq 0,015$).

3.6.2 Korrelation der maximalen Auslenkungsbreite von Patienten mit MS (Pitch-Deflection Range, Roll-Deflection Range, 3D-Deflection Range) mit klinischen Messinstrumentarien (EDSS, HCVA, Timed 25-Foot-Walk Test, SMSW, MSWS-12) für den geschlossenen Stand

Die Tabellen 9-11 beinhalten die Zusammenfassung der Korrelationsanalyse der maximalen Auslenkungsbreite von Patienten mit MS in dreidimensionaler Richtung (3D-deflection Range), anterior-posteriorer Richtung (Pitch-Deflection Range) sowie in medio-lateraler Richtung (Roll-Deflection Range) mit klinischen Messinstrumentarien.

Tabelle 9: Korrelation der maximalen dreidimensionalen Auslenkungsbreite (3D-Deflection Range) von Patienten mit MS mit klinischen Messinstrumentarien für den geschlossenen Stand.

	Maximale dreidimensionale Auslenkungsbreite (3D-Deflection Range / °)					
	Offene Augen		Geschlossene Augen		Romberg-Verhältnis	
	Rho	p	Rho	p	Rho	p
EDSS	0,275	0,009	0,344	0,001	0,033	0,758
FS Sehen	0,057	0,593	0,022	0,841	0,024	0,820
FS HST	0,173	0,105	0,011	0,919	-0,100	0,353
FS PB	0,135	0,207	0,152	0,156	-0,012	0,911
FS KH	0,284	0,007	0,393	0,001	0,064	0,550
FS SB	0,221	0,038	0,129	0,227	-0,089	0,408
FS MSS ^a	0,165	0,123	0,206	0,052	-0,005	0,963
FS Gehen	-0,168	0,114	-0,262	0,013	-0,017	0,878
HCVA	-0,260	0,016	-0,247	0,022	0,054	0,622
T25FW	0,103	0,342	0,269	0,011	0,091	0,399
SMSW	-0,227	0,031	-0,366	<0,001	-0,092	0,386
MSWS-12	0,231	0,030	0,366	<0,001	0,081	0,450

Legende: rho: Korrelationskoeffizient; p: p-Wert; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FS: Funktionssystem-Untergruppe des EDSS; HST: Hirnstamm; PB: Pyramidenbahn; KH: Kleinhirn; SB: Sensibilität; MSS: modifizierter sensorischer Score, HCVA: High Contrast Visual Acuity; T25FW: Timed 25-Foot-Walk Test; SMSW: mittels Kinect generierter kurzer Maximalgeschwindigkeitslauf, 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale.

p < 0,05 und die korrespondierenden rho sind fettgedruckt gekennzeichnet.

^a: siehe Methodenabschnitt für Details.

Tabelle 10: Korrelation der maximalen anterior-posterioren Auslenkungsbreite von Patienten mit MS (Pitch-Deflection Range) mit klinischen Messinstrumentarien für den geschlossenen Stand.

	Maximale anterior-posteriore Auslenkungsbreite (Pitch-Deflection Range, °)					
	Offene Augen		Geschlossene Augen		Romberg-Verhältnis	
	Rho	p	Rho	p	Rho	p
EDSS	0,288	0,006	0,361	0,001	0,048	0,652
FS Sehen	0,055	0,607	0,016	0,879	0,017	0,876
FS HST	0,161	0,132	0,023	0,831	-0,067	0,532
FS PB	0,134	0,209	0,169	0,113	0,002	0,983
FS KH	0,294	0,005	0,409	<0,001	0,073	0,499
FS SB	0,203	0,057	0,156	0,143	-0,067	0,534
FS MSS ^a	0,120	0,262	0,237	0,025	0,063	0,557
FS Gehen	-0,171	0,109	-0,255	0,016	-0,020	0,852
HCVA	-0,263	0,015	-0,239	0,027	0,031	0,776
T25FW	0,118	0,273	0,285	0,007	0,100	0,356
SMSW	-0,236	0,025	-0,383	<0,001	-0,089	0,404
MSWS-12	0,261	0,013	0,371	<0,001	0,075	0,487

Legende: rho: Korrelationskoeffizient; p: p-Wert; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FS: Funktionssystem-Untergruppe des EDSS; HST: Hirnstamm; PB: Pyramidenbahn; KH: Kleinhirn; SB: Sensibilität; MSS: modifizierter sensorischer Score, HCVA: High Contrast Visual Acuity; T25FW: Timed 25-Foot-Walk Test; SMSW: mittels Kinect generierter kurzer Maximalgeschwindigkeitslauf, 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale.

p < 0,05 und die korrespondierenden rho sind fettgedruckt gekennzeichnet.

^a: siehe Methodenabschnitt für Details.

Tabelle 11: Korrelation der maximalen medio-lateralen Auslenkungsbreite (Roll-Deflection Range) von Patienten mit MS mit klinischen Messinstrumentarien für den geschlossenen Stand.

	Maximale medio-laterale Auslenkungsbreite (Roll-Deflection Range, °)					
	Offene Augen		Geschlossene Augen		Romberg-Verhältnis	
	Rho	p	Rho	p	Rho	p
EDSS	0,363	<0,001	0,456	<0,001	0,182	0,088
FS Sehen	-0,009	0,936	0,026	0,806	-0,013	0,900
FS HST	0,238	0,025	0,216	0,042	-0,041	0,703
FS PB	0,215	0,043	0,222	0,036	-0,005	0,963
FS KH	0,420	<0,001	0,540	<0,001	0,172	0,107

FS SB	0,051	0,634	0,270	0,010	0,261	0,014
FS MSS ^a	0,067	0,530	0,369	<0,001	0,339	0,001
FS Gehen	-0,247	0,020	-0,385	<0,001	-0,167	0,118
HCVA	-0,182	0,093	-0,188	0,083	0,017	0,875
T25FW	0,283	0,008	0,433	<0,001	0,240	0,024
SMSW	-0,397	<0,001	-0,435	<0,001	-0,142	0,183
MSWS-12	0,423	<0,001	0,503	<0,001	0,164	0,125

Legende: Rho: Korrelationskoeffizient; p: p-Wert; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FS: Funktionssystem-Untergruppe des EDSS; HST: Hirnstamm; PB: Pyramidenbahn; KH: Kleinhirn; SB: Sensibilität; MSS: modifizierter sensorischer Score, HCVA: High Contrast Visual Acuity; T25FW: Timed 25-Foot-Walk Test; SMSW: mittels Kinect generierter kurzer Maximalgeschwindigkeitslauf, 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale.

p < 0,05 und die korrespondierenden rho sind fettgedruckt gekennzeichnet.

^a: siehe Methodenabschnitt für Details.

Ebenso wie für die mittlere Winkelschwankungsgeschwindigkeit korrelierten höhere EDSS Punktwerte der Patienten mit MS mit einer Zunahme der maximalen Auslenkungsbreite in allen untersuchten Raumdimensionen ($0,275 \leq \rho \leq 0,456$, jeweils $p \leq 0,009$). In der Analyse der einzelnen Funktionssysteme des EDSS ergab sich die stärkste signifikante Korrelation der maximalen Auslenkungsbreite mit dem cerebellären Score, sowohl für die Phase offener Augen ($0,284 \leq \rho \leq 0,420$, jeweils $p \leq 0,007$) als auch für die Phase geschlossener Augen ($0,393 \leq \rho \leq 0,540$, jeweils $p \leq 0,001$), unabhängig von der untersuchten Auslenkungsrichtung. Vergleichbar mit der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit zeigten sich zudem signifikante Korrelationen der maximalen Auslenkungsbreite in medio-lateraler Richtung (Roll-Deflection Range), insbesondere für die Phase geschlossener Augen, mit dem Pyramidenbahnsystem ($\rho = 0,222$, $p = 0,036$), dem Hirnstamm ($\rho = 0,216$, $p = 0,042$), der Sensibilität ($\rho = 0,270$, $p = 0,010$), dem modifizierten sensorischen Score ($\rho = 0,369$, $p < 0,001$) sowie der Gehstrecke ($\rho = -0,385$, $p < 0,001$). Gleiches galt für die Untersuchung des Zusammenhangs des T25FW, des SMSW-Tests sowie des MSWS-12 mit der maximalen Auslenkungsbreite in den verschiedenen Raumrichtungen. Auch hier zeigte sich eine signifikante (für die Phase geschlossener Augen zunehmende) Korrelation, wonach eine verlängerte Zeitdauer des T25FW ($0,269 \leq \rho \leq 0,433$, jeweils $p \leq 0,011$), eine reduzierte Geschwindigkeit innerhalb des SMSW-Tests ($-0,435 \leq \rho \leq -0,366$, jeweils $p < 0,001$) sowie ein höherer Punktwert innerhalb des MSWS-12-Fragebogens ($0,366 \leq \rho \leq 0,503$, jeweils $p < 0,001$) mit höheren Werten für die maximale Auslenkungsbreite der Patienten mit MS einhergingen.

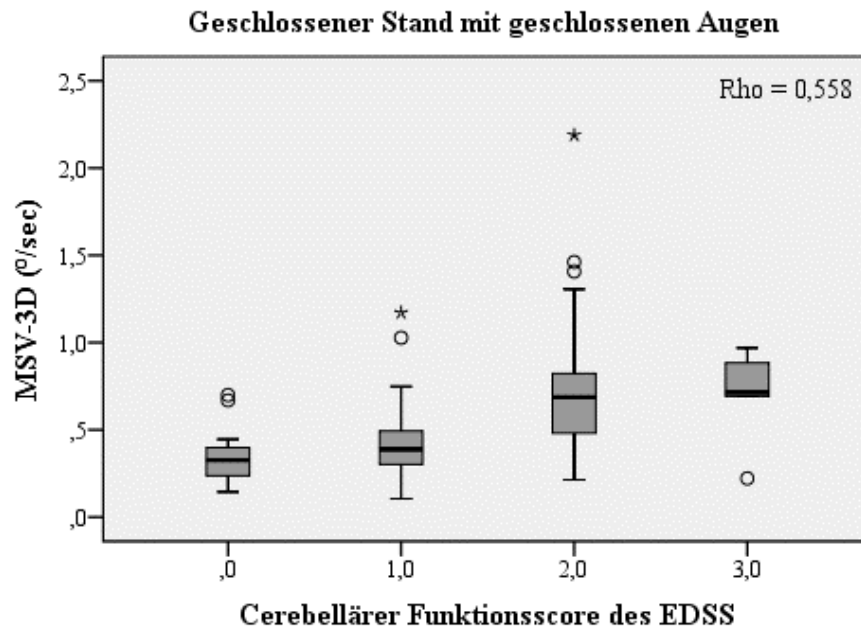


Abbildung 6: Korrelation der mittleren dreidimensionalen Winkelschwangungsgeschwindigkeit (MSV-3D) mit dem cerebellären Funktionsscore für die Gruppe der Patienten mit MS.

Die Boxplots zeigen eine zunehmende MSV-3D mit zunehmend beeinträchtigter cerebellärer Funktion ($\rho = 0,558$). Graue Boxen repräsentieren den Bereich zwischen 25. und 75. Perzentile, Balken den Bereich zwischen der 5. und der 95. Perzentile; die dicke schwarze Linie repräsentiert den Median; Kreise repräsentieren MSV-3D-Werte oberhalb der 95. Perzentile, Sterne MSV-3D-Werte oberhalb der 99. Perzentile.

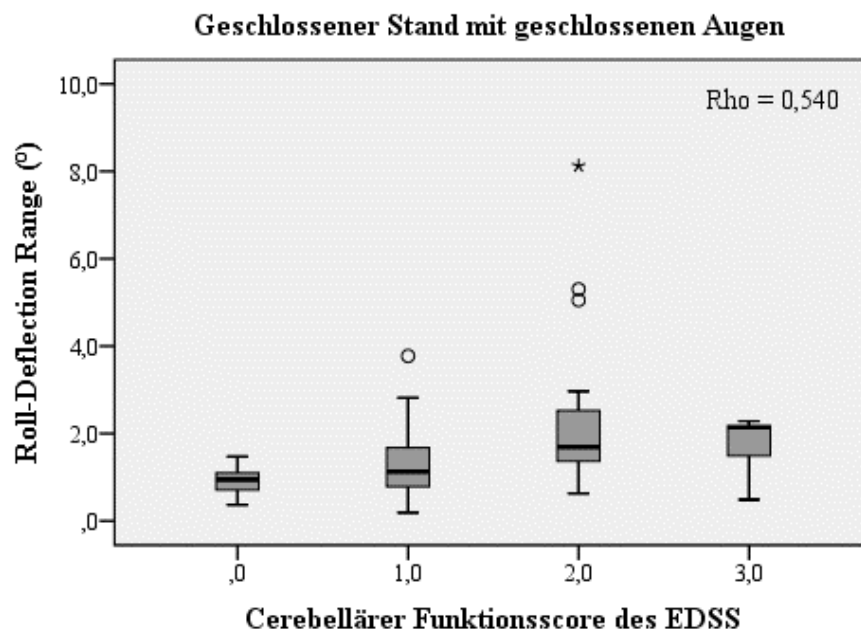


Abbildung 7: Korrelation der maximalen medio-lateralen Auslenkungsbreite (Roll-Deflection Range) mit dem cerebellären Funktionsscore für die Gruppe der Patienten mit MS.

Die Boxplots zeigen eine zunehmende Roll-Deflection Range mit zunehmend beeinträchtigter cerebellärer Funktion ($\rho = 0,540$). Für Rest der Erläuterung siehe Abbildung 6 (Beachte: hier Roll-Deflection Range-Werte, nicht MSV-3D-Werte dargestellt).

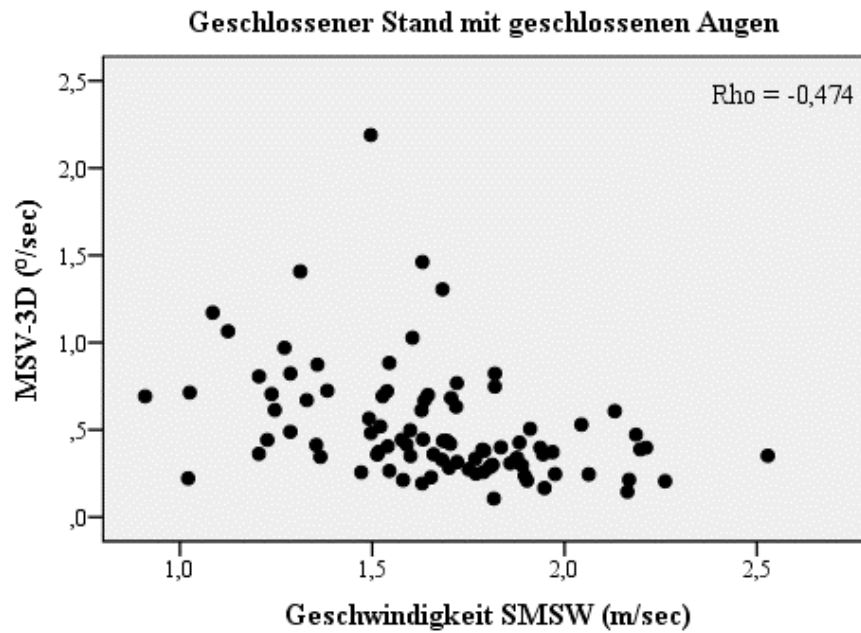


Abbildung 8: Korrelation der mittleren dreidimensionalen Winkelschwangungsgeschwindigkeit (MSV-3D) mit der gemessenen Geschwindigkeit während des SMSW für die Gruppe der Patienten mit MS.

Zunehmende MSV-3D-Werte gehen mit einer verringerten Geschwindigkeit im SMSW einher.

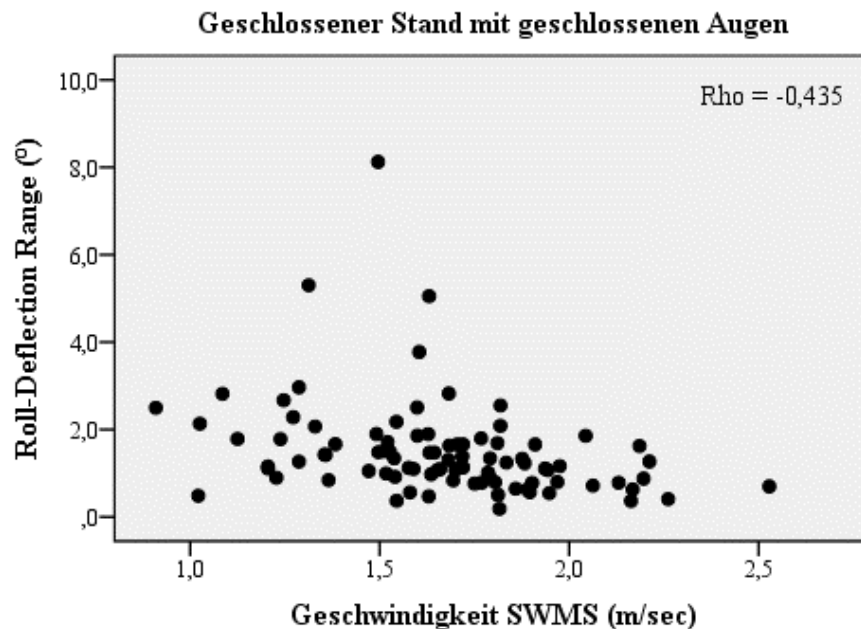


Abbildung 9: Korrelation der maximalen medio-lateralen Auslenkungsbreite (Roll-Deflection Range) mit der gemessenen Geschwindigkeit während des SMSW für die Gruppe der Patienten mit MS.

Zunehmende Roll-Deflection Range-Werte gehen mit einer verringerten Geschwindigkeit im SMSW einher.

Ferner zeigte sich eine moderate negative Korrelation der HCVA für die Phase geöffneter Augen mit der maximalen Auslenkungsamplitude in anterior-posteriorer sowie in dreidimensionaler Richtung ($-0,263 \leq \rho \leq -0,260$, jeweils $p \leq 0,016$). Die Korrelation der Romberg-Verhältnisse mit den entsprechenden klinischen Parametern zeigte sich hingegen bis auf einzelne Ausnahmen (signifikante Korrelation von MSS, Sensibilität und T25FW mit Roll-Deflection-Range, siehe Tabelle 11) nicht signifikant ($p > 0,05$).

3.6.3 Charakterisierung von Patienten mit MS mit abnormaler statischer posturaler Kontrolle, definiert durch gemessene Werte der mittleren dreidimensionalen Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-3D) und maximalen medio-lateralen Auslenkungsbreite (Roll-Deflection Range) oberhalb der 95. Perzentile der gesunden Kontrollen während des geschlossenen Standes mit geschlossenen Augen

Zuletzt erfolgte die Untersuchung des geschlossenen Standes bei geschlossenen Augen (höchste Reliabilität, fehlende demographische Störfaktoren, höchste diskriminative Eigenschaften zwischen Patienten mit MS und gesunden Kontrollen) hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit MS, welche Werte für die MSV-3D und die Roll-Deflection Range oberhalb der 95. Perzentile der gesunden Kontrollen zeigten. Messwerte oberhalb des genannten Grenzwertes (95. Perzentile der gesunden Kontrollen, MSV-3D: $0,501^\circ/\text{Sekunde}$; Roll-Deflection Range: $1,837^\circ$) sollten Patienten mit MS mit abnormaler statischer posturaler Kontrolle bezüglich unserer Testanordnung definieren. Anschließend erfolgte der Vergleich von Charakteristika von Patienten mit MS oberhalb und unterhalb des definierten Cut-off.

Die Tabellen 12 + 13 fassen die Ergebnisse dieser Untersuchung zusammen.

Tabelle 12: Klinische Charakteristika von Patienten mit MS mit pathologischer dreidimensionaler mittlerer Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-3D, $^\circ/\text{Sekunde}$) bei geschlossenem Stand mit geschlossenen Augen.

		Normale MSV-3D n=57	Pathologische MSV-3D n=33	MWU-Test p-Wert
Geschlecht	Männlich/Weiblich (%)	27/30 (47,4/52,6)	12/21 (36,4/63,6)	0,214 ¹
Alter (Jahre)	Mean \pm SD	41 \pm 10	47 \pm 10	0,012
BMI	Mean \pm SD	25,3 \pm 4,9	25,5 \pm 4,7	0,624
EDSS	Median (Min.-Max.)	2 (0-4,5)	3,5 (1,5-6)	<0,001
FS Sehen	Median (Min.-Max.)	1 (0-5)	1 (0-3)	0,630
FS HST	Median (Min.-Max.)	1 (0-3)	1 (0-2)	0,225

FS PB	Median (Min.-Max.)	1 (0-3)	2 (0-3)	0,014
FS KH	Median (Min.-Max.)	1 (0-3)	2 (0-3)	<0,001
FS SB	Median (Min.-Max.)	1 (0-3)	2 (0-3)	0,035
FS MSS	Median (Min.-Max.)	0,25 (0-2)	1 (0-3)	0,006
FS Gehen	Mean ± SD	4277 ± 1606	2838 ± 2279	0,001
HCVA	Mean ± SD	1,15 ± 0,12	1,15 ± 0,07	0,110
T25FW (s)	Mean ± SD	4,64 ± 1,0	5,37 ± 1,17	0,001
SMSW (m/s)	Mean ± SD	1,75 ± 0,28	1,50 ± 0,29	<0,001
MSWS-12	Mean ± SD	20,2 ± 9,7	31,7 ± 10,9	<0,001

Legende: MS: Multiple Sklerose; MSV-3D: three-dimensional mean sway velocity (deutsch: dreidimensionale mittlere Winkelschwankungsgeschwindigkeit); normale MSV-3D entspricht MSV-3D < 95.Perzentile der MSV-3D der gesunden Kontrollgruppe; pathologische MSV-3D entspricht MSV-3D > 95.Perzentile der MSV-3D der gesunden Kohorte; MWU-Test: Mann-Whitney-U-Test; BMI: Body-Mass-Index; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FS: jeweiliger Funktionsscore des EDSS; HST: Hirnstamm; PB: Pyramidenbahn; KH: Kleinhirn; SB: Sensibilität; MSS: modifiziertes sensorisches System; HCVA: High Contrast Visual Acuity; T25FW: Timed 25-Foot Walk Test in Sekunden (s); SMSW: mittels Kinect generierter kurzer Maximalgeschwindigkeitslauf in Metern pro Sekunde (m/s); SD: standard deviation (deutsch: Standardabweichung); Min.: Minimum; Max.: Maximum; p-Wert wurde mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt, Ausnahme: ¹ berechnet mittels Pearson's Chi²-Test.

Tabelle 13: Klinische Charakteristika von Patienten mit MS mit pathologischer medio-lateraler Auslenkungsbreite (Roll-Deflection Range, °) bei geschlossenem Stand mit geschlossenen Augen.

		Normale Roll-Deflection Range	Pathologische Roll-Deflection Range	MWU-Test
		n=70	n=20	p-Wert
Geschlecht	Männlich/Weiblich (%)	32/38 (45,71/54,29)	07/13 (35/65)	0,394 ¹
Alter (Jahre)	Mean ± SD	42 ± 10	48 ± 11	0,035
BMI	Mean ± SD	25,3 ± 4,8	25,6 ± 4,9	0,730
EDSS	Median (Min.-Max.)	2,5 (0-5,5)	3,5 (2-6)	0,001
FS Sehen	Median (Min.-Max.)	1 (0-5)	1 (0-3)	0,087
FS HST	Median (Min.-Max.)	1 (0-3)	1 (0-2)	0,081
FS PB	Median (Min.-Max.)	1 (0-3)	2 (0-3)	0,026
FS KH	Median (Min.-Max.)	1 (0-3)	2 (1-3)	<0,001
FS SB	Median (Min.-Max.)	1 (0-3)	2 (0-3)	0,004
FS MSS	Median (Min.-Max.)	0,5 (0-2)	1,5 (0-3)	<0,001
FS Gehen	Mean ± SD	4022 ± 1821	2568 ± 2293	0,004

HCVA	Mean ± SD	1,15 ± 0,11	1,14 ± 0,07	0,055
T25FW (s)	Mean ± SD	4,69 ± 0,98	5,65 ± 1,25	<0,001
SMSW (m/s)	Mean ± SD	1,71 ± 0,29	1,47 ± 0,29	0,002
MSWS-12	Mean ± SD	22,0 ± 10,6	32,2 ± 11,2	<0,001

Legende: MS: Multiple Sklerose; normale Roll-Deflection Range entspricht Roll-Deflection Range < 95.Perzentile der Roll-Deflection Range der gesunden Kontrollgruppe; pathologische Roll-Deflection Range entspricht Roll-Deflection Range > 95.Perzentile der Roll-Deflection Range der gesunden Kohorte; MWU-Test: Mann-Whitney-U-Test; BMI: Body-Mass-Index; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FS: jeweiliger Funktionsscore des EDSS; HST: Hirnstamm; PB: Pyramidenbahn; KH: Kleinhirn; SB: Sensibilität; MSS: Modifiziertes sensorisches System; HCVA: High Contrast Visual Acuity; T25FW: Timed 25-Foot Walk Test in Sekunden (s); SMSW: mittels Kinect generierter kurzer Maximalgeschwindigkeitslauf in Metern pro Sekunde (m/s); SD: standard deviation (deutsch: Standardabweichung); Min.: Minimum; Max.: Maximum; p-Wert wurde mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt, Ausnahme: ¹ berechnet mittels Pearson´s Chi²-Test.

33 Patienten (36,7 %) wiesen pathologische MSV-3D-Werte auf (entsprechend oben genannter Definition). Sie waren durchschnittlich sechs Jahre älter, wiesen einen 1,5 Punkte höheren Median für den EDSS ($p < 0,001$) sowie einen 1 Punkt höheren Median für den pyramidalen ($p = 0,014$), cerebellären ($p < 0,001$), sensiblen Funktionsscore ($p = 0,035$) sowie einen 0,75 Punkte höheren Median für den modifizierten sensorischen Score ($p < 0,006$) auf. Zudem hatten die entsprechenden Patienten mit MS eine signifikant geringere Gehstrecke ($p = 0,001$), benötigten durchschnittlich 0,73 Sekunden länger für die Ausführung des Timed 25-foot Walk Tests ($p = 0,001$), waren 0,25 Meter pro Sekunde langsamer im SMSW-Test ($p < 0,001$) und hatten eine 11,5 Punkte höheren Score hinsichtlich der selbst eingestuften Geheinschränkung (MSWS-12, $p < 0,001$).

20 Patienten (22,2 %) wiesen pathologische Roll-Deflection Range-Werte auf (entsprechend oben genannter Definition). Dabei waren die entsprechenden Patienten mit MS ebenfalls 6 Jahre älter, wiesen einen 1 Punkt höheren Median für den EDSS ($p = 0,001$) sowie für den pyramidalen ($p = 0,026$), cerebellären ($p < 0,001$) sowie den sensiblen Funktionsscore ($p = 0,004$) auf und zeigten einen 1 Punkt höheren Median hinsichtlich des modifizierten sensorischen Scores ($p < 0,001$). Zudem wiesen die Patienten mit MS mit pathologischer Roll-Deflection Range ebenfalls eine signifikant geringere Gehstrecke ($p = 0,004$) auf, benötigen durchschnittlich 0,96 Sekunden länger bei der Durchführung des Timed 25-foot Walk Tests ($p < 0,001$), zeigten eine um 0,24 Meter pro Sekunde geringere Geschwindigkeit während des SMSW ($p = 0,002$) sowie einen 10,2 Punkte höheren Score für den MSWS-12 ($p < 0,001$).

Damit zeigten sich die Ergebnisse der beiden herangezogenen Parameter (MSV-3D und Roll-Deflection Range) in der Charakterisierung der Patienten mit MS mit pathologischer statischer posturaler Kontrolle konsistent, unabhängig vom verwendeten Parameter. Dazu passend zeigten die mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeiten sowie die maximalen Auslenkungsbreiten in den verschiedenen untersuchten Raumrichtungen für beiden Kohorten (Patienten mit MS und gesunde Kontrollen) jeweils eine stark signifikante positive Korrelation ($p < 0,001$).

3.6.4 Anamnestische Sturzhäufigkeit von Patienten mit MS mit pathologischer mittlerer dreidimensionaler Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-3D) oder pathologischer maximaler medio-lateraler Auslenkungsbreite (Roll-Deflection Range) verglichen mit Patienten mit MS mit nicht-pathologischen Messergebnissen

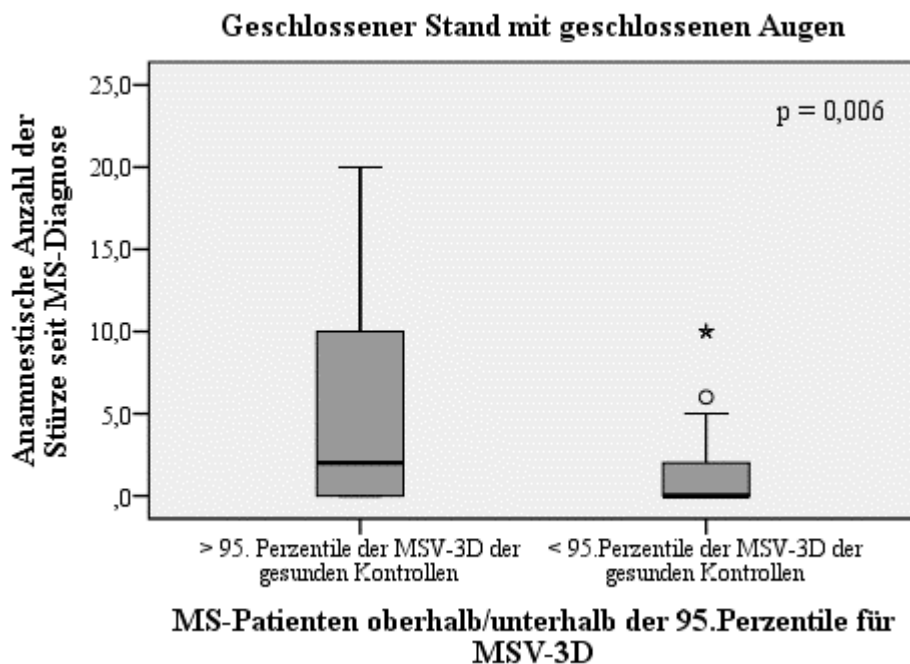


Abbildung 10: Vergleich der anamnestischen Sturzhäufigkeit seit Erstdiagnose MS zwischen Patienten mit pathologischer und nicht-pathologischer MSV-3D während des geschlossenen Standes mit geschlossenen Augen.

Die Boxplots zeigen statistisch signifikant häufigere Stürze seit der Erstdiagnose MS bei Patienten mit MS mit pathologischer MSV-3D ($p = 0,006$). Pathologische MSV-3D meint Werte oberhalb der 95. Perzentile der gesunden Kontrollen. Die grauen Boxen repräsentieren den Bereich zwischen der 25. und 75. Perzentile; die Balken repräsentieren den Bereich zwischen der 5. und 95. Perzentile; die dicke schwarze Linie repräsentiert den Median; Kreise repräsentieren MSV-3D-Werte oberhalb der 95. Perzentile, Sterne MSV-3D-Werte oberhalb der 99. Perzentile.

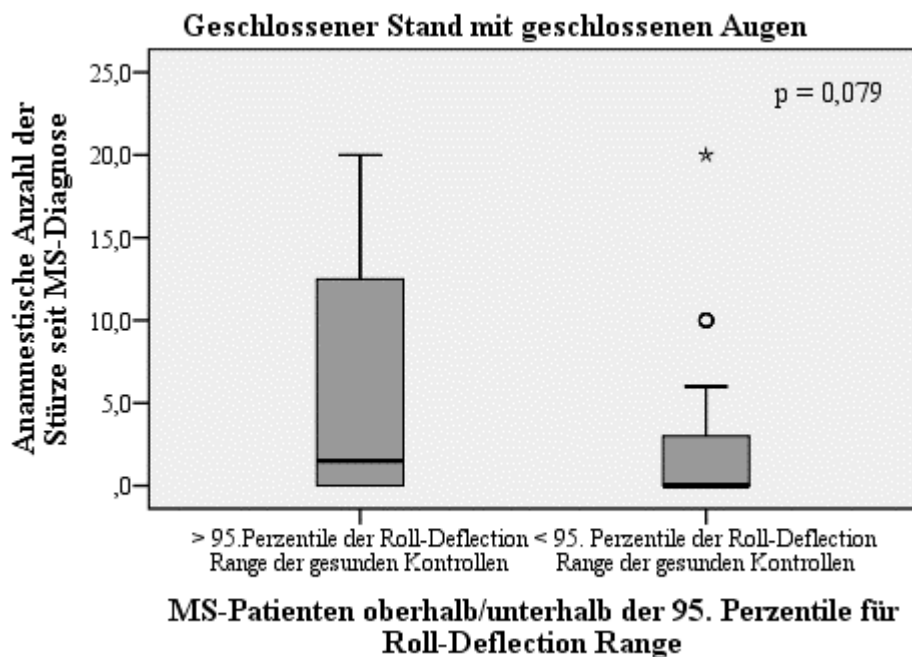


Abbildung 11: Vergleich der anamnestischen Sturzhäufigkeit seit Erstdiagnose MS zwischen Patienten mit pathologischer und nicht-pathologischer Roll-Deflection Range während des geschlossenen Standes mit geschlossenen Augen.

Die Boxplots zeigen häufigere Stürze seit der Erstdiagnose MS bei Patienten mit MS mit pathologischer Roll-Deflection Range, jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,079$). Pathologische Roll-Deflection Range meint Werte oberhalb der 95. Perzentile der gesunden Kontrollen. Die grauen Boxen repräsentieren den Bereich zwischen der 25. und 75. Perzentile; die Balken repräsentieren den Bereich zwischen der 5. und 95. Perzentile; die dicke schwarze Linie repräsentiert den Median; Kreise repräsentieren Roll-Deflection Range-Werte oberhalb der 95. Perzentile, Sterne Roll-Deflection Range-Werte oberhalb der 99. Perzentile.

Wie aus Abbildung 10 hervorgeht, zeigten Patienten mit MS mit pathologischer dreidimensionaler Winkelschwangungsgeschwindigkeit (MSV-3D) während des geschlossenen Standes mit geschlossenen Augen eine signifikant höhere Sturzhäufigkeit seit der Erstdiagnose MS als Patienten mit nicht-pathologischer MSV-3D ($p = 0,006$). Ebenso zeigten sich für Patienten mit pathologischer Roll-Deflection Range erhöhte Sturzzahlen seit Erstdiagnose, wie Abbildung 11 zeigt. Jedoch zeigte sich der Vergleich hier knapp oberhalb der Signifikanzgrenze ($p = 0,079$).

Zudem korrelierten MSV-3D (1) und Roll-Deflection Range (2) während des geschlossenen Standes mit geschlossenen Augen positiv mit der Anzahl der Stürze der Patienten seit der Erstdiagnose MS (1: $\rho = 0,309$, $p = 0,003$; 2: $\rho = 0,346$, $p = 0,001$).

Patienten mit (entsprechend unseren Kriterien) pathologischer MSV-3D wiesen zudem eine erhöhte Anzahl an Stürzen und Beinahe-Stürzen innerhalb eines Jahres nach der Messung in der

retrospektiv durchgeführten Befragung auf, wenngleich die Ergebnisse keine statistische Signifikanz nachweisen konnten. So zeigte die MSV-3D ein diskret oberhalb der Signifikanzgrenze liegendes Signifikanzniveau ($p = 0,062$). Für die Roll-Deflection Range hingegen ließ sich eine entsprechende Tendenz (erhöhte Anzahl an Stürzen und Beinahe-Stürzen innerhalb eines Jahres nach Messung bei Patienten mit MS mit pathologischer Roll-Deflection Range) nicht nachweisen ($p = 0,961$).

4. Diskussion

Mittels Gebrauch der Microsoft Kinect basierten statischen Posturographie-Messung sahen wir eine eingeschränkte posturale Kontrolle bei 22 % respektive 36 % der untersuchten Patienten mit MS (abhängig vom verwendeten Parameter), wobei jeweils die 95. Perzentile der mittleren dreidimensionalen Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-3D) bzw. der maximalen Auslenkungsbreite in medio-lateraler Richtung (Roll-Deflection Range) der gesunden Probanden als Cut-off-Wert genutzt wurde. Patienten, die entsprechend der oben genannten Definition eine pathologische dreidimensionale mittlere Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-3D) oder pathologische maximale Auslenkungsbreite in medio-lateraler Richtung (Roll-Deflection Range) aufwiesen, unterschieden sich von Patienten mit MS mit erfassten Messergebnissen innerhalb des vorgegebenen nicht pathologischen Bereiches in mehreren Aspekten. Wie zu erwarten war und wie bereits zuvor hinlänglich beschrieben, wiesen Patienten mit MS mit Einschränkungen der posturalen Kontrolle eine im Allgemeinen höhere klinische Beeinträchtigung gemäß der Kriterien des EDSS auf [241,242]. Sie zeichneten sich zudem durch eine signifikant geringere Gehdistanz sowie eine signifikant reduzierte Gehgeschwindigkeit in allen durchgeführten klinischen Messungen aus (innerhalb des EDSS erfasste Gehstrecke, Timed 25-foot Walk Test, SMSW-Test). Diese Ergebnisse decken sich mit einer longitudinalen Studie von Fritz et al., die zeigen konnten, dass die statische Posturographie einen Rückgang der Gehgeschwindigkeit vorherzusagen in der Lage ist [243], wengleich in dieser Studie ein anderer Messparameter (metrische Schwankungsamplitude) und eine andere Standbedingung (offener Stand mit geöffneten Augen) verwendet wurden. Viel wichtiger jedoch ist die Tatsache, dass sowohl der Vergleich unserer Patienten-Subkohorten mit pathologischer und nicht pathologischer statischer posturaler Kontrolle als auch die gezeigten klinischen Korrelationen der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit und der maximalen Auslenkungsbreite in allen Raumdimensionen (anterior-posterior, medio-lateral, dreidimensional) während des geschlossenen Standes den Zusammenhang zwischen einer pathologischen statischen posturalen Kontrolle und der täglichen Gehfähigkeit, gemessen mittels MSWS-12, nachweisen konnten. Dies impliziert die klinische Relevanz der statischen Posturographie und legt den Schluss nahe, dass eine derartige Testung, wenn leicht anzuwenden und einfach erhältlich, einen nützlichen Beitrag und Gewinn hinsichtlich des klinischen Assessments der Multiplen Sklerose darstellen kann. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass Prosperini et al. in ihrer Studie eine hohe diagnostische Genauigkeit der statischen Posturographie (75 %) hinsichtlich des Auftretens zukünftiger Stürze zeigen konnten, welche sogar der vielfach genutzten Berg Balance Scale überlegen war [191]. Obwohl der Vergleich der Ergebnisse der Studie von Prosperini et al. mit

den Ergebnissen unsere Studie nur limitiert möglich ist, da diese eine andere Form der Messtechnik der statischen Posturographie verwendeten (Druckplatten), ist der von Prosperini et al. verwendete Cut-off (> 2 Standardabweichungen der gesunden Kontrollen) vergleichbar mit der unsererseits verwendeten 95. Perzentile. Zudem erbrachten die von Prosperini et al. durchgeführten Untersuchungen pathologische Auffälligkeiten der posturalen Kontrolle in einem vergleichbaren Bereich (56 % der Patienten).

Der alltagsrelevante Nutzen der statischen Posturographie zeigte sich ebenso für unseren Testaufbau. So zeigten Patienten mit MS mit nach unseren Kriterien pathologischer MSV-3D während des geschlossenen Standes mit geschlossenen Augen eine statistisch signifikant höhere Anzahl von Stürzen (gemessen von der Erstdiagnose MS). Ebenso ließ sich dies, wenn auch knapp oberhalb der Signifikanzgrenze, für die Roll-Deflection Range nachweisen. Auch zeigten beide Messparameter eine signifikante positive Korrelation mit der seit Erstdiagnose aufgetretenen Anzahl von Stürzen. Des Weiteren imponierte die gemessenen MSV-3D als potentielles prädiktives Maß zukünftiger Stürze und Beinahe-Stürze bei Patienten mit MS in einem Zeitraum von 1 Jahr nach unserer Messung, wenngleich diese Korrelation das geforderte statistische Signifikanzniveau knapp verfehlte. Dennoch bestätigen diese Ergebnisse die bereits geschilderten Ergebnisse von Prosperini et al. sowie Kalron et al., die bereits in ihren Studien das Potential der statischen Posturographie hinsichtlich Sturzprädiktion herausgestellt hatten [190,191]. Für eine differenzierte Beurteilung des Potentials der Microsoft Kinect basierten statischen Posturographie in der Wahrscheinlichkeitsabschätzung zukünftiger Stürze werden weitere Untersuchungen angeschlossen werden müssen, insbesondere auch, um den Wert möglicher Cut-off -Werte zu validieren.

Der unsererseits durchgeführte Vergleich der einzelnen EDSS-Funktionsscores zwischen den gebildeten Subgruppen der Patienten mit MS (keine pathologische posturale Kontrolle vs. pathologische posturale Kontrolle gemäß Cut-Off-Werten für MSV-3D und Roll-Deflection Range) sowie die angewendeten Korrelationen der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV-Pitch, MSV-Roll, MSV-3D) und der maximalen Auslenkungsbreite (Pitch-, Roll-, 3D-Deflection Range) der gesamten MS-Kohorte mit den EDSS-Funktionsscores erfolgte mit dem Ziel, eine Aussage dahingehend treffen zu können, welches neuronale System unseren Ergebnissen zur Folge am stärksten in eine reduzierte statische posturale Kontrolle involviert zu sein scheint. Dabei zeigte sich die Affektion des cerebellären Funktionssystems des EDSS am stärksten mit pathologischen Werten der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (MSV) sowie der maximalen Auslenkungsbreite (Deflection Range) als Maß der posturalen Kontrolle assoziiert, gefolgt von einem

reduzierten sensiblen Empfinden, insbesondere einem reduzierten Vibrationsempfinden im Bereich der Fußknöchel, sowie einer Affektion des pyramidalen Systems. Während bis hierhin viele Studien einen Zusammenhang zwischen posturaler Kontrolle und dem EDSS-Score als Ganzes hatten zeigen können [244–246], erfolgte die Untersuchung des Zusammenhangs von Gleichgewichtsstörungen und den Funktionsscores des EDSS bis dato nur durch eine Studie mit 34 Patienten mit MS [247]. Obwohl in dieser Studie die Länge der Schwankungsstrecke (sway path length) in Höhe des cervikalen Wirbelsäulenabschnitts (statt auf Höhe des Körperschwerpunktes) als Maß posturaler Kontrolle herangezogen wurde, waren die Ergebnisse auffallend ähnlich zu unseren Ergebnissen. So zeigten sich die robustesten Korrelationen des Schwankens ($\rho \sim 0,5$) ebenfalls für die cerebelläre Funktionsgruppe des EDSS, sowohl für die Phase geöffneter als auch geschlossener Augen.

Die Romberg-Verhältnisse in der Gruppe der gesunden Kontrollen in unserer Studie zeigten sich innerhalb des zu erwartenden Ergebnisbereiches [239,248]. Sie zeigten sich generell erhöht in der Gruppe der Patienten mit MS. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Untersuchungen anderer MS-Kohorten [249]. Größere Romberg-Verhältnisse der MSV-3D sowie der Auslenkungsbreite in medio-lateraler Richtung (Roll-Deflection Range) waren mit höheren Einschränkungen hinsichtlich des Vibrationsempfindens (gemessen mittels MSS, siehe Methodenabschnitt) assoziiert. Dies wiederum impliziert einen stärkeren Einfluss visueller Kontrolle entsprechender Patienten mit MS für die Aufrechterhaltung statischer posturaler Kontrolle. Passend dazu waren Gleichgewichtsstörungen bei Patienten mit MS unter anderem auf reduzierte spinale Nervenleitgeschwindigkeiten und damit einhergehende verzögerte Latenzen posturaler Antworten zurückgeführt worden [250,251]. Die hoch signifikante Korrelation der erhobenen Messdaten (MSV-3D, Roll-Deflection Range) mit der cerebellären Funktionsgruppe des EDSS, unabhängig vom Zustand der Augen (offen vs. geschlossen), weist weiterhin darauf hin, dass die visuelle Kontrolle jedoch keinen ausreichenden Kompensationsmechanismus cerebellärer Funktionsstörungen als Ursache einer gestörten posturalen Kontrolle darstellt, was am besten auf eine gestörte vestibulocerebelläre Funktion zurückzuführen sein mag [98]. Diese Annahmen werden durch MRT-Untersuchungen gestützt, die zeigen konnten, dass das Ausmaß einer cervikalen spinalen Atrophie oder der Läsionslast im Bereich des Hirnstamms mit einer reduzierten posturalen Kontrolle für den Zustand geschlossener Augen assoziiert waren, wohingegen eine cerebelläre Atrophie oder Läsionen im Bereich der Pedunculi cerebellares mit einer eingeschränkten posturalen Kontrolle für den Zustand geöffneter Augen in Zusammenhang gebracht werden konnten [241]. Der Anteil cerebellärer

Funktionsstörungen an einer reduzierten posturalen Kontrolle erklärt zudem seine enge Verbindung zu einer reduzierten Gehgeschwindigkeit, da eine mit der Schwere der Ataxie zunehmende lineare Abnahme der Gehgeschwindigkeit bei Patienten mit neurodegenerativen cerebellären Störungen beobachtet werden konnte [252]. Hingegen konnte die Studie von Fritz et. al trotz des unbestrittenen Einflusses des Vibrationsempfindens auf Gleichgewichtsstörungen, keinen Einfluss desselbigen auf die Gehgeschwindigkeit nachweisen [243].

Interessanterweise zeigte sich für Hirnstammaffektionen kein nachweisbarer Zusammenhang mit der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit der Patienten mit MS, unabhängig von der untersuchten Raumrichtung. Entgegen der Annahme, dass eine zunehmende Hirnstammdysfunktion mit einer Zunahme der mittleren Winkelschwankungsgeschwindigkeit (als Indikator einer reduzierten posturalen Kontrolle) vergesellschaftet sei, ließ sich eine entsprechende positive Korrelation nicht nachweisen. Dies ist umso überraschender, als da anzunehmen ist, dass Hirnstammläsionen mit der Integration vestibulärer sensorischer Impulse für die posturale Kontrolle interferieren sollten. Dass Hirnstammläsionen trotz dieses Ergebnisses Anteil an der posturalen Kontrolle haben, legt das Ergebnis der maximalen Auslenkungsamplitude in medio-lateraler Richtung (Roll-Deflection Range) für den geschlossenen Stand nahe. So zeigte sich hier sowohl für den Zustand offener als auch geschlossener Augen eine signifikante positive Korrelation zwischen einer zunehmenden Hirnstammaffektion gemäß Kriterien des EDSS und einer Zunahme der maximalen Auslenkungsbreite der Patienten mit MS in medio-lateraler Richtung. Zudem zeigen einige Studien, dass Gleichgewichtsstörungen bei MS teilweise zentralen Läsionen der vestibulären Funktion anzulasten sind [253,254]. Als Maß einer solchen gestörten zentralen vestibulären Funktion dienen dabei z. B. die Messung der subjektiven visuellen Vertikalen [253] oder die Feststellung verzögerter Latenzen oder gar der Verlust vestibulospinaler Reflexantworten (VEMP) [254]. Die berichtete Prävalenz pathologischer VEMP für die untersuchten Patienten mit MS lag mit 40 % im Bereich des Anteils pathologischer dreidimensionaler Winkelschwankungsgeschwindigkeiten (MSV-3D) der von uns untersuchten Patienten mit MS (36,7 %). Wenngleich unsererseits kein Parameter zur spezifischen Messung der vestibulären Funktion erhoben wurde, ist es dennoch wahrscheinlich, dass Störungen vestibulärer Signalwege zu einer gestörten posturalen Kontrolle beitragen und sich z. B. in höheren Romberg-Verhältnissen widerspiegeln.

Alle Ergebnisse, die bis hierhin diskutiert wurden, basieren vornehmlich auf der Standbedingung des geschlossenen Standes mit geschlossenen Augen als Kriterium. Dennoch ist festzuhalten, dass sich signifikante Unterschiede für die gemessenen Parameter für alle Standbedingungen zwischen gesunden Kontrollen und Patienten mit MS zeigten (siehe Ergebnisse). So wiesen die Patienten

mit MS für alle Standbedingungen signifikant höhere Winkelschwankungsgeschwindigkeiten und Auslenkungsbreiten auf. Diese Ergebnisse präsentieren sich konsistent mit den Ergebnissen früherer Studien [246,255–257]. Ferner war im Allgemeinen für alle Standbedingungen eine Zunahme der Differenzen zwischen gesunden Kontrollen und Patienten mit MS für den Zustand geschlossener Augen zu beobachten, was einen gewissen Anteil visueller Kompensation an einer gestörten posturalen Kontrolle auch in der Gruppe der Patienten mit MS verdeutlicht, gleichzeitig aber deutlich macht, dass der Wegfall visueller Kontrollmechanismen die bestehenden Defizite einer vermeintlich regelhaften posturalen Kontrolle im Zustand geöffneter Augen zu demaskieren in der Lage ist. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Kanekar et al., die ebenfalls eine Zunahme von Schwankungsgeschwindigkeit und Auslenkungsbreite als Korrelat reduzierter posturaler Stabilität unter fehlender visueller Kontrolle bei Patienten mit MS zeigen konnten [258].

Für den Tandemstand zeigten sich die geringsten diskriminativen Eigenschaften zwischen Patienten mit MS und gesunden Kontrollen, was auf ein insgesamt stärkeres (z. B. bis zu 4°/Sekunde für MSV-3D) und mehr variables Schwanken der gesunden Kontrollen in ihrer Gesamtheit während des Tandemstandes zurückzuführen ist. Dies wiederum scheint der Tatsache geschuldet zu sein, dass der Tandemstand, insbesondere bei geschlossenen Augen, ebenso für gesunde ungeübte Personen eine stärkere Herausforderung an die posturale Kontrolle darstellt.

Da vorangegangene Untersuchungen gezeigt hatten, dass Testungen der statischen posturalen Kontrolle mit geschlossenen Augen Störungen derselben auch bei nur leicht betroffenen Patienten zu demaskieren in der Lage waren [245], erhielt die Analyse des Abschnitts geschlossener Augen den Vorrang vor der Phase geöffneter Augen. Die detaillierte Analyse des geschlossenen Standes war Konsequenz seiner zuvor gezeigten höchsten diskriminativen Eigenschaften, fehlender demographischer Störfaktoren sowie seiner guten Reliabilität.

Die Subgruppen-Analyse der Patienten mit MS für die Bedingung des geschlossenen Standes mit geschlossenen Augen entsprechend den Ergebnissen für die dreidimensionale mittlere Schwankungsgeschwindigkeit (MSV-3D) in Anlehnung an vorhergehende Untersuchungen der mittleren Schwankungsgeschwindigkeit des Druckmittelpunktes (CoP) früherer Studien [242,256,257] war Ergebnis der Überlegung, dass die Untersuchung der MSV-3D den Vorteil einer Richtungsunabhängigkeit bietet und somit den für alle Standbedingungen sensitivsten Parameter darstellen würde. Zudem hatten vorangegangene Studien bereits eine gute Reliabilität für die mittlere Schwankungsgeschwindigkeit gezeigt [257,259,260], wengleich in diesen Studien die Geschwindigkeit der Verschiebung des Druckmittelpunktes der Füße in Zentimetern oder Millimetern pro

Sekunde mittels Druckplatten gemessen worden war. Auch beschrieben Catteneo et al. den Parameter der mittleren Schwankungsgeschwindigkeit des Druckmittelpunktes als sensitivsten diskriminativen Parameter zwischen gesunden Kontrollen und Patienten mit MS [242]. Die maximale Auslenkungsbreite in medio-lateraler Richtung (Roll-Deflection Range) als zusätzlichen Parameter des Subgruppenvergleichs (pathologische vs. keine pathologische posturale Kontrolle) heranzuziehen, fußte auf den unsererseits erhobenen Analysen der jeweiligen Richtungsanteile für die einzelnen Standbedingungen, wonach für den geschlossenen Stand vornehmlich ein Schwanken in medio-lateraler Richtung zu beobachten und somit anzunehmen war, dass Störungen der posturalen Kontrolle für den geschlossenen Stand am ehesten mit einer Zunahme der medio-lateralen Auslenkungsbreite einhergehen würden.

Angesichts der Tatsache, dass in vorangegangenen Untersuchungen der posturalen Kontrolle von Patienten mit MS Schwankungsgeschwindigkeiten des CoP den am häufigsten untersuchten Parameter darstellten [259,261–263], scheint zukünftig die Verwendung der MSV-3D als Screening-Parameter eher zu bevorzugen zu sein als die Verwendung der Roll-Deflection Range, wengleich dieser Parameter für spezifische Standbedingungen ein sensitiver Marker zur Erfassung posturaler Störungen zu sein scheint. Zudem konnte die MSV-3D auch in unseren Untersuchungen ein potentiell Prädiktionspotential in der Sturzvorhersage von Patienten mit MS nachweisen, was insbesondere vor dem Hintergrund möglicher Sturzfolgen, eine außerordentlich alltags- und praxisrelevante Eigenschaft darstellt.

Die Beobachtung eines höheren Alters der Patienten mit MS mit pathologischer posturaler Kontrolle in der Subgruppen-Analyse ist eventuell auf den störenden Einfluss einer mit höherem Alter eher anzunehmenden längeren Krankheitsdauer zurückzuführen, da sich weder eine Korrelation des Alters mit der MSV-3D oder Auslenkungsbreite in medio-lateraler Richtung innerhalb der gesunden Kontrollen unserer Studie gezeigt hatten, noch ein etwaiger Zusammenhang in anderen großen Kohorten gesunder Probanden ähnlichen Alters berichtet wurde [191,244]. Nichtsdestoweniger sollten hinsichtlich der Untersuchung älterer Kohorten die zahlreichen Studien berücksichtigt werden, die Veränderungen der posturalen Kontrolle mit zunehmendem Alter berichten. Der Bias der Altersselektion solcher Untersuchungen älterer Kohorten erschwert jedoch die Implementation eines Alter-Richtwertes, oberhalb dessen entsprechende altersbedingte Veränderungen Eingang in die Beurteilung und Auswertung der Daten finden sollten. Die Posturographie-Untersuchung einer großen Kohorte mittels einzelner Akzelerometer [264] legt einen Cut-off oberhalb von 65 Jahren als möglichen Orientierungswert nahe, wengleich nicht unerwähnt

bleiben darf, dass strukturelle Veränderungen, z. B. des vestibulären Systems, bereits deutlich früher im Alter zwischen 40 und 50 Jahren zu beginnen scheinen [265].

4.1 Limitationen

Wie bereits in der Diskussion thematisiert, stellen altersbedingte Veränderungen der posturalen Kontrolle einen möglichen Bias-Faktor hinsichtlich der Beurteilung der posturalen Kontrolle dar, insbesondere dann, wenn es keinen wissenschaftlich validierten Konsens dahingehend gibt, ab welchem Alter und in welchem Ausmaß altersbedingte Veränderungen der statischen posturalen Kontrolle Eingang in die Beurteilung derselben finden sollten.

Ferner ist festzuhalten, dass sich die in dieser Arbeit verwendeten Cut-off-Werte (Werte oberhalb der 95. Perzentile gesunder Kontrollen) der gemessenen Parameter als Maß gestörter posturaler Kontrolle zwar an vorangegangenen Untersuchungen orientierten, jedoch letztlich eine willkürliche Festlegung darstellen und somit einer weiteren Validitätsprüfung in nachfolgenden Untersuchungen bedürfen.

Ähnliches gilt für die Beurteilung der Reliabilität der hier diskutierten Microsoft Kinect basierten statischen Posturographie, die zwar gute Ergebnisse zeigte, insbesondere für die Gruppe der Patienten mit MS, jedoch auf einer kleinen Subgruppenanalyse der gesamten Kohorte beruhte. Auch an dieser Stelle werden weitere Untersuchungen an größeren Kohorten folgen müssen, um die Reliabilität valide beurteilen zu können.

Auch zur Beurteilung des Potentials der Microsoft Kinect basierten statischen Posturographie hinsichtlich der Wahrscheinlichkeitsabschätzung zukünftiger Stürze bei Patienten mit MS sind weitere Untersuchungen notwendig, um mögliche Cut-off-Werte zu validieren. Die hier vorgestellten positiven Ergebnisse sind dabei lediglich als Hinweis auf einen möglichen prädiktiven Wert anzusehen und rechtfertigen weitere Untersuchungen.

Die Microsoft Kinect basierte statische Posturographie konnte nachweisen, Störungen der posturalen Kontrolle bei Patienten mit MS zu detektieren, jedoch vermag sie keine Aussage hinsichtlich der zugrunde liegenden Ursache der nachgewiesenen posturalen Störung zu treffen. An dieser Stelle könnte die Ergänzung weiterer Vektoren (z. B. für Kopf und Rumpf) dazu beitragen, nachgewiesene Veränderungen der posturalen Kontrolle einzelnen neuronalen Systemen zuzuordnen.

Zuletzt darf nicht unerwähnt bleiben, dass es sich bei der Microsoft Kinect basierten statischen Posturographie um eine von der Mitarbeit der Testperson abhängige Untersuchung handelt, deren Aussagekraft im Falle einer unzureichenden Mitarbeit der Testperson deutlich abfällt.

5. Zusammenfassung

Diese Dissertation untersuchte die Microsoft Kinect basierte statische Posturographie, welche sich als gut anwendbar in einer Kohorte von 90 Patienten mit MS mit minimalem bis hohem Behinderungsgrad (einem EDSS von 0 bis 6) präsentierte. Die Ergebnisse dieser Form der statischen Posturographie (hinsichtlich der erhobenen Schwankungsdaten während verschiedener Standübungen) stimmten mit denen anderer Posturographieinstrumente (Druckplatten, Akzelerometer) überein. Es existieren zahlreiche Reviews, welche nicht nur die Verschiedenheit der angewandten Untersuchungsmethoden oder Tests hinsichtlich der Posturographie, sondern ebenso der untersuchten Parameter aufzeigen.

Unsere Untersuchung fokussierte sich dabei auf Körperschwankungen von Patienten mit MS und gesunden Kontrollen bei verschiedenen Standübungen. Die Körperschwankungen wurden als Verschiebungen des Körperschwerpunktes (Massenmittelpunkt, CoM), repräsentiert durch Veränderungen eines von den Füßen zur Hüfte ausgerichteten Vektors (gemessen in Grad respektive Grad pro Sekunde), erfasst. Dies sollte den Vorteil einer theoretischen Unabhängigkeit der Untersuchung von der Körpergröße der untersuchten Probanden mit sich bringen, was sich durch die fehlende Korrelation der untersuchten Parameter mit der Größe der gesunden Probanden bestätigte. Auf die Frequenzanalyse innerhalb dieser Untersuchung wurde verzichtet. Dies war der Tatsache geschuldet, dass entsprechende Untersuchungen in anderen Studien eine geringe Reliabilität gezeigt hatten. Die Retest-Reliabilität zeigte sich für die untersuchten Parameter sowohl für den offenen als auch den geschlossenen Stand im annehmbaren Bereich, was die Patienten mit MS betraf. Die gesunden Kontrollen hingegen wiesen eine etwas niedrigere Retest-Reliabilität, gemessen an den errechneten Intraklassenkorrelationskoeffizienten, auf. Diese Tatsache war bereits von Mancini et al. festgestellt worden [266] und ist wahrscheinlich auf das im Vergleich zu den Patienten mit MS insgesamt verminderte Schwanken in der Gruppe der gesunden Kontrollen und die damit verbundene geringere Variabilität innerhalb der gesunden Kontroll-Gruppe zurückzuführen, da sich die Standardmessfehler (SEM) sogar geringer in der Gruppe der gesunden Probanden als in der Gruppe der Patienten mit MS zeigten. Nichtsdestotrotz sollten die Berechnungen des Standardmessfehlers (SEM) sowie der kleinsten echten Differenz (SRD) innerhalb dieser Studie mit Vorsicht genutzt werden, da diese auf einer eher kleinen Subgruppenanalyse der gesamten Kohorte beruhen. Weitere Untersuchungen der Reliabilität der Microsoft Kinect basierten statischen Posturographie, insbesondere im Vergleich zu etablierten Videoverfahren, sind notwendig und geplant, um eine differenzierte Aussage hinsichtlich der Validität dieses neuen Ansatzes der stati-

schen Posturographie tätigen zu können. Die Entscheidung, den Mittelpunkt zwischen beiden Füßen des jeweiligen Probanden zu mitteln, diene dazu, kleinere Veränderungen der Position der Füße der Probanden auszugleichen. Nichtsdestotrotz könnte an dieser Stelle argumentiert werden, dass mit diesem Ansatz wesentliche Abweichungen vom Standprotokoll, wie z. B. Ausfallschritte im Tandemstand undetektiert bleiben. Dies sollte in der Weiterentwicklung dieses Verfahrens berücksichtigt werden. Zudem sollten Vektoren für Kopf und Rumpf ergänzt werden, die helfen könnten, bestimmte spezifische Veränderungen der posturalen Kontrolle besser einzelnen neuronalen Systemen zuzuordnen.

Es konnte gezeigt werden, dass die im Rahmen der Microsoft Kinect basierten statischen Posturographie erhobenen Messparameter (MSV, Deflection Range) stark mit in der klinischen Praxis angewandten gängigen Messinstrumenten (T25FW, MSWS-12) der posturalen Kontrolle korrelierten.

Hinsichtlich möglicher zugrunde liegender neuroanatomischer Korrelate der posturalen Kontrolle zeigte sich der stärkste Zusammenhang einer gestörten posturalen Kontrolle mit einer beeinträchtigten cerebellären Funktion, was die exponierte Stellung des Kleinhirns in der Aufrechterhaltung von Gleichgewicht und räumlicher Orientierung unterstreicht, wie sie bereits hinlänglich in der Einleitung dieser Dissertation herausgestellt wurde. Wie bereits erwähnt sollten zukünftig weitere Vektoren ergänzt werden, um eine stärkere Differenzierung zwischen einzelnen der posturalen Störung zugrunde liegenden neuronalen Systemen zu ermöglichen.

Die Microsoft Kinect basierte statische Posturographie war imstande, Patienten mit MS mit gestörter posturaler Kontrolle zu detektieren. Vielmehr war es zudem möglich, mit der erhobenen MSV-3D einen Messparameter herauszustellen, der das Potential einer Sturzprädiktion in einem Zeitraum von 1 Jahr zu haben scheint. An dieser Stelle werden weitere Untersuchungen (z. B. prospektive Studien) notwendig sein, um dieses unsererseits postulierte Potential zu validieren. Auch sollten weitere Untersuchungen angeschlossen werden, um Cut-off-Werte mit hoher Sensitivität hinsichtlich Detektion und Diskrimination von Patienten mit MS mit pathologischer posturaler Kontrolle zu etablieren.

Die Microsoft Kinect basierte statische Posturographie-Messung verspricht Potential für eine breite Anwendung, insbesondere im Bereich des Screenings und gegebenenfalls für eine Prognoseeinschätzung hinsichtlich Sturzgefahr. Mögliche Cut-off-Werte wurden im Rahmen dieser Dissertation diskutiert. Die Echtzeit-Präsentation der Ergebnisse bietet zudem die Möglichkeit eines Gebrauchs dieses Verfahrens für ein umfangreicheres Monitoring hinsichtlich Krankheitsprogress und Therapieerfolg, insbesondere vor dem Hintergrund des Voranschreitens der Digitalisierung

und den gegenwärtigen Herausforderungen, die der demographische Wandel und die aktuell zu verzeichnenden Entwicklungen von Stadt und Land mit sich bringen. Nicht zu vernachlässigen ist dabei vor allem die Anwendbarkeit der hier vorgestellten statischen Posturographie bei schwerer betroffenen Patienten mit MS, die zwar eine schwere Gangstörung oder gar Gangunfähigkeit aufweisen und damit durch viele in der klinischen Praxis angewandte Messinstrumentarien der posturalen Kontrolle nicht mehr ausreichend differenziert beurteilt werden können, jedoch gleichzeitig eine noch ausreichende Standfähigkeit besitzen, um durch die Microsoft Kinect basierte statische Posturographie erfasst zu werden. Auf diese Weise bestünde die Möglichkeit, auch solchen Patienten mit stark reduzierter Mobilität ein regelmäßiges Monitoring ihrer posturalen Kontrolle zukommen zu lassen, insbesondere wenn man den eher geringen Kostenaufwand sowie das telemedizinische Potential der Microsoft Kinect basierten statischen Posturographie berücksichtigt. Selbst dann, wenn Patienten aufgrund ihrer eingeschränkten Mobilität regelmäßige Arztbesuche zur Krankheits- und Therapieevaluation nicht mehr möglich wären, könnte die Microsoft Kinect basierte statische Posturographie im Sinne eines telemedizinischen Verfahrens in gewissen Umfang diese Lücke schließen, da sie den Patienten entsprechende Monitoring-Untersuchungen von zu Hause ermöglichen könnte. Zuletzt verspricht die von Herstellerseite (Microsoft) vorangetriebene Weiterentwicklung hinsichtlich der Leistungsfähigkeit entsprechender Software gestützter Kamerasysteme (aktuelles Modell: Microsoft Azure Kinect DK als Nachfolger der Microsoft Kinect Modelle) Potential für die oben beschriebene Nutzungsmöglichkeit als Monitoringinstrument posturaler Kontrolle.

6. Literaturverzeichnis

1. Massion J. Postural Control Systems in Developmental Perspective. *Neurosci Biobehav Rev.* 1998 Mar 4;22(4):465–72.
2. Horak FB. Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls? *Age Ageing.* 2006 Sep 1;35(suppl_2):ii7–11.
3. Shumway-Cook A, Woollacott M. Attentional demands and postural control: the effect of sensory context. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000 Jan;55(1):M10-16.
4. Shumway-Cook A, Woollacott MH. *Motor Control: Translating Research Into Clinical Practice.* Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 632 p.
5. Winter DA, Patla AE, Frank JS. Assessment of balance control in humans. *Med Prog Technol.* 1990 May;16(1–2):31–51.
6. Lundy-Ekman L. *Neuroscience: Fundamentals for Rehabilitation.* W.B. Saunders; 2002. 564 p.
7. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of neural science.* New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 2000.
8. Raine S, Meadows L, Lynch-Ellerington M. *Bobath Concept: Theory and Clinical Practice in Neurological Rehabilitation.* Wiley; 2009. 1 p.
9. Horak FB, Macpherson JM. Postural Orientation and Equilibrium. In: *Comprehensive Physiology* [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 2010 [cited 2017 Sep 2]. Available from: <http://online-library.wiley.com/doi/10.1002/cphy.cp120107/abstract>
10. Sousa ASP, Silva A, Tavares JMRS. Biomechanical and neurophysiological mechanisms related to postural control and efficiency of movement: A review. *Somatosens Mot Res.* 2012 Dec 1;29(4):131–43.
11. Winter D. Human balance and posture control during standing and walking. *Gait Posture.* 1995 Dec 1;3(4):193–214.
12. Riach C. L., Hayes K. C. Maturation Of Postural Sway In Young Children. *Dev Med Child Neurol.* 2008 Nov 12;29(5):650–8.
13. Peterson ML, Christou E, Rosengren KS. Children achieve adult-like sensory integration during stance at 12-years-old. *Gait Posture.* 2006 Jun;23(4):455–63.
14. Loram ID, Lakie M. Direct measurement of human ankle stiffness during quiet standing: the intrinsic mechanical stiffness is insufficient for stability. *J Physiol.* 2002 Dec 15;545(Pt 3):1041–53.
15. Casadio M, Morasso PG, Sanguineti V. Direct measurement of ankle stiffness during quiet standing: implications for control modelling and clinical application. *Gait Posture.* 2005 Jun;21(4):410–24.
16. Richard HA, Kullmer G. Statik des Stützapparates. In: *Biomechanik* [Internet]. Springer Vieweg, Wiesbaden; 2013 [cited 2017 Aug 24]. p. 15–78. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-8348-8611-8_2
17. Hayes KC. Biomechanics of postural control. *Exerc Sport Sci Rev.* 1982;10:363–91.
18. Massion J. Movement, posture and equilibrium: Interaction and coordination. *Prog Neurobiol.* 1992 Jan 1;38(1):35–56.

19. Alexandrov AV, AA F, FB H, P C-K, S P. Feedback equilibrium control during human standing. *Biol Cybern.* 2005 Nov;93(5):309–22.
20. W T. Neuronale Mechanismen der posturalen Kontrolle und der Einfluss von Gleichgewichtstraining. *J Für Neurol Neurochir Psychiatr.* 2013 Jun 11;14(2):55–63.
21. Buchanan JJ, Horak FB. Emergence of Postural Patterns as a Function of Vision and Translation Frequency. *J Neurophysiol.* 1999 May 1;81(5):2325–39.
22. Fitzpatrick R, McCloskey DI. Proprioceptive, visual and vestibular thresholds for the perception of sway during standing in humans. *J Physiol.* 1994 Jul 1;478(Pt 1):173–86.
23. Holden M, Ventura J, Lackner JR. Stabilization of posture by precision contact of the index finger. *J Vestib Res Equilib Orientat.* 1994 Aug;4(4):285–301.
24. Nashner LM, Shupert CL, Horak FB, Black FO. Organization of posture controls: an analysis of sensory and mechanical constraints. *Prog Brain Res.* 1989;80:411–8; discussion 395-397.
25. Gurfinkel V. S., Levik Yu. S., Kazennikov O. V., Selionov V. A. Locomotor-like movements evoked by leg muscle vibration in humans. *Eur J Neurosci.* 2001 Dec 25;10(5):1608–12.
26. Dietz V, Zijlstra W, Assaiante C, Trippel M, Berger W. Balance control in Parkinson's disease. *Gait Posture.* 1993 Jun 1;1(2):77–84.
27. Horak Fay B., Macpherson Jane M. Postural Orientation and Equilibrium. *Compr Physiol* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2018 Apr 10]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cphy.cp120107>
28. Horak, F. B., & Macpherson, J. M. (1996). Postural Orientation and Equilibrium. In L. B. Rowell, & J. T. Sheperd (Eds.), *Handbook of Physiology, Section 12. Exercise Regulation and Integration of Multiple Systems* (pp. 255-292). New York Oxford University Press. - References - Scientific Research Publishing [Internet]. [cited 2018 Apr 10]. Available from: [http://www.scirp.org/\(S\(czeh2tfqyw2orz553k1w0r45\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1327067](http://www.scirp.org/(S(czeh2tfqyw2orz553k1w0r45))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1327067)
29. Schieppati M, Giordano A, Nardone A. Variability in a dynamic postural task attests ample flexibility in balance control mechanisms. *Exp Brain Res.* 2002 May 1;144(2):200–10.
30. Dontsova ZS, Shkvirskaia LA. [Characteristics of presynaptic inhibition of monosynaptic spinal cord reflexes after removal of the anterior lobe of the cerebellum]. *Neirofiziologija Neurophysiol.* 1980;12(4):429–31.
31. Filloux FM. Neuropathophysiology of Movement Disorders in Cerebral Palsy. *J Child Neurol.* 1996 Nov 1;11(1_suppl):S5–12.
32. Meunier S, Pierrot-Deseilligny E. Cortical control of presynaptic inhibition of Ia afferents in humans. *Exp Brain Res.* 1998 Apr;119(4):415–26.
33. Edin BB. Quantitative analysis of static strain sensitivity in human mechanoreceptors from hairy skin. *J Neurophysiol.* 1992 May 1;67(5):1105–13.
34. Dietz V, Horstmann G, Berger W. Involvement of different receptors in the regulation of human posture. *Neurosci Lett.* 1988 Nov 22;94(1):82–7.
35. Horak FB, Nashner LM, Diener HC. Postural strategies associated with somatosensory and vestibular loss. *Exp Brain Res.* 1990;82(1):167–77.

36. Inglis JT, Horak FB, Shupert CL, Jones-Rycewicz C. The importance of somatosensory information in triggering and scaling automatic postural responses in humans. *Exp Brain Res.* 1994;101(1):159–64.
37. Nardone A, Giordano A, Corrà T, Schieppati M. Responses of leg muscles in humans displaced while standing. Effects of types of perturbation and of postural set. *Brain J Neurol.* 1990 Feb;113 (Pt 1):65–84.
38. Horak F, Moore S. The effect of prior leaning on human postural responses. *Gait Posture.* 1993 Dec 1;1(4):203–10.
39. Allum JH. Organization of stabilizing reflex responses in tibialis anterior muscles following ankle flexion perturbations of standing man. *Brain Res.* 1983 Apr 4;264(2):297–301.
40. Diener HC, Bootz F, Dichgans J, Bruzek W. Variability of postural “reflexes” in humans. *Exp Brain Res.* 1983;52(3):423–8.
41. Gollhofer A, Horstmann GA, Berger W, Dietz V. Compensation of translational and rotational perturbations in human posture: Stabilization of the centre of gravity. *Neurosci Lett.* 1989 Oct 23;105(1):73–8.
42. Nashner LM. Adapting reflexes controlling the human posture. *Exp Brain Res.* 1976 Aug 27;26(1):59–72.
43. Nashner LM. Vestibular postural control model. *Kybernetik.* 1972 Feb;10(2):106–10.
44. Fitzpatrick R, Burke D, Gandevia SC. Task-dependent reflex responses and movement illusions evoked by galvanic vestibular stimulation in standing humans. *J Physiol.* 1994 Jul 15;478(Pt 2):363–72.
45. Magnusson M, Enbom H, Johansson R, Wiklund J. Significance of pressor input from the human feet in lateral postural control. The effect of hypothermia on galvanically induced body-sway. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1990 Dec;110(5–6):321–7.
46. Nashner LM, Wolfson P. Influence of head position and proprioceptive cues on short latency postural reflexes evoked by galvanic stimulation of the human labyrinth. *Brain Res.* 1974 Feb 22;67(2):255–68.
47. Inglis JT, Shupert CL, Hlavacka F, Horak FB. Effect of galvanic vestibular stimulation on human postural responses during support surface translations. *J Neurophysiol.* 1995 Feb;73(2):896–901.
48. Smetanin BN, Popov KE, Gurfinkel’ VS, Shlykov VI. [Effect of real and illusory movements on the human vestibulomotor reaction]. *Neirofiziologija Neurophysiol.* 1988;20(2):250–5.
49. Allum JH, Pfaltz CR. Visual and vestibular contributions to pitch sway stabilization in the ankle muscles of normals and patients with bilateral peripheral vestibular deficits. *Exp Brain Res.* 1985;58(1):82–94.
50. Allum JH, Honegger F, Schicks H. Vestibular and proprioceptive modulation of postural synergies in normal subjects. *J Vestib Res Equilib Orientat.* 1993;3(1):59–85.
51. Diener HC, Dichgans J. On the role of vestibular, visual and somatosensory information for dynamic postural control in humans. *Prog Brain Res.* 1988;76:253–62.
52. Pozzo T, Berthoz A, Lefort L, Vitte E. Head stabilization during various locomotor tasks in humans. II. Patients with bilateral peripheral vestibular deficits. *Exp Brain Res.* 1991;85(1):208–17.

53. Takahashi M, Hoshikawa H, Tsujita N, Akiyama I. Effect of labyrinthine dysfunction upon head oscillation and gaze during stepping and running. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1988 Dec;106(5-6):348-53.
54. Macpherson JM, Inglis JT. Stance and balance following bilateral labyrinthectomy. *Prog Brain Res*. 1993;97:219-28.
55. Horak FB, Shupert CL, Dietz V, Horstmann G. Vestibular and somatosensory contributions to responses to head and body displacements in stance. *Exp Brain Res*. 1994 Jul 1;100(1):93-106.
56. Bair W-N, Kiemel T, Jeka JJ, Clark JE. Development of multisensory reweighting for posture control in children. *Exp Brain Res*. 2007 Dec 1;183(4):435-46.
57. Barela JA, Jeka JJ, Clark JE. Postural control in children. *Exp Brain Res*. 2003 Jun 1;150(4):434-42.
58. Cuisinier R, Olivier I, Vaugoyeau M, Nougier V, Assaiante C. Reweighting of Sensory Inputs to Control Quiet Standing in Children from 7 to 11 and in Adults. *PLoS ONE [Internet]*. 2011 May 9 [cited 2018 Apr 12];6(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3090421/>
59. Oie KS, Kiemel T, Jeka JJ. Human multisensory fusion of vision and touch: detecting non-linearity with small changes in the sensory environment. *Neurosci Lett*. 2001 Nov 27;315(3):113-6.
60. Oie KS, Kiemel T, Jeka JJ. Multisensory fusion: simultaneous re-weighting of vision and touch for the control of human posture. *Cogn Brain Res*. 2002 Jun 1;14(1):164-76.
61. Ashmead DH, McCarty ME. Postural sway of human infants while standing in light and dark. *Child Dev*. 1991 Dec;62(6):1276-87.
62. Diener HC, Dichgans J, Bacher M, Gompf B. Quantification of postural sway in normals and patients with cerebellar diseases. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1984 Feb;57(2):134-42.
63. Rougier P. The influence of having the eyelids open or closed on undisturbed postural control. *Neurosci Res*. 2003 Sep 1;47(1):73-83.
64. van Parys JA, Njiokiktjien CJ. Romberg's sign expressed in a quotient. *Agressol Rev Int Physio-Biol Pharmacol Appl Aux Eff Agression*. 1976;17 SPECNO:95-9.
65. Khasnis A, Gokula RM. Romberg's test. *J Postgrad Med*. 2003 Jun;49(2):169-72.
66. Lanska DJ, Goetz CG. Romberg's sign: development, adoption, and adaptation in the 19th century. *Neurology*. 2000 Oct 24;55(8):1201-6.
67. Njiokiktjien CJ, Van Parys JA. Romberg's sign expressed in a quotient. II. Pathology. *Agressol Rev Int Physio-Biol Pharmacol Appl Aux Eff Agression*. 1976;17(Spec D):19-23.
68. Paulus WM, Straube A, Brandt T. Visual stabilization of posture. Physiological stimulus characteristics and clinical aspects. *Brain J Neurol*. 1984 Dec;107 (Pt 4):1143-63.
69. Leibowitz HW, Johnson CA, Isabelle E. Peripheral motion detection and refractive error. *Science*. 1972 Sep 29;177(4055):1207-8.
70. Lishman JR, Lee DN. The autonomy of visual kinaesthesia. *Perception*. 1973;2(3):287-94.

71. Stoffregen TA. Flow structure versus retinal location in the optical control of stance. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 1985 Oct;11(5):554–65.
72. Stoffregen TA. The role of optical velocity in the control of stance. *Percept Psychophys.* 1986 May;39(5):355–60.
73. Nashner L, Berthoz A. Visual contribution to rapid motor responses during postural control. *Brain Res.* 1978 Jul 14;150(2):403–7.
74. Vidal PP, Berthoz A, Millanvoye M. Difference between eye closure and visual stabilization in the control of posture in man. *Aviat Space Environ Med.* 1982 Feb;53(2):166–70.
75. Wicke RW, Oman CM. Visual and graviceptive influences on lower leg EMG activity in humans during brief falls. *Exp Brain Res.* 1982;46(3):324–30.
76. Lacour M, Xerri C. Compensation of postural reactions to free-fall in the vestibular neurectomized monkey. Role of the visual motions cues. *Exp Brain Res.* 1980;40(1):103–10.
77. Andersen GJ, Braunstein ML. Induced self-motion in central vision. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 1985 Apr;11(2):122–32.
78. Andersen GJ. Perception of self-motion: psychophysical and computational approaches. *Psychol Bull.* 1986 Jan;99(1):52–65.
79. Nougier V, Bard C, Fleury M, Teasdale N. Contribution of central and peripheral vision to the regulation of stance: developmental aspects. *J Exp Child Psychol.* 1998 Mar;68(3):202–15.
80. Stoffregen TA, Schmuckler MA, Gibson EJ. Use of central and peripheral optical flow in stance and locomotion in young walkers. *Perception.* 1987;16(1):113–9.
81. Barela AMF, Barela JA, Rinaldi NM, de Toledo DR. Influence of imposed optic flow characteristics and intention on postural responses. *Motor Control.* 2009 Apr;13(2):119–29.
82. Freitas Júnior PB, Barela JA. Postural control as a function of self- and object-motion perception. *Neurosci Lett.* 2004 Oct 7;369(1):64–8.
83. van Asten WN, Gielen CC, van der Gon JJ. Postural movements induced by rotations of visual scenes. *J Opt Soc Am A.* 1988 Oct;5(10):1781–9.
84. Drew T. Visuomotor coordination in locomotion. *Curr Opin Neurobiol.* 1991 Dec;1(4):652–7.
85. Boyle R, Goldberg JM, Highstein SM. Inputs from regularly and irregularly discharging vestibular nerve afferents to secondary neurons in squirrel monkey vestibular nuclei. III. Correlation with vestibulospinal and vestibuloocular output pathways. *J Neurophysiol.* 1992 Aug;68(2):471–84.
86. Mauritz KH, Dietz V. Characteristics of postural instability induced by ischemic blocking of leg afferents. *Exp Brain Res.* 1980;38(1):117–9.
87. Gollhofer A, Rapp W. Recovery of stretch reflex responses following mechanical stimulation. *Eur J Appl Physiol.* 1993;66(5):415–20.
88. Taube W, Leukel C, Gollhofer A. Influence of enhanced visual feedback on postural control and spinal reflex modulation during stance. *Exp Brain Res.* 2008 Jul;188(3):353–61.
89. Llewellyn M, Yang JF, Prochazka A. Human H-reflexes are smaller in difficult beam walking than in normal treadmill walking. *Exp Brain Res.* 1990;83(1):22–8.

90. Hoffman MA, Koceja DM. The effects of vision and task complexity on Hoffmann reflex gain. *Brain Res.* 1995 Nov 27;700(1-2):303-7.
91. Katz R, Meunier S, Pierrot-Deseilligny E. Changes in presynaptic inhibition of Ia fibres in man while standing. *Brain J Neurol.* 1988 Apr;111 (Pt 2):417-37.
92. Barbeau H, Rossignol S. Recovery of locomotion after chronic spinalization in the adult cat. *Brain Res.* 1987 May 26;412(1):84-95.
93. Lovely RG, Gregor RJ, Roy RR, Edgerton VR. Effects of training on the recovery of full-weight-bearing stepping in the adult spinal cat. *Exp Neurol.* 1986 May;92(2):421-35.
94. Mori S. Contribution of postural muscle tone to full expression of posture and locomotor movements: multi-faceted analyses of its setting brainstem-spinal cord mechanisms in the cat. *Jpn J Physiol.* 1989;39(6):785-809.
95. Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion.* Elsevier, Urban & Fischer; 2012. 420 p.
96. Dietrichs E. Clinical manifestation of focal cerebellar disease as related to the organization of neural pathways. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2008;188:6-11.
97. Dichgans J, Diener HC, Mauritz KH. What distinguishes the different kinds of postural ataxia in patients with cerebellar diseases. *Adv Otorhinolaryngol.* 1983;30:285-7.
98. Diener HC, Dichgans J. Pathophysiology of cerebellar ataxia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 1992;7(2):95-109.
99. Bastian AJ. Learning to predict the future: the cerebellum adapts feedforward movement control. *Curr Opin Neurobiol.* 2006 Dec;16(6):645-9.
100. Ramnani N. The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. *Nat Rev Neurosci.* 2006 Jul;7(7):511-22.
101. Horak FB, Diener HC. Cerebellar control of postural scaling and central set in stance. *J Neurophysiol.* 1994 Aug;72(2):479-93.
102. Morton SM, Bastian AJ. Mechanisms of cerebellar gait ataxia. *Cerebellum Lond Engl.* 2007;6(1):79-86.
103. Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2004 Aug;19(8):871-84.
104. Bloem BR, Valkenburg VV, Slabbekoorn M, van Dijk JG. The multiple tasks test. Strategies in Parkinson's disease. *Exp Brain Res.* 2001 Apr;137(3-4):478-86.
105. Klockgether T, Borutta M, Rapp H, Spieker S, Dichgans J. A defect of kinesthesia in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 1995 Jul;10(4):460-5.
106. Zia S, Cody F, O'Boyle D. Joint position sense is impaired by Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2000 Feb;47(2):218-28.
107. Jacobs JV, Horak FB. Cortical control of postural responses. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2007;114(10):1339-48.

108. Rogers MW, Kukulka CG, Soderberg GL. Postural adjustments preceding rapid arm movements in parkinsonian subjects. *Neurosci Lett*. 1987 Mar 31;75(2):246–51.
109. Traub MM, Rothwell JC, Marsden CD. Anticipatory postural reflexes in Parkinson's disease and other akinetic-rigid syndromes and in cerebellar ataxia. *Brain J Neurol*. 1980 Jun;103(2):393–412.
110. Sherrington CS. Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. *J Physiol*. 1910 Apr 26;40(1–2):28–121.
111. Taube W, Gruber M, Gollhofer A. Spinal and supraspinal adaptations associated with balance training and their functional relevance. *Acta Physiol Oxf Engl*. 2008 Jun;193(2):101–16.
112. Ouchi Y, Okada H, Yoshikawa E, Nobezawa S, Futatsubashi M. Brain activation during maintenance of standing postures in humans. *Brain J Neurol*. 1999 Feb;122 (Pt 2):329–38.
113. Nielsen JB. How we walk: central control of muscle activity during human walking. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry*. 2003 Jun;9(3):195–204.
114. Taube W, Schubert M, Gruber M, Beck S, Faist M, Gollhofer A. Direct corticospinal pathways contribute to neuromuscular control of perturbed stance. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2006 Aug;101(2):420–9.
115. Petersen N, Christensen LO, Morita H, Sinkjaer T, Nielsen J. Evidence that a transcortical pathway contributes to stretch reflexes in the tibialis anterior muscle in man. *J Physiol*. 1998 Oct 1;512 (Pt 1):267–76.
116. Drew T. Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. I. Cells related to the forelimbs. *J Neurophysiol*. 1993 Jul;70(1):179–99.
117. Hay L, Redon C. Feedforward versus feedback control in children and adults subjected to a postural disturbance. *Exp Brain Res*. 1999 Mar 1;125(2):153–62.
118. Bouisset S, Zattara M. A sequence of postural movements precedes voluntary movement. *Neurosci Lett*. 1981 Mar 25;22(3):263–70.
119. Oddsson L, Thorstensson A. Fast voluntary trunk flexion movements in standing: motor patterns. *Acta Physiol Scand*. 1987 Jan;129(1):93–106.
120. Crenna P, Frigo C, Massion J, Pedotti A. Forward and backward axial synergies in man. *Exp Brain Res*. 1987;65(3):538–48.
121. Cordo PJ, Nashner LM. Properties of postural adjustments associated with rapid arm movements. *J Neurophysiol*. 1982 Feb;47(2):287–302.
122. Nardone A, Schieppati M. Postural adjustments associated with voluntary contraction of leg muscles in standing man. *Exp Brain Res*. 1988;69(3):469–80.
123. Marsden CD, Merton PA, Morton HB. Anticipatory postural responses in the human subject [proceedings]. *J Physiol*. 1978 Feb;275:47P–48P.
124. Belen'kii VY, Gurfinkel V, Pal'tsev YeI. Elements of control of voluntary movements. *Biophysics*. 1967 Jan 1;12:154–61.
125. Roitman AV, Pasalar S, Johnson MTV, Ebner TJ. Position, direction of movement, and speed tuning of cerebellar Purkinje cells during circular manual tracking in monkey. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2005 Oct 5;25(40):9244–57.

126. Dimitriou M, Edin BB. Human muscle spindles act as forward sensory models. *Curr Biol CB*. 2010 Oct 12;20(19):1763–7.
127. Marsden CD, Merton PA, Morton HB. Human postural responses. *Brain J Neurol*. 1981 Sep;104(3):513–34.
128. Horak FB, Nashner LM. Central programming of postural movements: adaptation to altered support-surface configurations. *J Neurophysiol*. 1986 Jun 1;55(6):1369–81.
129. Nashner LM. Fixed patterns of rapid postural responses among leg muscles during stance. *Exp Brain Res*. 1977 Oct 24;30(1):13–24.
130. Keshner EA, Woollacott MH, Debu B. Neck, trunk and limb muscle responses during postural perturbations in humans. *Exp Brain Res*. 1988;71(3):455–66.
131. Nashner LM, Shupert CL, Horak FB. Head-trunk movement coordination in the standing posture. *Prog Brain Res*. 1988;76:243–51.
132. Nashner LM, McCollum G. The organization of human postural movements: A formal basis and experimental synthesis. *Behav Brain Sci*. 1985 Mar;8(1):135–50.
133. McIlroy WE, Maki BE. Changes in early “automatic” postural responses associated with the prior-planning and execution of a compensatory step. *Brain Res*. 1993 Dec 24;631(2):203–11.
134. Prochazka A. Sensorimotor gain control: a basic strategy of motor systems? *Prog Neurobiol*. 1989;33(4):281–307.
135. Kuo AD, Zajac FE. Human standing posture: multi-joint movement strategies based on biomechanical constraints. *Prog Brain Res*. 1993;97:349–58.
136. Roberts TDM, Stenhouse G. The nature of postural sway. *Agressologie*. 1976 Jan 1;17:11–4.
137. Spaepen AJ, Vranken M, Willems EJ. Comparison of the movements of the center of gravity and of the center of pressure in stabilometric studies. *Agressol Rev Int Physio-Biol Pharmacol Appl Aux Eff Agression*. 1977;18(2):109–13.
138. Winter DA, Prince F, Frank JS, Powell C, Zabjek KF. Unified theory regarding A/P and M/L balance in quiet stance. *J Neurophysiol*. 1996 Jun;75(6):2334–43.
139. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2018 Feb 1;24(2):96–120.
140. Borisow N, Döring A, Pfueller CF, Paul F, Dörr J, Hellwig K. Expert recommendations to personalization of medical approaches in treatment of multiple sclerosis: an overview of family planning and pregnancy. *EPMA J*. 2012 Jun 22;3(1):9.
141. Gold SM, Willing A, Leyboldt F, Paul F, Friese MA. Sex differences in autoimmune disorders of the central nervous system. *Semin Immunopathol*. 2019 Mar 1;41(2):177–88.
142. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis

- of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb 1;17(2):162–73.
143. Zimmermann HG, Knier B, Oberwahrenbrock T, Behrens J, Pfuhl C, Aly L, Kaminski M, Hoshi M-M, Specovius S, Giess RM, Scheel M, Mühlau M, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Hemmer B, Korn T, Paul F, Brandt AU. Association of Retinal Ganglion Cell Layer Thickness With Future Disease Activity in Patients With Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol.* 2018 Sep;75(9):1071–9.
 144. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and Progression of Disability in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2000 Nov 16;343(20):1430–8.
 145. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun.* 2014 Mar;48–49:134–42.
 146. Geraldes R, Ciccarelli O, Barkhof F, De Stefano N, Enzinger C, Filippi M, Hofer M, Paul F, Preziosa P, Rovira A, DeLuca GC, Kappos L, Yousry T, Fazekas F, Frederiksen J, Gasperini C, Sastre-Garriga J, Evangelou N, Palace J. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Nat Rev Neurol.* 2018 Apr;14(4):199–213.
 147. Yahia A, Ghroubi S, Mhiri C, Elleuch MH. Relationship between muscular strength, gait and postural parameters in multiple sclerosis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2011 May;54(3):144–55.
 148. Krieger SC, Cook K, De Nino S, Fletcher M. The topographical model of multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* [Internet]. 2016 Sep 7 [cited 2020 Oct 5];3(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5015541/>
 149. Crittendon A, O’Neill D, Widener GL, Allen DD. Standing Data Disproves Biomechanical Mechanism for Balance-Based Torso-Weighting. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014 Jan;95(1):43–9.
 150. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018 Jan 11;378(2):169–80.
 151. Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple Sclerosis. *Annu Rev Med.* 2002;53(1):285–302.
 152. Brownell B, Hughes JT. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1962 Nov;25:315–20.
 153. Wegner C. Recent insights into the pathology of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 Dec;115, Supplement 1:S38–41.
 154. Geurts JJG, Barkhof F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008 Sep;7(9):841–51.
 155. Gilmore CP, Donaldson I, Bö L, Owens T, Lowe J, Evangelou N. Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 Feb;80(2):182–7.
 156. Wegner C, Esiri MM, Chance SA, Palace J, Matthews PM. Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis. *Neurology.* 2006 Sep 26;67(6):960–7.
 157. Lucchinetti CF, Popescu BFG, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, Brück W, Parisi JE, Scheithauer BW, Giannini C, Weigand SD, Mandrekar J, Ransohoff RM. Inflammatory Cortical Demyelination in Early Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2011 Dec 8;365(23):2188–97.

158. Peterson JW, Bö L, Mörk S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 2001 Sep;50(3):389–400.
159. Dutta R, Chang A, Doud MK, Kidd GJ, Ribaldo MV, Young EA, Fox RJ, Staugaitis SM, Trapp BD. Demyelination causes synaptic alterations in hippocampi from multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2011 Mar;69(3):445–54.
160. Ge Y, Zohrabian VM, Grossman RI. Seven-Tesla magnetic resonance imaging: new vision of microvascular abnormalities in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2008 Jun;65(6):812–6.
161. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Brück W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain J Neurol*. 2002 Oct;125(Pt 10):2202–12.
162. Neumann H, Medana IM, Bauer J, Lassmann H. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends Neurosci*. 2002 Jun;25(6):313–9.
163. Mathey EK, Derfuss T, Storch MK, Williams KR, Hales K, Woolley DR, Al-Hayani A, Davies SN, Rasband MN, Olsson T, Moldenhauer A, Velhin S, Hohlfeld R, Meinl E, Linington C. Neurofascin as a novel target for autoantibody-mediated axonal injury. *J Exp Med*. 2007 Oct 1;204(10):2363–72.
164. Smith KJ, Lassmann H. The role of nitric oxide in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2002 Aug;1(4):232–41.
165. Sinnecker T, Mittelstaedt P, Dörr J, Pfueller CF, Harms L, Niendorf T, Paul F, Wuerfel J. Multiple sclerosis lesions and irreversible brain tissue damage: a comparative ultrahigh-field strength magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol*. 2012 Jun;69(6):739–45.
166. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol*. 2002 Jun;15(3):239–45.
167. Kuchling J, Paul F. Visualizing the Central Nervous System: Imaging Tools for Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Front Neurol [Internet]*. 2020 Jun 17 [cited 2020 Oct 5];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7311777/>
168. Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, Enzinger C, Calabrese M, De Stefano N, Pitiot A, Giorgio A, Schoonheim MM, Paul F, Pawlak MA, Schmidt R, Kappos L, Montalban X, Rovira À, Evangelou N, Wuerfel J. Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol [Internet]*. 2019 Dec [cited 2020 Oct 5];76(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6704746/>
169. Azevedo CJ, Cen SY, Jaberzadeh A, Zheng L, Hauser SL, Pelletier D. Contribution of normal aging to brain atrophy in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation [Internet]*. 2019 Sep 24 [cited 2020 Oct 5];6(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6807662/>
170. Solomon AJ, Watts R, Dewey BE, Reich DS. MRI evaluation of thalamic volume differentiates MS from common mimics. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation [Internet]*. 2017 Jul 18 [cited 2020 Oct 5];4(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5515603/>
171. Aruin AS, Kanekar N, Lee Y-J. Anticipatory and compensatory postural adjustments in individuals with multiple sclerosis in response to external perturbations. *Neurosci Lett*. 2015 Mar 30;591:182–6.
172. Cameron MH, Lord S. Postural Control in Multiple Sclerosis: Implications for Fall Prevention. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010 Sep 1;10(5):407–12.

173. Karst GM, Venema DM, Roehrs TG, Tyler AE. Center of pressure measures during standing tasks in minimally impaired persons with multiple sclerosis. *J Neurol Phys Ther JNPT*. 2005 Dec;29(4):170–80.
174. Corradini ML, Fioretti S, Leo T, Piperno R. Early recognition of postural disorders in multiple sclerosis through movement analysis: a modeling study. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1997;44(11):1029–38.
175. Peterson EW, Cho CC, Finlayson ML. Fear of falling and associated activity curtailment among middle aged and older adults with. *Mult Scler*. 2007 Jan 11;13(9):1168–75.
176. Finlayson ML, Peterson EW, Cho CC. Risk Factors for Falling Among People Aged 45 to 90 Years With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006 Sep;87(9):1274–9.
177. Nilsagård Y, Lundholm C, Denison E, Gunnarsson L-G. Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis — a longitudinal study. *Clin Rehabil*. 2009 Jan 3;23(3):259–69.
178. Sosnoff JJ, Socie MJ, Boes MK, Sandroff BM, Pula JH, Suh Y, Weikert M, Balantrapu S, Morrison S, Motl RW. Mobility, Balance and Falls in Persons with Multiple Sclerosis. *PLoS ONE* [Internet]. 2011 Nov 22 [cited 2014 Jan 13];6(11). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3222674/>
179. Peterson EW, Cho CC, von Koch L, Finlayson ML. Injurious Falls Among Middle Aged and Older Adults With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 Jun;89(6):1031–7.
180. Matsuda PN, Shumway-Cook A, Ciol MA, Bombardier CH, Kartin DA. Understanding Falls in Multiple Sclerosis: Association of Mobility Status, Concerns About Falling, and Accumulated Impairments. *Phys Ther*. 2012 Jan 3;92(3):407–15.
181. Sandroff BM, Dlugonski D, Weikert M, Suh Y, Balantrapu S, Motl RW. Physical activity and multiple sclerosis: new insights regarding inactivity. *Acta Neurol Scand*. 2012;126(4):256–262.
182. Heesen C, Romberg A, Gold S, Schulz K-H. Physical exercise in multiple sclerosis: supportive care or a putative disease- modifying treatment. *Expert Rev Neurother*. 2006 Mar;6(3):347–55.
183. Dettmers C, Sulzmann M, Ruchay-Plössl A, Gütler R, Vieten M. Endurance exercise improves walking distance in MS patients with fatigue. *Acta Neurol Scand*. 2009;120(4):251–257.
184. Koduah P, Paul F, Dörr J-M. Vitamin D in the prevention, prediction and treatment of neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *EPMA J*. 2017 Nov 15;8(4):313–25.
185. Behrens JR, Rasche L, Gieß RM, Pfuhl C, Wakonig K, Freitag E, Deuschle K, Bellmann-Strobl J, Paul F, Ruprecht K, Dörr J. Low 25-hydroxyvitamin D, but not the bioavailable fraction of 25-hydroxyvitamin D, is a risk factor for multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2016;23(1):62–7.
186. Gibson JC, Summers GD. Bone health in multiple sclerosis. *Osteoporos Int*. 2011 Dec 1;22(12):2935–49.
187. Gunn HJ, Newell P, Haas B, Marsden JF, Freeman JA. Identification of risk factors for falls in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Phys Ther*. 2013 Apr;93(4):504–13.
188. Hoang PD, Cameron MH, Gandevia SC, Lord SR. Neuropsychological, Balance, and Mobility Risk Factors for Falls in People With Multiple Sclerosis: A Prospective Cohort Study. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. [cited 2014 Jan 13]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003999313010083>

189. Peterson EW, Ben Ari E, Asano M, Finlayson ML. Fall Attributions Among Middle-Aged and Older Adults With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013 May;94(5):890–5.
190. Kalron A, Achiron A. Postural control, falls and fear of falling in people with multiple sclerosis without mobility aids. *J Neurol Sci.* 2013 Dec 15;335(1–2):186–90.
191. Prosperini L, Fortuna D, Gianni C, Leonardi L, Pozzilli C. The Diagnostic Accuracy of Static Posturography in Predicting Accidental Falls in People With Multiple Sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013 Jan 1;27(1):45–52.
192. Prosperini L, Kouleridou A, Petsas N, Leonardi L, Tona F, Pantano P, Pozzilli C. The relationship between infratentorial lesions, balance deficit and accidental falls in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2011 May 15;304(1–2):55–60.
193. Mancini M, Horak FB. The relevance of clinical balance assessment tools to differentiate balance deficits. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2010 Jun;46(2):239–48.
194. Sosnoff JJ, Sandroff BM, Motl RW. Quantifying gait abnormalities in persons with multiple sclerosis with minimal disability. *Gait Posture.* 2012 May;36(1):154–6.
195. Kalron A, Achiron A, Dvir Z. Muscular and Gait Abnormalities in Persons With Early Onset Multiple Sclerosis: *J Neurol Phys Ther.* 2011 Dec;35(4):164–9.
196. Martin CL, Phillips BA, Kilpatrick TJ, Butzkueven H, Tubridy N, McDonald E, Galea MP. Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. *Mult Scler.* 2006 Jan 9;12(5):620–8.
197. Duncan PW, Weiner DK, Chandler J, Studenski S. Functional Reach: A New Clinical Measure of Balance. *J Gerontol.* 1990 Jan 11;45(6):M192–7.
198. Benedetti MG, Piperno R, Simoncini L, Bonato P, Tonini A, Giannini S. Gait abnormalities in minimally impaired multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 1999 Jan 10;5(5):363–8.
199. Spain RI, St. George RJ, Salarian A, Mancini M, Wagner JM, Horak FB, Bourdette D. Body-worn motion sensors detect balance and gait deficits in people with multiple sclerosis who have normal walking speed. *Gait Posture.* 2012 Apr;35(4):573–8.
200. Givon U, Zeilig G, Achiron A. Gait analysis in multiple sclerosis: Characterization of temporal-spatial parameters using GAITRite functional ambulation system. *Gait Posture.* 2009 Jan;29(1):138–42.
201. Nelson AJ. Functional ambulation profile. *Phys Ther.* 1974 Oct;54(10):1059–65.
202. Zwibel HL. Contribution of impaired mobility and general symptoms to the burden of multiple sclerosis. *Adv Ther.* 2009 Dec 1;26(12):1043–57.
203. Strober LB, Christodoulou C, Benedict RH, Westervelt HJ, Melville P, Scherl WF, Weinstock-Guttman B, Rizvi S, Goodman AD, Krupp LB. Unemployment in multiple sclerosis: the contribution of personality and disease. *Mult Scler J.* 2012 May 1;18(5):647–53.
204. Krause I, Kern S, Horntrich A, Ziemssen T. Employment status in multiple sclerosis: impact of disease-specific and non-disease-specific factors. *Mult Scler J.* 2013 May 1;1352458513485655.
205. Patwardhan MB, Matchar DB, Samsa GP, McCrory DC, Williams RG, Li TT. Cost of multiple sclerosis by level of disability: a review of literature. *Mult Scler.* 2005 Jan 4;11(2):232–9.

206. Horak FB. Clinical Measurement of Postural Control in Adults. *Phys Ther.* 1987 Jan 12;67(12):1881–5.
207. Horak FB. Clinical assessment of balance disorders. *Gait Posture.* 1997 Aug 1;6(1):76–84.
208. Powell LE, Myers AM. The Activities-specific Balance Confidence (ABC) Scale. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995 Jan;50A(1):M28-34.
209. Berg KO, Wood-Dauphinee SL, Williams JI, Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique.* 1992 Aug;83 Suppl 2:S7-11.
210. Yelnik A, Bonan I. Clinical tools for assessing balance disorders. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* 2008 Dec;38(6):439–45.
211. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1986 Feb;34(2):119–26.
212. Maki BE, Holliday PJ, Topper AK. A prospective study of postural balance and risk of falling in an ambulatory and independent elderly population. *J Gerontol.* 1994 Mar;49(2):M72-84.
213. Topper AK, Maki BE, Holliday PJ. Are activity-based assessments of balance and gait in the elderly predictive of risk of falling and/or type of fall? *J Am Geriatr Soc.* 1993 May;41(5):479–87.
214. Weiss A, Herman T, Plotnik M, Brozgol M, Maidan I, Giladi N, Gurevich T, Hausdorff JM. Can an accelerometer enhance the utility of the Timed Up & Go Test when evaluating patients with Parkinson’s disease? *Med Eng Phys.* 2010 Mar;32(2):119–25.
215. Zampieri C, Salarian A, Carlson-Kuhta P, Aminian K, Nutt JG, Horak FB. An Instrumented Timed Up and Go Test Characterizes Gait and Postural Transitions in Untreated Parkinson’s Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2009 Sep 2 [cited 2018 May 28]; Available from: <http://jnnp.bmj.com/content/early/2009/09/02/jnnp.2009.173740>
216. Fregly AR, Smith MJ, Graybiel A. Revised normative standards of performance of men on a quantitative ataxia test battery. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1973 Jan;75(1):10–6.
217. Franchignoni F, Horak F, Godi M, Nardone A, Giordano A. Using psychometric techniques to improve the Balance Evaluation Systems Test: the mini-BESTest. *J Rehabil Med.* 2010 Apr;42(4):323–31.
218. Behrman AL, Light KE, Flynn SM, Thigpen MT. Is the functional reach test useful for identifying falls risk among individuals with Parkinson’s disease? *Arch Phys Med Rehabil.* 2002 Apr;83(4):538–42.
219. Giorgetti MM, Harris BA, Jette A. Reliability of clinical balance outcome measures in the elderly. *Physiother Res Int J Res Clin Phys Ther.* 1998;3(4):274–83.
220. Blum L, Korner-Bitensky N. Usefulness of the Berg Balance Scale in stroke rehabilitation: a systematic review. *Phys Ther.* 2008 May;88(5):559–66.
221. Horak FB, Wrisley DM, Frank J. The Balance Evaluation Systems Test (BESTest) to differentiate balance deficits. *Phys Ther.* 2009 May;89(5):484–98.
222. Lord SR, Clark RD. Simple physiological and clinical tests for the accurate prediction of falling in older people. *Gerontology.* 1996;42(4):199–203.

223. Jacobs JV, Horak FB, Tran VK, Nutt JG. Multiple balance tests improve the assessment of postural stability in subjects with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Mar;77(3):322–6.
224. Visser JE, Carpenter MG, van der Kooij H, Bloem BR. The clinical utility of posturography. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2008 Nov;119(11):2424–36.
225. Nardone A, Grasso M, Schieppati M. Balance control in peripheral neuropathy: are patients equally unstable under static and dynamic conditions? *Gait Posture*. 2006 Apr;23(3):364–73.
226. Piirtola M, Era P. Force platform measurements as predictors of falls among older people - a review. *Gerontology*. 2006;52(1):1–16.
227. Dickstein R, Shupert CL, Horak FB. Fingertip touch improves postural stability in patients with peripheral neuropathy. *Gait Posture*. 2001 Dec;14(3):238–47.
228. Van Ooteghem K, Frank JS, Allard F, Buchanan JJ, Oates AR, Horak FB. Compensatory postural adaptations during continuous, variable amplitude perturbations reveal generalized rather than sequence-specific learning. *Exp Brain Res*. 2008 Jun;187(4):603–11.
229. Nashner LM, Black FO, Wall C. Adaptation to altered support and visual conditions during stance: patients with vestibular deficits. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1982 May;2(5):536–44.
230. Moore ST, MacDougall HG, Gracies J-M, Cohen HS, Ondo WG. Long-term monitoring of gait in Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2007 Jul;26(2):200–7.
231. Moe-Nilssen R, Helbostad JL. Estimation of gait cycle characteristics by trunk accelerometry. *J Biomech*. 2004 Jan;37(1):121–6.
232. Mancini M, Zampieri C, Carlson-Kuhta P, Chiari L, Horak FB. Anticipatory postural adjustments prior to step initiation are hypometric in untreated Parkinson's disease: an accelerometer-based approach. *Eur J Neurol*. 2009 Sep;16(9):1028–34.
233. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292–302.
234. Schinzel J, Zimmermann H, Paul F, Ruprecht K, Hahn K, Brandt AU, Dörr J. Relations of low contrast visual acuity, quality of life and multiple sclerosis functional composite: a cross-sectional analysis. *BMC Neurol*. 2014 Feb 20;14:31.
235. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, Syndulko K, Weinshenker BG, Antel JP, Confavreux C, Ellison GW, Lublin F, Miller AE, Rao SM, Reingold S, Thompson A, Willoughby E. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 1999 May 1;122(5):871–82.
236. Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Measuring the impact of MS on walking ability The 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology*. 2003 Jan 14;60(1):31–6.
237. Behrens J, Pfüller C, Mansow-Model S, Otte K, Paul F, Brandt AU. Using perceptive computing in multiple sclerosis - the Short Maximum Speed Walk test. *J NeuroEngineering Rehabil*. 2014 May 27;11:89.
238. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444–52.

239. Baloh RW, Jacobson KM, Beykirch K, Honrubia V. Static and dynamic posturography in patients with vestibular and cerebellar lesions. *Arch Neurol*. 1998 May;55(5):649–54.
240. Beckerman H, Roebroek ME, Lankhorst GJ, Becher JG, Bezemer PD, Verbeek AL. Smallest real difference, a link between reproducibility and responsiveness. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2001;10(7):571–8.
241. Prosperini L, Petsas N, Raz E, Sbardella E, Tona F, Mancinelli CR, Pozzilli C, Pantano P. Balance deficit with opened or closed eyes reveals involvement of different structures of the central nervous system in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2014 Jan;20(1):81–90.
242. Cattaneo D, Jonsdottir J. Sensory impairments in quiet standing in subjects with. *Mult Scler*. 2009 Jan 1;15(1):59–67.
243. Fritz NE, Newsome SD, Eloyan A, Marasigan RER, Calabresi PA, Zackowski KM. Longitudinal relationships among posturography and gait measures in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015 May 19;84(20):2048–56.
244. Corporaal SHA, Gensicke H, Kuhle J, Kappos L, Allum JHJ, Yaldizli Ö. Balance control in multiple sclerosis: Correlations of trunk sway during stance and gait tests with disease severity. *Gait Posture*. 2013 Jan;37(1):55–60.
245. Findling O, Sellner J, Meier N, Allum JHJ, Vibert D, Lienert C, Mattle HP. Trunk sway in mildly disabled multiple sclerosis patients with and without balance impairment. *Exp Brain Res*. 2011 Sep 1;213(4):363–70.
246. Boes MK, Sosnoff JJ, Socie MJ, Sandroff BM, Pula JH, Motl RW. Postural control in multiple sclerosis: Effects of disability status and dual task. *J Neurol Sci*. 2012 Apr 15;315(1–2):44–8.
247. McLoughlin J, Barr C, Crotty M, Lord SR, Sturnieks DL. Association of Postural Sway with Disability Status and Cerebellar Dysfunction in People with Multiple Sclerosis: A Preliminary Study. *Int J MS Care*. 2015 Jun;17(3):146–51.
248. Black FO, Wall C, Rockette HE, Kitch R. Normal subject postural sway during the Romberg test. *Am J Otolaryngol*. 1982 Oct;3(5):309–18.
249. Cattaneo D, Carpinella I, Aprile I, Prosperini L, Montesano A, Jonsdottir J. Comparison of upright balance in stroke, Parkinson and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2016 May;133(5):346–54.
250. Huisinga JM, St. George RJ, Spain R, Overs S, Horak FB. Postural response latencies are related to balance control during standing and walking in patients with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. [cited 2014 Jan 23]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003999314000276>
251. Denomme LT, Mandalfino P, Cinelli ME. Understanding balance differences in individuals with multiple sclerosis with mild disability: an investigation of differences in sensory feedback on postural control during a Romberg task. *Exp Brain Res*. 2014 Feb 28;232(6):1833–42.
252. Schmitz-Hübsch T, Giunti P, Stephenson DA, Globas C, Baliko L, Saccà F, Mariotti C, Rakowicz M, Szymanski S, Infante J, van de Warrenburg BPC, Timmann D, Fancellu R, Rola R, Depondt C, Schöls L, Zdzienicka E, Kang J-S, Döhlinger S, Kremer B, Melegh B, Filla A, Klockgether T. SCA Functional Index: a useful compound performance measure for spinocerebellar ataxia. *Neurology*. 2008 Aug 12;71(7):486–92.
253. Jackson RT, Epstein CM, De l'Aune WR. Abnormalities in posturography and estimations of visual vertical and horizontal in multiple sclerosis. *Am J Otol*. 1995 Jan;16(1):88–93.

254. Brantberg K. Vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs): usefulness in clinical neurotology. *Semin Neurol.* 2009 Nov;29(5):541–7.
255. Huisinga JM, Yentes JM, Filipi ML, Stergiou N. Postural control strategy during standing is altered in patients with multiple sclerosis. *Neurosci Lett.* 2012 Aug 30;524(2):124–8.
256. Sosnoff JJ, Shin S, Motl RW. Multiple Sclerosis and Postural Control: The Role of Spasticity. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010 Jan;91(1):93–9.
257. Negahban H, Mofateh R, Arastoo AA, Mazaheri M, Yazdi MJS, Salavati M, Majdinasab N. The effects of cognitive loading on balance control in patients with multiple sclerosis. *Gait Posture.* 2011 Oct;34(4):479–84.
258. Kanekar N, Lee Y-J, Aruin AS. Frequency analysis approach to study balance control in individuals with multiple sclerosis. *J Neurosci Methods.* 2014 Jan 30;222:91–6.
259. Negahban H, Hadian MR, Salavati M, Mazaheri M, Talebian S, Jafari AH, Parnianpour M. The effects of dual-tasking on postural control in people with unilateral anterior cruciate ligament injury. *Gait Posture.* 2009 Nov;30(4):477–81.
260. Salavati M, Hadian MR, Mazaheri M, Negahban H, Ebrahimi I, Talebian S, Jafari AH, Sanjari MA, Sohani SM, Parnianpour M. Test-retest reliability [corrected] of center of pressure measures of postural stability during quiet standing in a group with musculoskeletal disorders consisting of low back pain, anterior cruciate ligament injury and functional ankle instability. *Gait Posture.* 2009 Apr;29(3):460–4.
261. Porosińska A, Pierzchała K, Mentel M, Karpe J. Evaluation of postural balance control in patients with multiple sclerosis – effect of different sensory conditions and arithmetic task execution. A pilot study. *Neurol Neurochir Pol.* 2010;44(1):35–42.
262. Fjeldstad C, Pardo G, Bemben D, Bemben M. Decreased postural balance in multiple sclerosis patients with low disability. *J Rehabil Res March* 2011. 2011;34(1):53–8.
263. Grigorova V, Ivanov I, Stambolieva K. Effect of sensory inputs alteration and central sensory disinteraction on postural sway and optokinetic reflex maintaining simultaneously body balance. *Acta Physiol Pharmacol Bulg.* 2001;26(3):177–80.
264. Rine RM, Schubert MC, Whitney SL, Roberts D, Redfern MS, Musolino MC, Roche JL, Steed DP, Corbin B, Lin C-C, Marchetti GF, Beaumont J, Carey JP, Shepard NP, Jacobson GP, Wrisley DM, Hoffman HJ, Furman G, Slotkin J. Vestibular function assessment using the NIH Toolbox. *Neurology.* 2013 Mar 12;80(11 Suppl 3):S25–31.
265. Strupp M, Arbusow V, Borges Pereira C, Dieterich M, Brandt T. Subjective straight-ahead during neck muscle vibration: effects of ageing. *Neuroreport.* 1999 Oct 19;10(15):3191–4.
266. Mancini M, Salarian A, Carlson-Kuhta P, Zampieri C, King L, Chiari L, Horak FB. ISway: a sensitive, valid and reliable measure of postural control. *J Neuroengineering Rehabil.* 2012 Aug 22;9:59.

7. Anhang

7.1 Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

7.1.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sebastian Mertens, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Microsoft Kinect™ gestützte Analyse verschiedener Standübungen hinsichtlich posturaler Kontrolle bei Patienten mit Multipler Sklerose/Microsoft Kinect™ based analysis of different standing exercises regarding postural control in patients with multiple sclerosis** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

7.1.2 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Sebastian Mertens hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Behrens JR, Mertens S, Krüger T, Grobelny A, Otte K, Mansow-Model S, Gusho E, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hübsch T. Validity of visual perceptive computing for static posturography in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. 2016;22(12):1596–606.

Beitrag im Einzelnen: Literaturrecherche, Datenerhebung (im Besonderen Durchführung der Microsoft Kinect gestützten statischen Posturographie-Messungen, Anwendung klinischer Messinstrumente wie T25FW, MSWS-12 oder Sehtests mittels ETDRS-Tafeln in den untersuchten Kohorten, Erfassung der von entsprechend zertifizierten Neurologen erhobenen EDSS-Scores der untersuchten Patienten mit MS), Auswertung der erhobenen Daten (im Besonderen Analyse der Standübungen der Microsoft Kinect basierten statischen Posturographie sowie Reliabilitätsanalysen derselben), Erstellung von Tabellen (Tabelle 1-5) und Abbildungen (Abbildung 2, 3b) zur Ergebnispräsentation, Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der aktuell verfügbaren Studienlage.

Publikation 2: Grobelny A, Behrens JR, Mertens S, Otte K, Mansow-Model S, Krüger T, Gusho E, Bellmann-Strobl J, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hübsch T. Maximum walking speed in multiple sclerosis assessed with visual perceptive computing. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189281.

Beitrag im Einzelnen: Literaturrecherche, Datenerhebung (im Besonderen Durchführung der Microsoft Kinect gestützten statischen Posturographie-Messungen, Anwendung klinischer Messinstrumente wie T25FW, MSWS-12 oder Sehtests mittels ETDRS-Tafeln in den untersuchten Kohorten, Erfassung der von entsprechend zertifizierten Neurologen erhobenen EDSS-Scores der untersuchten Patienten mit MS).

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

7.2 Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7.3 Publikationsliste

1. Behrens JR, Mertens S, Krüger T, Grobelny A, Otte K, Mansow-Model S, Gusho E, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hübsch T. Validity of visual perceptive computing for static posturography in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. 2016;22(12):1596–606.
2. Grobelny A, Behrens JR, Mertens S, Otte K, Mansow-Model S, Krüger T, Gusho E, Bellmann-Strobl J, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hübsch T. Maximum walking speed in multiple sclerosis assessed with visual perceptive computing. *PloS One*. 2017;12(12):e0189281.

7.4 Danksagung

Ein ganz besonder Dank gebührt meiner lieben Ehefrau Kathi, die mich von Beginn an und fortwährend unterstützt und mir in schwierigen Phasen Mut zugesprochen hat.

Ferner gilt mein Dank meiner lieben Familie, die mir so viel im Leben ermöglicht hat.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei den mich in dieser Arbeit betreuenden und begleitenden Personen, im Besonderen Dr. Janina Behrens und Prof. Paul, bedanken.