

Aus der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Visuelle und vestibuläre Wahrnehmungsstörungen bei Morbus
Parkinson

Visual and vestibular perceptual dysfunction in Parkinson's
disease

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Wanda Naumann

Datum der Promotion: 23. März 2024

Vorwort

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sowie die dazugehörigen Abbildungen wurden teilweise vorab in den unten aufgelisteten Publikationen veröffentlicht. Eine Anteilserklärung erfolgt im Anhang.

Schindlbeck KA, Naumann W, Maier A, Ehlen F, Marzinzik F, Klostermann F. Disturbance of verticality perception and postural dysfunction in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2018 Feb 1;137(2):212–217.

Schindlbeck KA, Schönfeld S, Naumann W, Friedrich DJ, Maier A, Rewitzer C, Klostermann F, Marzinzik F. Characterization of diplopia in non-demented patients with Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2017 Dec 1;45:1–6.

Naumann W, Gogarten J, Schönfeld S, Klostermann F, Marzinzik F, Schindlbeck KA. Diplopia in Parkinson's disease: Indication of a cortical phenotype with cognitive dysfunction? *Acta Neurol Scand.* 2021 Oct 1;144(4):440–449.

Inhaltsverzeichnis

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Zusammenfassung	1
1 Einleitung.....	4
2 Methodik.....	8
2.1 Studiendesign	8
2.2 Testverfahren	8
2.3 Statistische Methoden.....	13
3 Ergebnisse	14
3.1 Ergebnisse Studie 1 – Erhöhte Abweichung und Varianz der SVV.....	14
3.2 Ergebnisse Studie 2 – Charakterisierung der Diplopie.....	17
3.3 Ergebnisse Studie 3 – Eingeschränkte visuokognitive Fähigkeiten	18
4 Diskussion	22
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse	22
4.2 Ergebnisinterpretation und Einbettung in den bisherigen Forschungsstand	23
4.3 Stärken und Schwächen der Studien.....	29
4.4 Implikationen für die Praxis und die zukünftige Forschung	30
5 Schlussfolgerungen.....	33
Literaturverzeichnis	34
Appendix.....	42
1. Erhebungsbogen für die Studienprobanden.....	42
2. Erfassungsbogen Diplopie und visuelle Halluzinationen	43
Eidesstattliche Versicherung	45
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	46
Auszüge aus der Journal Summary List und Druckexemplare der Publikationen.....	50
Studie 1	50

Studie 2.....	58
Studie 3.....	66
Lebenslauf.....	80
Komplette Publikationsliste.....	81
Danksagung.....	83

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle

Tabelle 1 Soziodemographische Daten und Parkinsoncharakteristika	16
--	----

Abbildungen

Abbildung 1: Parameter der subjektiven visuellen Vertikale	5
Abbildung 2: Ablaufschema Studieneinschluss und Testungen	10
Abbildung 3: Messung der subjektiv aufrechten Kopfposition und visuellen Vertikale ...	11
Abbildung 4: Abweichung und Variabilität der subjektiven visuellen Vertikale	14
Abbildung 5: Mechanismen in Zusammenhang mit Diplopie bei Morbus Parkinson.....	18
Abbildung 6: Ergebnisse der visuokognitiven Testungen	20
Abbildung 7: Kognitive Einschränkungen	21

Abkürzungsverzeichnis

BDI	Beck-Depressions-Inventar
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
HC	Healthy Controls, gesunde Kontrollprobanden
H&Y	Hoehn-und-Yahr-Stadium
LED	Levodopa Equivalent Dose, Levodopa Äquivalenzdosis
MDS-UPDRS	MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MMSE	Mini-mental State Examination, Mini-mental Status Test
NMSQuest	Non-Motor Symptoms Questionnaire
PD	Parkinson's Disease, Morbus Parkinson
PD Diplopie	Parkinsonpatienten mit Diplopie
PD Kontrollen	Parkinsonpatienten ohne Diplopie
SVV	subjektive visuelle Vertikale
TMT	Trail Making Test
VH	visuelle Halluzinationen
VOSP	Visual Object and Space Perception Battery

Zusammenfassung

Einleitung: Wahrnehmungsbezogene Störungen wie vestibuläre oder visuelle Symptome treten häufig bei Parkinsonpatienten auf. Insbesondere für die Vertikalitätswahrnehmung und die Diplopie sind klinische assoziierte motorische und nicht-motorische Symptome sowie zu Grunde liegende Mechanismen bisher wenig erforscht. Ziel der vorliegenden drei Untersuchungen ist daher die Charakterisierung der Vertikalitätswahrnehmung und der Diplopie im Rahmen der Parkinson-Erkrankung (PD).

Methodik: 131 PD-Patienten und 44 gesunde Kontrollprobanden wurden mittels eines strukturierten Interviews zu visuellen Problemen wie Diplopie und deren Ausprägung befragt. Weiterhin wurden von allen Probanden standardisiert motorische und nicht-motorische Symptome erfasst. Bei Vorliegen von Diplopie erfolgte eine ausführliche kognitive Testung, die mit passenden PD-Patienten ohne Diplopie und gesunden Kontrollprobanden verglichen wurde, sowie eine ophthalmologische Untersuchung. In einer weiteren Untergruppe wurde die vestibuläre Wahrnehmung als Abweichung und Variabilität der subjektiven visuellen Vertikale (SVV) mittels des C-SVV Systems elektronisch erfasst und bei diesen Probanden Gang und Stand evaluiert.

Ergebnisse: Unter Diplopie litten 29,6% der PD-Patienten. Sie trat intermittierend auf, teils als komplette Szenenverdopplung (51,9%), teils als isolierte Duplikation von Einzelelementen (66,7%). Weiterhin war die Diplopie ein prädiktiver Faktor für das Auftreten von visuellen Halluzinationen (Odds Ratio 3,2). Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden und PD-Patienten ohne Diplopie zeigten sich kognitive Einschränkungen in den visuell-räumlichen Fähigkeiten und der Objekterkennung, jedoch nicht in der globalen Kognition. Assoziiert war die Diplopie mit heterogenen Mechanismen, darunter Konvergenzinsuffizienz, Strabismus, motorische Fluktuationen und weitere vor allem visuelle nicht-motorische Symptome, wie visuelle Halluzinationen und Verschwommensehen. Bei PD-Patienten zeigte sich eine erhöhte SVV-Abweichung. Es konnte ein Zusammenhang zwischen einem fortgeschritteneren Krankheitsstadium und einer verstärkten SVV-Variabilität aufgedeckt werden. Letztere war zudem mit einem eingeschränkten Gleichgewicht und veränderten Gangbild sowie einer höheren posturalen Instabilität verbunden.

Diskussion: Vestibuläre und visuelle Wahrnehmungen sind bei PD-Patienten oft bereits in frühen Erkrankungsstadien gestört. Jedoch zeigen sich in verschiedenen Krankheitsstadien spezifische Ausprägungen, die unterschiedlichen Mechanismen

peripherer oder zentraler Verarbeitungsebenen zugeordnet werden können. Aus den mit den Wahrnehmungsstörungen assoziierten motorischen und weiteren nicht-motorischen Symptomen, einschließlich der kognitiven Beeinträchtigungen, ergibt sich eine zusätzliche Belastung für die Patienten. Aus diesem Grund sollten frühzeitig präventive Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Abstract

Introduction: Perceptual disturbances like vestibular or visual symptoms are common in patients with Parkinson's Disease (PD). Especially for the perception of verticality and diplopia, the associated motor and non-motor symptoms as well as the corresponding mechanisms are scarcely explored so far. Therefore, the aim of the three present studies was to characterize different aspects of verticality perception and diplopia in the context of PD.

Methods: 131 PD patients and 44 healthy controls were examined with a structured interview on visual problems, like diplopia, and their characteristics. Motor and non-motor symptoms were evaluated in a standardized way in all subjects. Furthermore, gait and balance were evaluated in these subjects. In presence of diplopia detailed cognitive testing was performed in those subjects. The results were compared to those of matched PD patients without diplopia and healthy controls. A subgroup of PD patients with and without diplopia received an ophthalmologic examination. In another subgroup, vestibular perception was assessed by electronically measuring the deviation and variability of subjective visual verticality (SVV) with the C-SVV system.

Results: In the cohort of PD patients 29,6% suffered from diplopia. This was always intermittent, partly complete, as a doubling of the whole scene (51,9%), partly isolated, as a duplication of only single objects (66,7%). Diplopia was a predictive factor for visual hallucinations (odds ratio 3.2). In comparison with PD patients without diplopia they showed limitations in visuospatial function and object detection but not in global cognitive function. Associated mechanisms of diplopia were heterogenous containing convergence insufficiency, strabismus, motor fluctuations, as well as mostly visual non-motor symptoms like visual hallucinations and blurred vision. PD patients had a significantly higher deviation of SVV. An association between an advanced disease stage and an increased variability of SVV was discovered. The latter was associated with impaired balance and altered gait, as well as higher postural instability.

Discussion: Vestibular and visual perception is often impaired in PD patients at early stages of the disease. As the disease progresses, different manifestations become apparent, which can be attributed to different mechanisms related to peripheral or central levels of processing. An additional burden for patients results from the associated motor and non-motor symptoms including cognitive deterioration. For this reason, preventive interventions should be initiated at an early stage.

1 Einleitung

Die idiopathische Parkinsonerkrankung (Parkinson's Disease, PD) ist eine von James Parkinson 1817 erstmalig als „Schüttellähmung“ beschriebene Bewegungsstörung (1), deren klinische Diagnose bis heute auf den motorischen Symptomen der Bradykinese verbunden mit Rigor, Tremor und/oder posturaler Instabilität beruht (2). Neben diesen erwähnte bereits James Parkinson die mit der Erkrankung verbundene Hypersalivation sowie gastrointestinale Beschwerden und Schlafstörungen (1), die heutzutage als Teil der nicht-motorischen Symptome klassifiziert werden. Jene fanden in der klinischen Medizin und Wissenschaft jedoch lange wenig Beachtung (3,4). Erst in den vergangenen zwei Dekaden wurde zunehmend der große Einfluss nicht-motorischer Symptome, darunter auch des sensorischen Systems, auf die Lebensqualität und die motorischen Symptome herausgestellt (4,5).

Parameter der Vertikalitätswahrnehmung

Die Integration sensorischer Reize ist für die Planung und Ausführung von Bewegungen essenziell und Störungen in diesen Reizen oder deren neuronaler Verarbeitung können die reguläre motorische Kontrolle beeinträchtigen (5). So wird die motorische Kontrolle von Gang und Stand durch die Vertikalitätswahrnehmung beeinflusst (6) und die posturale Stabilität durch Anomalien dieser beeinträchtigt (7,8). Die Vertikalitätswahrnehmung beschreibt das Empfinden einer vertikalen Ausrichtung im Raum und wird durch die Integration visueller, propriozeptiver und vestibulärer Reize ermöglicht (9). Erfassbar ist dieser Sinneseindruck über die Testung der subjektiven visuellen Vertikalen (SVV) (9). Jene ist ein Maß für die Diskrepanz zwischen der angenommenen und realen senkrechten Ausrichtung einer Geraden. Differenzieren kann man bei der Messung der SVV zwischen der Abweichung, also dem Winkelmaß zwischen der subjektiven und der objektiven Vertikale, und der Variabilität der SVV (siehe Abbildung 1). Letztere beschreibt die Varianz der Abweichung in aufeinanderfolgenden Messungen und gilt als Maß für die Unsicherheit über die Vertikalausrichtung (10,11). Für Schlaganfallpatienten wurden unterschiedliche Assoziationen der verschiedenen SVV-Parameter gefunden: Während eine hohe SVV-Abweichung auf Beeinträchtigungen der otolithischen oder vestibulären Bahnen hinweist (10), wird eine erhöhte Variabilität als eine übergeordnete Dysfunktion der polymodalen sensorischen Integration angesehen (10–12). Bei PD-Patienten wurden in der Vergangenheit differierende

Aussagen über die Beeinträchtigung der SVV-Abweichung getroffen (7,8,13–15), ebenso wie über die Korrelation zu motorischen Symptomen und der posturalen Instabilität (7,15). Die Ausprägung der SVV-Variabilität bei PD-Patienten wurde bisher wenig in Studien untersucht, ebenso waren ihre klinischen Assoziationen und zugrunde liegenden Pathomechanismen bislang nicht erforscht.

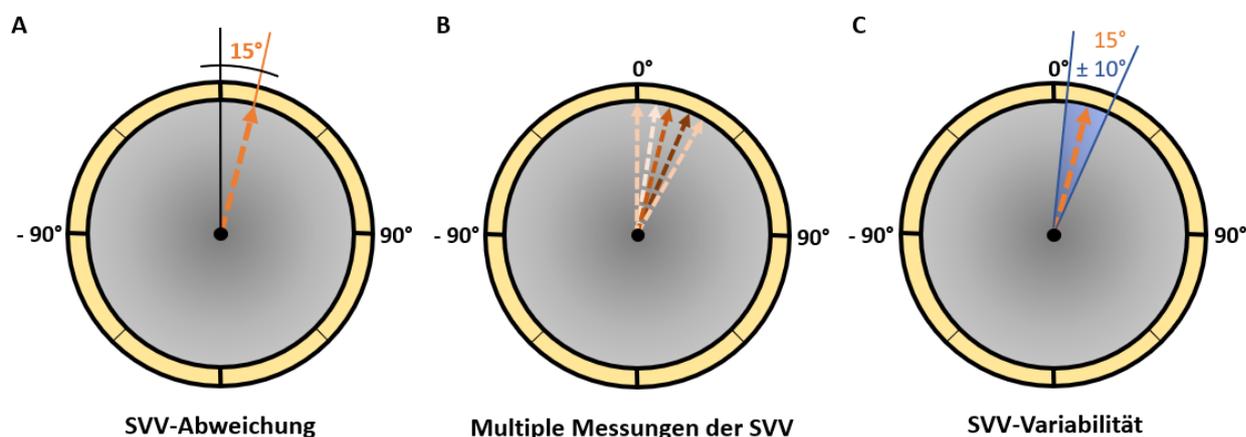


Abbildung 1: Parameter der subjektiven visuellen Vertikale

Abweichung der subjektiven visuellen Vertikale (SVV) von der objektiven Vertikale (A). Darstellung von mehreren aufeinanderfolgenden SVV-Messungen (B). Aus deren Mittelwerten ergibt sich eine durchschnittliche SVV-Abweichung und deren Standardabweichung, welche der SVV-Variabilität entspricht (C). [eigene Darstellung]

Visuelle Wahrnehmungsstörungen

Motorische Symptome von PD werden auch durch das weitere visuell-sensorische System beeinflusst. Dabei sind Parkinsonpatienten häufig von visuellen Dysfunktionen betroffen. Insgesamt berichteten 78% der PD-Patienten in einer klinischen Studie über mit dem Sehen assoziierte Probleme (16) wie Verschwommensehen, Doppelbilder, Schwierigkeiten in der Abschätzung räumlicher Dimensionen und visuelle Halluzinationen (VH) (16–20). Verschiedene ophthalmologische und zentrale Mechanismen werden als Grundlage dieser Symptome vermutet. So wird auf retinaler Ebene die Sehschärfe und das Farbsehen beeinflusst (21). Okulomotorische Defizite können durch Störungen im Hirnstamm, Kleinhirn, in den Basalganglien oder den Frontallappen entstehen, wohingegen Defizite der Objekterkennung und visuell-räumlichen Wahrnehmung typischerweise in Verbindung mit übergeordnete Zentren der visuellen Verarbeitung stehen (18,20,22–24).

Diplopie

Die Diplopie stellt eine häufige, bisher aber wenig erforschte visuelle Wahrnehmungsstörung dar. Für die Diplopie wurden bisher Assoziationen zum Strabismus und der Konvergenzinsuffizienz gefunden (25), sodass diese eventuell auf Basalganglienebene durch eine dopaminerge Therapie beeinflussbar ist (26). Jedoch lässt sich eine weitere Form des Doppelsehens, die sogenannte isolierte Diplopie, kaum durch diese Mechanismen erklären. Dabei sehen die Betroffenen nur einzelne Elemente des gesamten Blickfeldes doppelt (27). Es wurde daher die Hypothese formuliert, dass diese isolierte Diplopie mit dem "PD-Psychose-Spektrum" zusammenhängt, welches Positivsymptome von visuellen Illusionen über geformte Halluzinationen bis hin zu Wahnvorstellungen umfasst, die ein über den Verlauf der Parkinsonerkrankung fortschreitendes Kontinuum bilden (27,28). Die zu diesem Spektrum gehörenden und bereits besser untersuchten visuellen Halluzinationen (VH) wurden als signifikanter Prädiktor für das Auftreten von Demenz identifiziert (29) und sind mit einem schnelleren Fortschreiten des kognitiven Abbaus verbunden (30). Weiterhin sind VH assoziiert mit verschiedenen Risikofaktoren, wie visuellen Störungen, längerer Erkrankungsdauer und einer dopaminergen Therapie (28,31).

Bisher sind nur wenige Studien zu den klinischen Merkmalen von PD-Patienten mit Diplopie und deren zu Grunde liegenden Mechanismen vorhanden (24,27,32), obwohl die Diplopie mit einer Prävalenz von ~10-38% bei PD-Patienten ein häufiges Symptom darstellt (16,17,20,24,33). Insbesondere ist bisher nicht bekannt, ob auch die Diplopie mit kognitiven Einschränkungen oder anderen nicht-motorischen Symptomen der Parkinsonerkrankung assoziiert ist und somit Einfluss auf die Prognose und Therapieoptionen hätte.

Zielsetzung

Ziele der vorliegenden Studien sind

- i) die Erfassung von Vertikalitätswahrnehmung und Diplopie in ihrer Häufigkeit und Ausprägung bei Patienten mit Morbus Parkinson,
- ii) die Untersuchung dieser wahrnehmungsbezogenen Symptome in Relation zu anderen motorischen und nicht-motorischen Symptomen,
- iii) die Beurteilung ihrer Assoziationen zu den Krankheitsstadien der Parkinsonerkrankung,
- iv) und die Evaluation der zugrunde liegenden Mechanismen.

Die obigen Fragestellungen wurden im Rahmen folgender bereits durchgeführter und publizierter Studien konkretisiert und präzisiert:

Studie 1 (SVV-Studie)

Schindlbeck KA, Naumann W, Maier A, Ehlen F, Marzinzik F, Klostermann F. Disturbance of verticality perception and postural dysfunction in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2018 Feb 1;137(2):212–217.

Fragestellungen:

- Welche klinischen Korrelationen gibt es mit dem Ausmaß der Abweichung der SVV und deren Variabilität?
- Verschlechtert sich die SVV-Abweichung und/oder Variabilität in Abhängigkeit von den Erkrankungsstadien?

Studie 2 (Diplopiestudie)

Schindlbeck KA, Schönfeld S, Naumann W, Friedrich DJ, Maier A, Rewitzer C, Klostermann F, Marzinzik F. Characterization of diplopia in non-demented patients with Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2017 Dec 1;45:1–6.

Fragestellungen:

- Welche Formen und Ausprägungen weist die Diplopie bei PD-Patienten auf? Welche Assoziationen zu anderen visuellen Symptomen bestehen?
- Können assoziierte Mechanismen identifiziert werden?

Studie 3 (Kognitionsstudie)

Naumann W, Gogarten J, Schönfeld S, Klostermann F, Marzinzik F, Schindlbeck KA. Diplopia in Parkinson's disease: Indication of a cortical phenotype with cognitive dysfunction? *Acta Neurol Scand.* 2021 Oct 1;144(4):440–449.

Fragestellungen:

- Unterscheiden sich PD-Patienten mit und ohne Diplopie bzw. gesunde Kontrollprobanden hinsichtlich ihrer kognitiven Fähigkeiten, wie den Funktionen des Gedächtnisses, der Sprache, der Exekution, der Aufmerksamkeit oder der Visuokognition?

Die Texte dieser Studien dienten als Grundlage bei der Verfassung dieser kumulativen Dissertation.

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Für alle drei Studien erfolgte der prospektive Einschluss von PD-Patienten und Kontrollprobanden zwischen Juli 2015 und Juli 2016. Die Patienten wurden aus der Hochschulambulanz für Bewegungsstörungen der Charité, Campus Benjamin-Franklin rekrutiert. Einschlusskriterien für alle Studien war die Erfüllung der Diagnosekriterien nach „UK Parkinson`s Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria“ (34), die in der Untersuchung durch einen mit Bewegungsstörungen erfahrenen Arzt überprüft wurden. Für die beiden Diplopie-Studien sollten zudem regelmäßige augenärztliche Kontrollen erfolgt sein. Eine altersähnliche gesunde Kontrollkohorte (HC) wurde über Aushänge und die Einbindung von Angehörigen akquiriert und eingeschlossen, wenn sie anamnestisch und klinisch keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen aufwiesen. Als Ausschlusskriterien für die PD-Patienten galten sekundäre und atypische Parkinsonformen. Für alle Probanden wurden zudem schwere oder instabile Depressionen sowie die Diagnose einer Demenz als Ausschlusskriterien definiert. Für die Studie 1 durfte des Weiteren kein Schlaganfall, keine vestibuläre Erkrankung oder unkorrigierte Sehbeeinträchtigung in der Anamnese vorliegen. In den Diplopiestudien wurden Probanden mit Amaurose, monokularem Sehen und monokularer Diplopie ausgeschlossen. Für die Kognitionsstudie musste deutsch auf muttersprachlichem Niveau beherrscht werden. Alle Probanden haben nach ausführlicher Aufklärung schriftlich der Studienteilnahme zugestimmt. Das Studienprotokoll war von der Ethikkommission der Charité genehmigt worden (Antragsnummer: EA4/017/15).

2.2 Testverfahren

Alle Probanden wurden mit einem strukturierten Interview hinsichtlich soziodemographischer Daten, Sehbeeinträchtigungen und okulärer Erkrankungen befragt (siehe Appendix 1 - Erhebungsbogen für die Studienprobanden). Wenn Diplopie oder visuelle Halluzinationen im vergangenen Monat aufgetreten waren, wurden diese nach dem Beginn des erstmaligen Auftretens, der Ausprägung, der Permanenz und der Frequenz und der Beeinträchtigung im Alltag näher kategorisiert. Weiterhin wurde offen nach weiteren möglichen auslösenden bzw. lindernden Faktoren gefragt. Bei der Diplopie wurde zudem der Charakter (isoliert versus komplett) erfasst (siehe Appendix 2 –

Erfassungsbogen Diplopie und visuelle Halluzinationen). Visuelle Halluzinationen wurden entsprechend MDS-UPDRS I.2 „Halluzinationen und Psychose“ näher kategorisiert (35). Außerdem wurden alle Probanden klinisch-neurologisch untersucht und die globale kognitive Leistungsfähigkeit über die Mini-mental State Examination (MMSE) abgeschätzt. Die nicht-motorischen und motorischen Symptome und die Fluktuationen der PD-Patienten wurden mit der MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Teil I-IV erfasst (35) und einem Hoehn-und-Yahr-Stadium (H&Y) zugeordnet. Die tägliche Levodopa-Äquivalenz-Dosis (LED) der Medikation wurde ebenfalls ermittelt (36). Der Untersuchungsablauf ist in der nachfolgenden Abbildung 2 dargestellt.

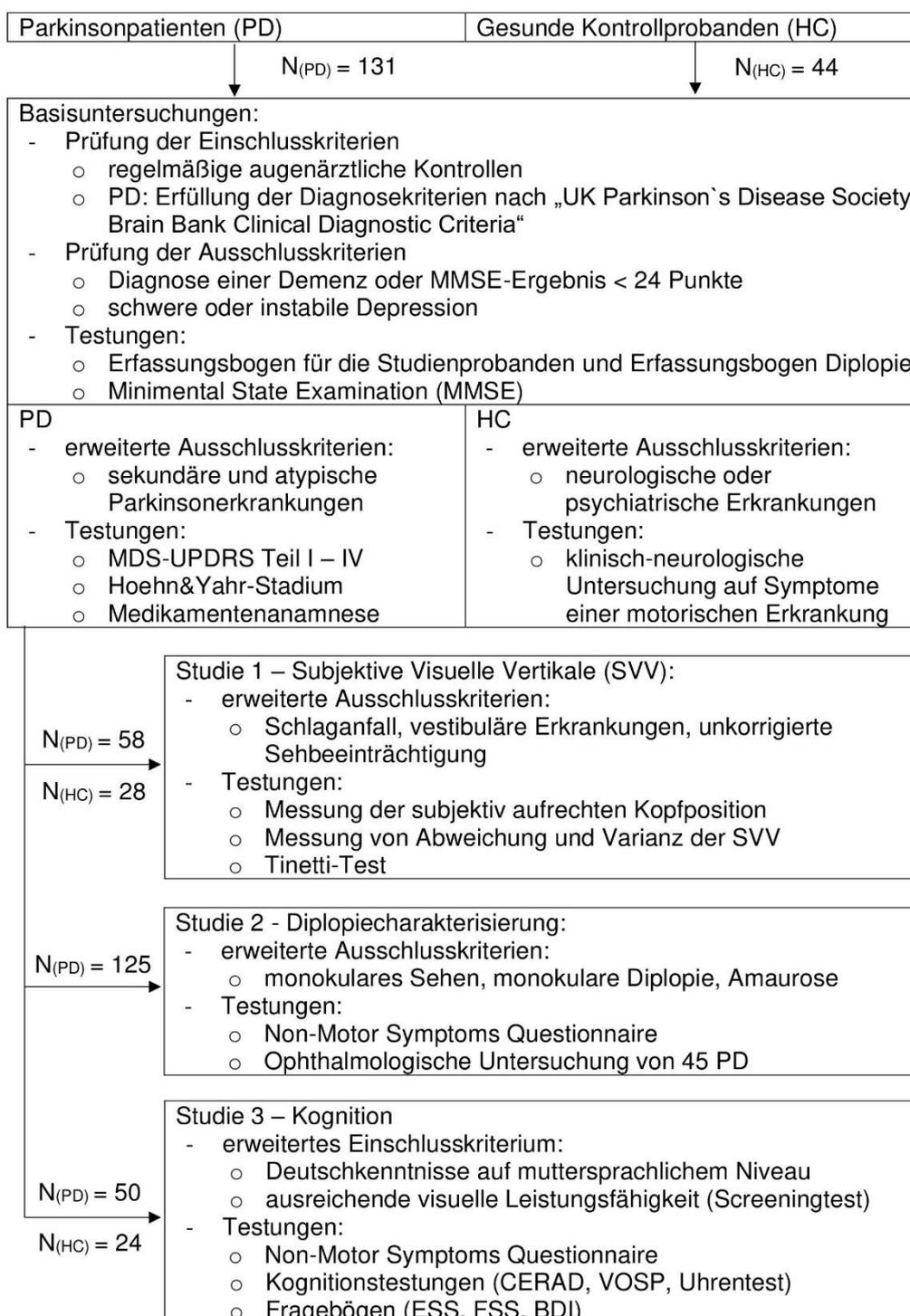


Abbildung 2: Ablaufschema Studieneinschluss und Testungen

Flussdiagramm über den Ein-/Ausschluss der Parkinsonpatienten (PD) und Gesunden Kontrollen (HC) nach Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Darstellung der integrierten Probanden und durchgeführten Testungen je Studienarm.

Weitere Abkürzungen: Mini-mental State Examination (MMSE), MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), subjektive visuelle Vertikale (SVV), Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD), Visual Object and Space Perception Battery (VOSP), Beck-Depressions-Inventar (BDI), Fatigue Severity Scale (FSS), Epworth Sleepiness Scale (ESS). [eigene Darstellung]

Weiterführende Untersuchungen in Studie 1 – SVV

Die Testung der subjektiven visuellen Vertikalen erfolgte mittels C-SVV System (Version 1.1.1.0, Chronos Vision GmbH, Berlin, Deutschland). Jenes besteht aus einer Brille, die durch komplette Verdunklung eine visuelle-räumliche Orientierung des Probanden verhindert und in welche virtuell die auszurichtende Gerade projiziert wird. Diese befindet sich zu Beginn jeder Messung in einer zufällig in der Frontalebene rotierten Position und muss durch eine Handbedienung so lange gedreht werden, bis sie nach Auffassung der Probanden orthogonal zum Boden steht. Durch das Gerät wird dabei neben der Abweichung der Geraden auch die Kopfposition aufgezeichnet (siehe Abbildung 3).

Für die Studie erfasst wurden:

- i) die Abweichung der SVV als Durchschnitt der Absolutwerte der SVV-Abweichung einer Messreihe von 5 Versuchen bei korrigiert aufrechter Kopfposition,
- ii) die Variabilität der SVV, gemessen als Standardabweichung über die Messreihen,
- iii) die subjektiv aufrechte Kopfposition nach der Aufforderung, sich gerade hinzusetzen.

Weiterhin wurden Gang und Stand mit Hilfe des Tinetti-Tests evaluiert (37). Dieser beinhaltet eine Prüfung des Gangbildes (0-12 Punkte) und der Balance (0-16 Punkte), womit die Mobilität und das Sturzrisiko von PD-Patienten beurteilt werden kann (38).

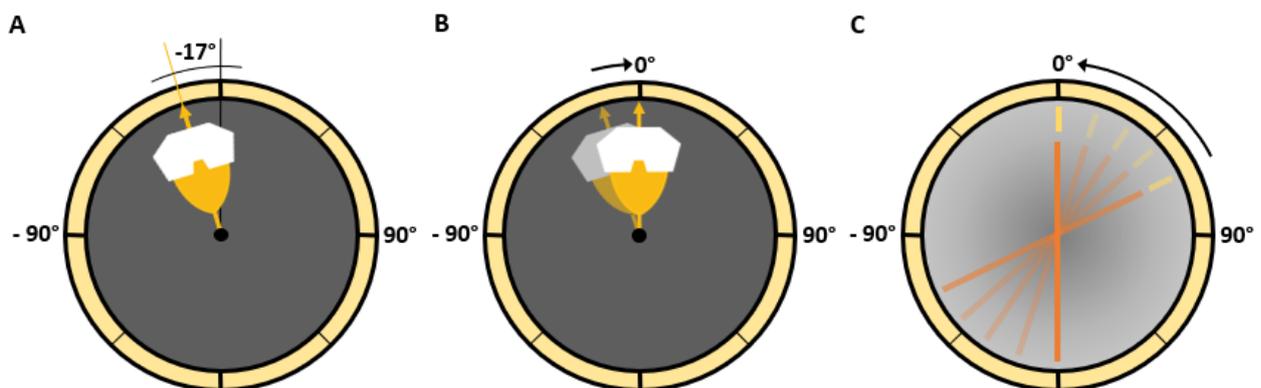


Abbildung 3: Messung der subjektiv aufrechten Kopfposition und visuellen Vertikale

Messung der Abweichung der Kopfposition von der objektiv vertikalen Position als subjektiv aufrechte Kopfposition (SUH) (A). Anschließende Ausrichtung der Kopfposition durch Kommandos des Untersuchenden (B) und Messung der subjektiven Vertikalen durch Ausrichtung der Geraden mittels palpabler Tasten einer Handbedienung durch den Probanden (C). [eigene Darstellung]

Weiterführende Untersuchungen in Studie 2 – Diplopiecharakterisierung

Im Studienarm der Diplopiecharakterisierung erfolgte zusätzlich eine ophthalmologische Untersuchung durch eine Augenärztin mit Expertise in optometrischer Beurteilung von 45 der insgesamt 125 in dieser Studie inkludierten Patienten. Dabei wurde der bestmöglich korrigierte Visus mittels eines Prüffeldes mit Landoltringen erfasst. Manifeste und latente Strabismus wurden durch den unilateralen und alternierenden Abdecktest detektiert und differenziert (39). Zur Erfassung einer Konvergenzinsuffizienz wurde der Nahpunkt der Akkommodation bestimmt (40). Weiterhin wurden nicht-motorische Symptome näher erfragt mittels des Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQuest) näher erfragt (41).

Weiterführende Untersuchungen in Studie 3 – Kognition

Die ausführliche Kognitionstestung erfolgte mit der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-Plus (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) (42). Diese erfasst die verschiedenen kognitiven Bereiche über die folgenden Tests: verbale Flüssigkeit (Tiere und S-Wörter); Boston Naming Test; MMSE; Wortliste Lernen, Erinnern und Wiedererkennen; Figuren Abzeichnen und Erinnern; Trail Making Test (TMT) A und B. Zur Beurteilung der globalen Kognition wird die Summe der Einzelergebnisse, exklusive des MMSE, verwendet (43).

Die Visuokognition wurde mittels Tests der „Visual Object and Space Perception Battery“ (VOSP) (44) sowie der Einzelbewertung des Abzeichnens der überlappenden Fünfecke aus dem MMSE (Pentagontest) weiter untersucht. Die Tests der Exekutivfunktion wurden um den Uhrentest ergänzt (45). Um die ausreichende visuelle Leistungsfähigkeit der Probanden sicherzustellen, erfolgte initial der Screeningtest des VOSP. Anschließend wurden zur Beurteilung der Raumwahrnehmung die Einzeluntersuchungen „Punkte zählen“, „Ziffern lokalisieren“ (Bestimmung der korrelierenden Ziffer, die sich an derselben Stelle innerhalb eines Quadrats befindet, wie ein Punkt in einem weiteren Quadrat) und „Würfelanalyse“ (Bestimmung der Anzahl der Würfel, die eine komplexe Figur bilden) eingesetzt. Die Objektwahrnehmung wurde über die „Silhouettenerkennung“ evaluiert, bei der die Silhouette eines realen Objektes aus vier Silhouetten, von denen drei zufällige Formen haben, erkannt werden muss. Alle Testergebnisse wurden in z-Scores transformiert, wobei die Mittelwerte der Ergebnisse der HC als Referenz einer altersähnlichen neurologisch gesunden Kohorte genutzt wurden.

Zur weiteren Evaluation erfolgte die Zusammenfassung der CERAD-Tests zu den fünf kognitiven Domänen, also dem Gedächtnis, der Sprache, der Exekutivfunktion, der Aufmerksamkeit und der Visuokognition. Eine kognitive Einschränkung in einem der Bereiche wurde angenommen, wenn das Ergebnis eines Untertests mehr als 1,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert der HC lag.

Zur weiteren Beurteilung der Auswirkungen und Korrelationen wurden bei den Probanden dieser Kohorte zudem die nicht-motorischen Symptome mittels des Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQuest) (41), des Beck-Depressions-Inventar (BDI) (46), der Fatigue Severity Scale (47) und der Epworth Sleepiness Scale (48) näher erfragt.

2.3 Statistische Methoden

Zur Datenverwaltung und statistischen Analyse wurde das Statistical Package for Social Sciences (SPSS Versionen 23 für Studie 1/2 und 26 für Studie 3) verwendet. Es wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Interquartilenbereiche bestimmt. Nominale Parameter der soziodemographischen Daten und klinischen Symptome wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Die Unterschiede der ordinal und metrisch skalierten Daten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test untersucht, wenn zwei verschiedenen Untergruppen vorlagen. Für den Vergleich von mehreren Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test eingesetzt sowie der Dunn-Bonferroni-Tests zur post-hoc Analyse der Unterschiede einzelner Untergruppen. Die Zusammenhänge zwischen den SVV-Parametern bzw. den Diplopieparametern mit den klinischen Merkmalen wurden mittels der Rangkorrelation nach Spearman ermittelt, während die Interaktion zwischen klinischen Merkmalen und dem Auftreten von VH (als abhängige Variable) mittels einer logistischen Regressionsanalyse untersucht wurde. Als allgemeines Signifikanzlevel wurde $p < 0,05$ angewandt, welches in den post-hoc Analysen Bonferroni-korrigiert war.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse Studie 1 – Erhöhte Abweichung und Varianz der SVV

Die folgenden Daten stellen einen Ausschnitt der in der SVV-Studie (49) bereits publizierter Ergebnisse dar. In die SVV-Studie konnten 58 PD-Patienten und 28 HC eingeschlossen werden. Die beiden Gruppen wiesen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Geschlechts oder der allgemeinen Kognition (MMSE) auf (siehe Tabelle 1).

Die Abweichung der SVV war bei den PD-Patienten höher als bei den HC (Median PD 2,8° vs. HC 1,3°; $p < 0,001$). Dieser Unterschied bestand auch, wenn zwischen milder und fortgeschrittener Parkinsonerkrankung differenziert wurde (siehe Abbildung 4A).

Die Variabilität der SVV war ebenfalls bei den PD-Patienten höher als bei den HC (Median PD 2,1° vs. HC 1,0°; $p < 0,001$). Die post-hoc Analyse zeigte diesen Unterschied jedoch nur zwischen HC und schwerer betroffenen PD-Patienten ($H \& Y > 2$; $p < 0,001$) bzw. zwischen milder und schwerer Betroffenen ($H \& Y \leq 2$; $p = 0,003$), nicht jedoch zwischen HC und milder Erkrankten ($p = 0,106$, siehe Abbildung 4B).

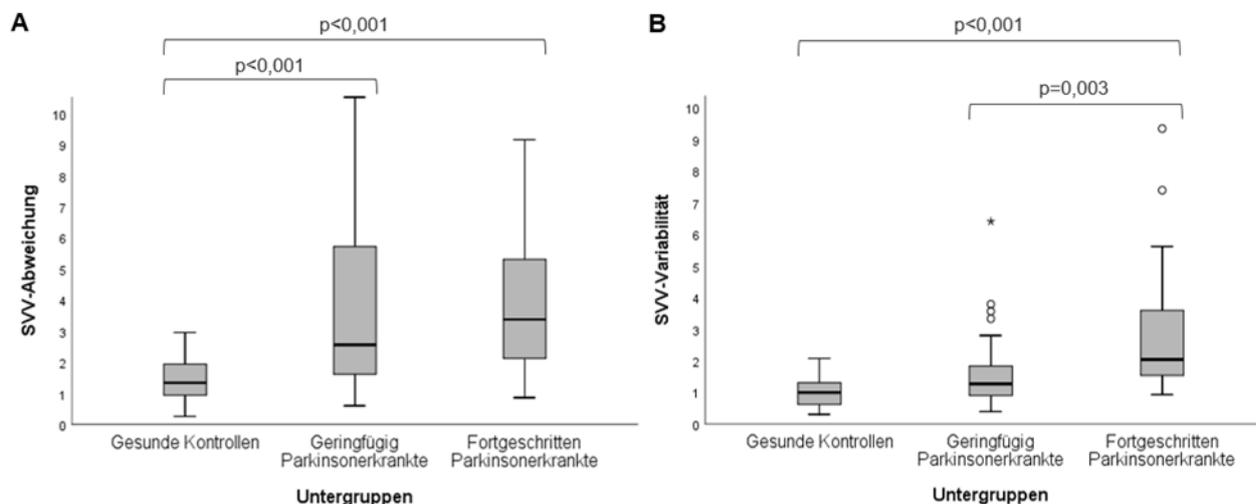


Abbildung 4: Abweichung und Variabilität der subjektiven visuellen Vertikale

Abweichung (A) und Variabilität (B) der subjektiven visuellen Vertikale von gesunden Kontrollprobanden gegenüber Parkinsonpatienten mit geringfügiger ($H \& Y \leq 2$) bzw. fortgeschrittener Erkrankung ($H \& Y > 2$).
 [verändert nach Figure 1, Studie 1 (49)]

Die Abweichung der SVV korrelierte bei den PD-Patienten mit dem Gesamtscore der Motorik (MDS-UPDRS III; $r=0,374$, $p=0,005$), nicht jedoch mit einzelnen entscheidenden Parametern wie dem Hoehn-und-Yahr-Stadium ($p=0,47$), der posturalen Instabilität ($p=0,44$), den Parametern des Gehens (jew. $p>0,05$) oder den Dyskinesien (MDS-UPDRS IV; $p=0,78$).

Hingegen finden sich Korrelationen zu den Ergebnissen des Tinetti-Tests ($r=-0,499$; $p<0,001$). Dabei ist eine höhere SVV-Abweichung sowohl mit Einschränkungen bei Parametern des Gangs als auch des Gleichgewichts verbunden. Im Gegensatz zur Abweichung korreliert die Variabilität der SVV mit der posturalen Instabilität (gemessen im Item 3.12 des MDS-UPDRS ($r=0,455$; $p<0,001$), dem Hoehn-und-Yahr-Stadium ($r=0,481$; $p<0,001$) und der subjektiven Einschätzung der Probanden zur Stand- und Balanceeinschränkung ($r=4,82$; $p<0,001$), ebenso wie mit der schlechteren Gesamtwertung des Tinetti-Tests ($r=-0,517$; $p<0,001$). Die subjektiv aufrechte Kopfposition der PD-Patienten wich stärker von der Vertikalen ab als die der HC (Median PD $3,2^\circ$ vs HC $1,7^\circ$; $p=0,001$). Dabei zeigte sich keine Assoziation der Richtung der Kopfneigung zur Lateralisation der motorischen Symptome, jedoch eine schwache, aber signifikante Korrelation zur gleichseitigen Abweichung der SVV ($r=0,284$; $p=0,003$).

Tabelle 1 Soziodemographische Daten und Parkinsoncharakteristika

	Studie 1 – SVV			Studie 2 – Diplopie			Studie 3 – Kognition			p- Werte
	Gesunde Kontrollen	PD- Patienten	p- Werte	PD- Patienten ohne Diplopie	PD- Patienten mit Diplopie	p- Werte	Gesunde Kontrollen	PD- Patienten ohne Diplopie	PD- Patienten mit Diplopie	
Anzahl	28	58		88	37		24	26	24	
Alter (Jahre)	66,5 ± 13,2	69,2 ± 9,8	0,347	70,5 ± 9,3	73,3 ± 8,0	0,132	69,7 ± 9,1	70,4 ± 8,8	74,3 ± 8,0	0,138 ⁺
Geschlecht (weibl. : männl.)	17 : 11	25 : 33	0,126 [*]	47 : 41	13 : 24	0,062 [*]	17 : 7	12 : 14	6 : 18	0,006 [*]
Erkrankungs- dauer (Jahre)		6,6 ± 5,6		6,4 ± 7,3	10,1 ± 5,5	0,007		7,4 ± 6,5	8,5 ± 6,2	0,572
Hoehn & Yahr		2,4 ± 0,7		2,5 ± 0,7	3,0 ± 0,9	0,003		2,4 ± 0,6	2,9 ± 0,9	0,066
UPDRS III		29,5 ± 8,9		31,5 ± 10,3	36,4 ± 12,1	0,087		31,1 ± 10,2	35,8 ± 11,8	0,268
UPDRS IV		1,7 ± 3,3		1,2 ± 2,5	4,3 ± 5,3	0,009		1,1 ± 2,7	4,0 ± 4,4	0,046
LED		608 ± 433		578 ± 431	820 ± 523	0,011		658 ± 550	793 ± 523	0,214
Bildungsjahre				10,8 ± 2,8	11,4 ± 3,0	0,396	13,0 ± 3,6	12,2 ± 3,1	11,8 ± 3,4	0,354 ⁺
MMSE	28,7 ± 1,2	28,1 ± 1,6	0,122	27,9 ± 1,6	27,7 ± 1,5	0,491	28,3 ± 1,2	28,0 ± 1,3	27,9 ± 1,7	0,554 ⁺

Soziodemographische und parkinsonspezifische Charakteristika der verschiedenen Untergruppen der drei Studien mit dem Vergleich von Gesunden Kontrollen vs. Parkinsonpatienten (PD-Patienten) bzw. PD-Patienten mit und ohne Diplopie. Angegeben sind die Mittelwerte und Standardabweichungen für alle Daten bis auf das Geschlecht. Die Berechnungen erfolgten mit dem Mann-Whitney-U-Test, bis auf den Vergleich des Geschlechts durch den Chi-Quadrat-Test (markiert mit *) und die Vergleiche von drei Untergruppen, die mittels des Kruskal-Wallis-Tests durchgeführt wurden (markiert mit +).

3.2 Ergebnisse Studie 2 – Charakterisierung der Diplopie

Die folgenden Daten stellen einen Ausschnitt der in der Diplopie-Studie (50) bereits publizierter Ergebnisse dar. Von den untersuchten 125 PD-Patienten gaben 29,6% (n=37) an, im vergangenen Monat unter Diplopie gelitten zu haben. Alle bis auf einen fühlten sich dadurch in ihrem Alltag eingeschränkt. Die mittlere Dauer seit dem ersten Auftreten betrug 13,1 ($\pm 11,3$) Monate, wobei die Diplopie bei den meisten Betroffenen sehr häufig auftrat (49% täglich/permanent) mit zumeist milder bis moderater Ausprägung (87% mild/moderat). Diplopie führte zu visuellen Problemen in der Nähe (84%) und Ferne (68%).

Verglichen mit den PD-Patienten ohne Diplopie unterschieden sich diejenigen mit Diplopie nicht signifikant in Bezug auf Alter, Geschlecht, ophthalmologische Komorbiditäten oder globale kognitive Funktion (siehe Tabelle 1). Diplopie zeigte sich bei PD-Patienten aller Erkrankungsstadien, trat jedoch häufig nach längerer Erkrankungsdauer ($p=0,007$), in höherem Hoehn-und-Yahr-Stadium ($p=0,003$) und bei höherer LED ($p=0,011$) auf. Es zeigten sich schwache bis moderate Korrelationen zwischen der Diplopieausprägung und der LED ($r=0,192$; $p=0,032$), der Erkrankungsdauer ($r=0,205$; $p=0,022$) sowie dem Verschwommensehen ($r=0,413$; $p<0,001$). Die Diplopiepatienten litten häufiger unter motorischen Fluktuationen ($p=0,009$) und berichteten häufiger über kognitive Probleme ($p=0,0001$) und Apathie ($p=0,032$). Weiterhin litten sie häufiger unter weiteren visuellen Problemen, wie einer eingeschränkten Raumwahrnehmung (16,2% vs. 2,3%; $p=0,004$), Verschwommensehen (35,1% vs. 13,6%; $p=0,006$) und Problemen bei der Kontrastwahrnehmung (21,6% vs. 3,4%; $p=0,001$). Visuelle Halluzinationen wurden häufiger durch Diplopiepatienten berichtet als durch PD-Patienten ohne Diplopie (51,4% vs. 25,0%; $p=0,004$), wobei auch der Schweregrad (1,0 vs. 0,4; $p=0,001$) und die Häufigkeit des Auftretens (1,6 vs. 0,6; $p=0,001$) der VH bei den Diplopiepatienten höher war. Eine logistische Regressionsanalyse wurde mit vier einzelnen Prädiktoren (Verschwommensehen, Diplopie, Erkrankungsdauer $> 7,5$ Jahre und LED > 650 mg/Tag, den Mittelwerten der Kohorte entsprechend) und dem Auftreten von VH als abhängige Variable durchgeführt. Dabei zeigte sich die Diplopie als einziger prädiktiver Faktor sowohl in der einzelnen Testung (Odds Ratio 3,2) als auch in der Inklusion aller vier Prädiktoren in ein Modell (Odds Ratio 2,5), während LED, fortgeschrittene Erkrankungsdauer und Verschwommensehen keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von VH hatten.

Eine Untergruppe aus 45 PD-Patienten, davon 27 mit und 18 ohne Diplopie, die keine Unterschiede in den ophthalmologischen Vorerkrankungen aufwiesen, erhielt das ausführliche Assessment. Die Diplopie wurde von diesen Patienten immer als intermittierend beschrieben, niemand hatte permanent Doppelbilder. Dabei berichteten 51,9% von intermittierenden Phasen kompletter Diplopie und 66,7% von isolierter Diplopie. Die ophthalmologische Testung zeigte bei den Diplopiepatienten im Vergleich zu den PD-Patienten ohne Diplopie ein häufigeres Auftreten von Konvergenzinsuffizienz (55,6% vs. 11,1%; $p=0,003$) und dekompenzierter Heterophorie (37,0% vs. 6,7%; $p=0,032$). Weiterhin bestand eine Assoziation der Diplopie zu motorischer Off-Fluktuation (23,1%), Linderung der Diplopie nach Levodopatherapie (19,2%) und gleichzeitigem Auftreten von visuellen Halluzinationen (19,2%). Die mit Diplopie zusammenhängenden klinischen Aspekte und Mechanismen sind in Abbildung 5 dargestellt.

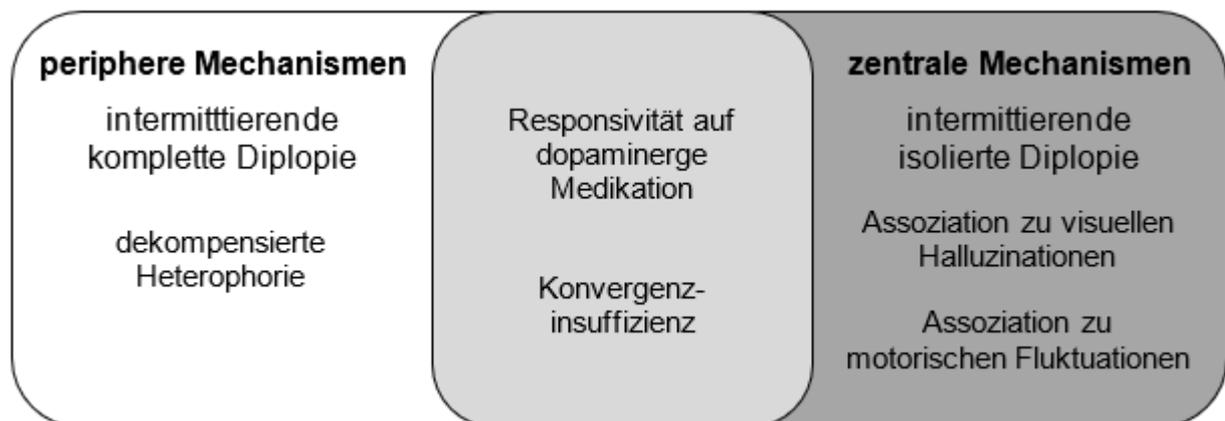


Abbildung 5: Mechanismen in Zusammenhang mit Diplopie bei Morbus Parkinson

Mit Diplopie verbundene klinische Merkmale unterteilt in mögliche periphere Mechanismen (links) bzw. zentrale Mechanismen (rechts) sowie sich in der Ursache möglicherweise überschneidende Symptome (mittig). [verändert nach Figure 2, Studie 2 (50)]

3.3 Ergebnisse Studie 3 – Eingeschränkte visuokognitive Fähigkeiten

Die folgenden Daten stellen einen Ausschnitt der in der Kognitions-Studie (51) bereits publizierter Ergebnisse dar. In die ausführliche Kognitionstestung konnten wir 24 Parkinsonpatienten mit Diplopie (PD Diplopie) und angepasst auf die Alters- und Ausbildungsstruktur 24 gesunde Kontrollprobanden und 26 PD-Patienten ohne Diplopie (PD Kontrollen) einschließen. Letztere waren nach Erkrankungsdauer, motorischer Beeinträchtigung (Summe des UPDRS III) und LED gematcht (soziodemographische Daten siehe Tabelle 1). Im visuellen Screeningtest des VOSP, der eine ausreichende visuelle Fähigkeit zur Komplettierung der anderen Aufgaben sicherstellt, zeigten sich

ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Im Vergleich zur den PD Kontrollen waren keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von VH und Kontrastsensitivität nachweisbar. Unter Verschwommensehen litten die PD Diplopie häufiger ($p=0,007$) als die PD Kontrollen.

PD-Patienten mit Diplopie wiesen insgesamt mehr nicht-motorische Symptome auf als die PD Kontrollen (Summe des NMSQuest; $p=0,021$). Im Einzelnen berichteten die PD Diplopie häufiger über kognitive Probleme als die PD Kontrollen und HC (UPDRS I.1; $p=0,0001$). Diese subjektive Einschränkung wies jedoch meist eine geringe Schwere ohne Interferenz mit Alltagsaktivitäten auf. Weiter bemerkten die PD Diplopie häufiger Aufmerksamkeits- und Merkfähigkeitsprobleme ($p<0,001$), ebenso wie Apathie ($p=0,030$), Wahrnehmungseinschränkungen ($p<0,0001$) und gastrointestinale Symptome ($p=0,036$). Bei den weiteren nicht-motorischen Symptomen, bezogen auf das Herz-Kreislauf-System, die Stimmung, den Schlaf, die Harn- und Sexualfunktionen, konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Im Vergleich zu den HC litten alle PD-Patienten unter mehr Halluzinationen ($p<0,001$), Fatigue ($p=0,004$), Tagesschläfrigkeit ($p=0,026$) und depressiven Symptomen (BDI; $p=0,008$), zwischen PD-Patienten mit bzw. ohne Diplopie waren jedoch keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

Die globale kognitive Funktion, gemessen durch den MMSE und die Gesamtsumme des CERAD, war zwischen den drei Untergruppen nicht signifikant unterschiedlich. In den Tests zur Sprach- und Gedächtnisfunktion zeigten sich ebenfalls keine Gruppenunterschiede. Die PD Diplopie erzielten im Aufmerksamkeitstest TMT-A schlechtere Ergebnisse als die HC ($p=0,002$ post-hoc), nicht jedoch als die PD Kontrollen ($p=0,408$ post-hoc). Die Tests der Exekutivfunktion zeigten unterschiedliche Ergebnisse: So schnitten PD-Patienten mit Diplopie im TMT-B ($p=0,044$ post-hoc) und der phonematischen Flüssigkeit ($p=0,030$ post-hoc) schlechter ab als die PD Kontrollen, wohingegen sich bei der semantischen Wortflüssigkeit ($p=0,33$) und dem Uhrentest ($p=0,30$ posthoc) keine signifikanten Unterschiede nachweisen ließen (Einzelergebnisse siehe Tabelle 3, Studie 3 (51)). Alle Tests der visuell-räumliche Orientierung zeigten signifikante Unterschiede zwischen den drei Untergruppen (siehe Abbildung 6).

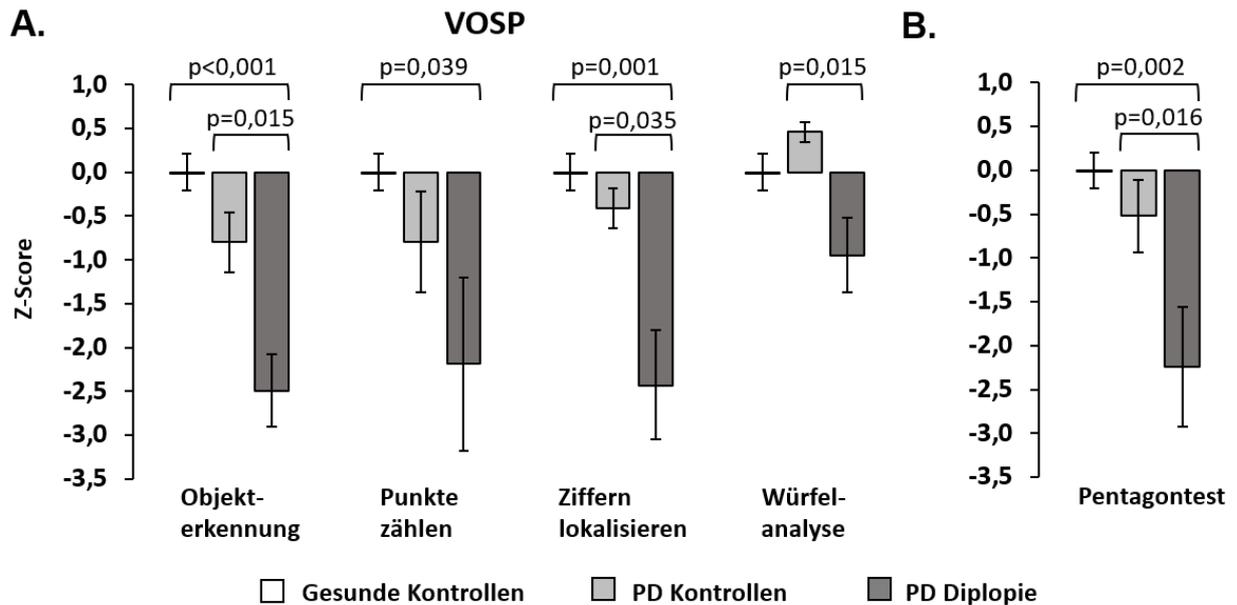


Abbildung 6: Ergebnisse der visuokognitiven Testungen

Vergleich der Testergebnisse A) des VOSP und B) des Pentagontests zwischen den Gesunden Kontrollen und den Parkinsonpatienten ohne bzw. mit Diplopie (PD Kontrollen bzw. PD Diplopie). Vergleiche der z-Scores mittels Kruskal-Wallis-Test, Dunn-Bonferroni-Tests zur post-hoc Analyse der Unterschiede zwischen den drei Untergruppen. [verändert nach Figure 2, Studie 3 (51)]

Die Analyse der kognitiven Domänen mittels der Zusammenfassung von CERAD-Untertests ergab eine signifikante Beeinträchtigung der PD Diplopie im Vergleich zu den PD Kontrollen ($p=0,009$ post-hoc) und den HC ($p<0,001$ post-hoc) im Bereich der visuell-räumlichen Funktion (siehe Abbildung 7). Weiterhin unterschieden sich die PD Diplopie von den HC bezogen auf die Aufmerksamkeit ($p=0,024$, post-hoc).

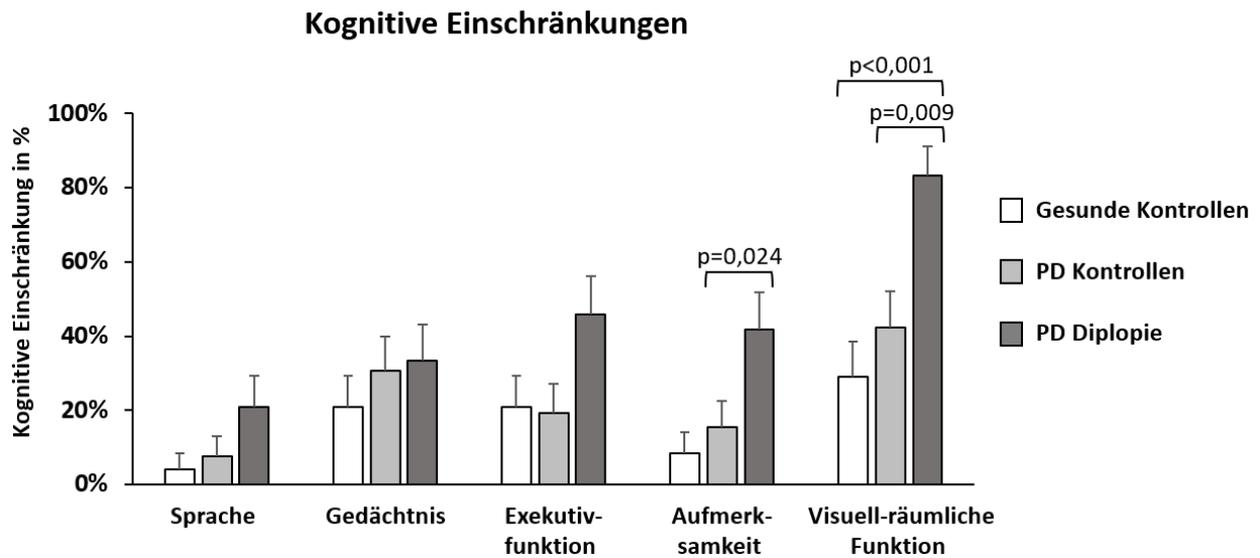


Abbildung 7: Kognitive Einschränkungen

Vergleich der Anteile von Probanden mit Einschränkungen in den kognitiven Domänen zwischen den Untergruppen der Gesunden Kontrollen und der Parkinsonpatienten ohne bzw. mit Diplopie (PD Kontrollen bzw. PD Diplopie). Die kognitiven Domänen setzen sich zusammen aus der Sprache, getestet durch den Boston Naming Test, der Gedächtnisfunktion, getestet mittels des Abrufens einer Wortliste und von Figuren aus dem Gedächtnis, der Exekutivfunktion, getestet durch die phonematische Flüssigkeit und den TMT-B, der Aufmerksamkeit, evaluiert durch den TMT-A, und der visuell-räumlichen Funktion, die durch das Abzeichnen von Figuren beurteilt wurde. Vergleiche mittels Chi-Quadrat-Test, p -Werte der Untergruppenverleiche Bonferroni-korrigiert. Es werden nur signifikante Unterschiede gezeigt. [verändert nach Figure 2, Studie 3 (51)]

4 Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

In den drei durchgeführten Studien mit den Ergebnissen von insgesamt 130 PD-Patienten und 37 HC konnte gezeigt werden, dass Parkinsonpatienten von Störungen der visuellen und vestibulären Wahrnehmung stark betroffen waren. Dabei wurden in der ersten Studie Parameter der subjektiven visuellen Vertikale, in den anderen beiden Studien klinische Assoziationen der Diplopie untersucht.

Die erste Studie war auf die Vertikalitätswahrnehmung von 58 PD-Patienten fokussiert. Es zeigten sich erhöhte SVV-Abweichung bei PD-Patienten aller Krankheitsstadien. Die SVV-Variabilität war jedoch erst bei höhergradig Erkrankten mit deutlich eingeschränkter posturaler Instabilität erhöht. Sowohl SVV-Abweichung als auch die SVV-Variabilität wiesen eine Korrelation zu Beeinträchtigungen von Stand und Gang auf (49).

In der zweiten Studie wurde die Diplopie näher untersucht. Die Angabe von Doppelbildern bei 37 der 125 untersuchten PD-Patienten war mit einem höheren Erkrankungsstadium, einer längeren Erkrankungsdauer und mit mehr Fluktuationen assoziiert. Diplopie war eine häufig auftretende visuelle Störung mit verschiedenen Unterformen und Ausprägungsgraden, die den Alltag trotz des meist intermittierenden Charakters negativ beeinflusste. Periphere Mechanismen wie die dekompenzierte Heterophorie ließen sich ebenso identifizieren wie zentrale Mechanismen, z.B. die Assoziation zu motorischen Fluktuationen und visuellen Halluzinationen. Bemerkenswert war die Levodoparesponsivität der Diplopie sowie die Tatsache, dass Diplopie einen prädisponierenden Faktor für visuelle Halluzinationen darstellt (50).

In der dritten Studie mit insgesamt 74 Probanden, davon 50 PD und 24 HC, berichteten die Diplopiepatienten über mehr subjektiv wahrgenommene kognitive Einschränkungen. Dagegen konnte in der Testung der globalen kognitiven Funktion kein Unterschied zwischen der gesunden Kontrollkohorte und den Untergruppen der PD-Patienten aufgezeigt werden. Differenziert nach den kognitiven Teilbereichen erzielten jedoch die PD-Patienten mit Diplopie in Untertests der Visuokognition und Exekutivfunktion signifikant schlechtere Ergebnisse (51).

4.2 Ergebnisinterpretation und Einbettung in den bisherigen Forschungsstand

Nachfolgend werden die Charakteristika der subjektiven visuellen Vertikale und der Diplopie und deren klinische Assoziationen mit den Ergebnissen bisheriger Studien verglichen und die zu Grunde liegenden Mechanismen im Rahmen des bisherigen Forschungsstandes evaluiert.

Klinik der Parameter der subjektiven visuellen Vertikale

Sowohl die Abweichung als auch die Variabilität der SVV zeigten deutlich höhere Deviationen bei den PD-Patienten als bei den gesunden Kontrollprobanden, was die Ansicht erhärtet, dass PD-Patienten eine gestörte Vertikalitätswahrnehmung aufweisen (49). Frühere Studien hatten die SVV-Abweichung in aufrechter Position als unbeeinträchtigt angesehen (13–15), was jedoch in aktuelleren Studien angezweifelt wurde (7,8,52). Jenes kann einerseits durch verbesserte Messmethoden mittels computergestützter Systeme in den aktuelleren Studien erklärt werden (8,52) und andererseits durch die unterschiedliche Auswertung der Messwinkel. So ergibt eine Auswertung der Rohwerte der Messwinkel unauffälliger Mittelwerte als die Verwendung von Absolutwerten, da sich Abweichungen um die 0°-Vertikale in die eine oder andere Richtung durch umgekehrte Vorzeichen nivellieren. Die insgesamt höhere Abweichung der SVV kann deutlich in den Absolutwerten und den erhöhten Standardabweichungen erkannt werden, die auch in den Publikationen mit als unauffällig ausgewerteter SVV-Abweichung erkennbar sind (7,13,53). Nachweisbar war die pathologische SVV-Abweichung bereits in frühen Erkrankungsstadien und es zeigten sich Assoziationen zu einem veränderten Gangbild (49). In Konsistenz zu anderen Studien mit seitlicher Rumpfabweichung der PD-Patienten war die SVV-Abweichung zudem häufiger mit einer meist ipsilateralen Kopfneigung (8,54) assoziiert und weniger mit Parametern der allgemeinen motorischen Beeinträchtigung (erfasst durch den UPDRS) verbunden (7,49). In den wenigen bisherigen Studien, die die Variabilität bei PD-Patienten untersuchten, zeigte sich diese im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden analog zu unseren Ergebnissen erhöht (7,49,52). Dabei wurden die klinisch assoziierten Symptome ebenso wie der Zeitpunkt des Auftretens im Krankheitsverlauf bisher nicht untersucht. Wir konnten Verbindungen zu Einschränkungen des Gangs und Gleichgewichts, ebenso wie zu Markern der posturalen Instabilität und der schwereren motorischen Beeinträchtigung und damit dem fortgeschritteneren Krankheitsverlauf aufzeigen (49). Die SVV-Variabilität

korreliert zusätzlich mit Gleichgewichtsproblemen während des Haltens einer aufrechten Position, die bei PD-Patienten mit Phänomenen wie einem Schwanken des Körpers und einem Haltetremor einhergehen (49,55). Unterschiedliche „Haltungsmuster“ von Patienten mit vorherrschender SVV-Variabilitätsstörung sind somit mit der Idee eines Verarbeitungsdefizits höherer Ordnung in Einklang zu bringen, sodass als Ursache eine schlechte Integration des polymodalen sensorischen Inputs denkbar ist (49).

Mechanismen der veränderten Vertikalitätswahrnehmung

Die verstärkte Abweichung der SVV kann aus verschiedenen peripheren und zentralen Läsionen vom Labyrinth bis zum vestibulären Kortex resultieren (56). So führen periphere Schädigungen ebenso wie pontomedulläre Läsionen zu einer ipsiversiven Neigung der SVV, während pontomesenzephaläre Schädigungen eine Kontraversion induzieren. (56). Studien an Schlaganfallpatienten deuten darauf hin, dass eine verstärkte SVV-Abweichung vor allem eine Störung der otolithischen Funktion oder der vestibulären Verarbeitung widerspiegelt (10,57,58). Auch für PD-Patienten konnte eine Repräsentation der statischen Funktion der Otolithen durch die SVV-Abweichung gezeigt werden (52) bzw. ein häufiges Auftreten von vestibulären Störungen nachgewiesen werden (59,60). Abweichend davon wird die Variabilität der SVV als Marker der Unsicherheit über die Vertikalausrichtung angesehen. Sie weist auf ein polymodales Defizit der sensorischen Integration hin (7,10,49,61).

Das frühere Auftreten der verstärkten SVV-Abweichung in unserer Studie könnte sich bezogen auf Braaks Theorie der aufsteigenden axonalen Verbreitung der Neurodegeneration (62) dadurch erklären, dass diese am ehesten mit dem kaudaleren vestibulären System verbunden ist. In histopathologischen Studien ließen sich Lewy-Körper-Pathologien in Hirnnerven einschließlich der vestibulären Kerne von PD-Patienten nachweisen (63). Dahingegen wäre die erhöhte SVV-Variabilität, in diesem Konzept als höhergradige Dysfunktion verstanden, entsprechend unseren Ergebnissen erst später im Krankheitsverlauf zu erwarten, wenn die neurodegenerativen Prozesse zu den jeweiligen Bereichen des Großhirns aufgestiegen sind (49).

Therapeutisch beeinflussbar erscheint insbesondere in früheren Erkrankungsstadien die Ermöglichung optimaler Verhältnisse in der primären Perzeption von visuellen, somatosensorischen und vestibulären Reizen, um bei noch intakter zentralnervöser Verarbeitung den Ausgleich der gestörten vestibulären Funktion durch die visuelle Wahrnehmung zu erreichen. Denn für die Balance der PD-Patienten mit gestörter

vestibulärer Funktion konnte eine erhöhte visuelle Dependenz nachgewiesen werden (64). Jedoch ist die visuelle Wahrnehmung von PD-Patienten häufig ebenfalls gestört (16) und von peripheren bis hin zu zentralnervösen Mechanismen beeinflusst (26). Dabei stellt insbesondere die Diplopie ein häufiges visuelles Symptom dar, das oft vernachlässigt wird (50).

Diplopiecharakterisierung

Konsistent zu bisherigen Studien ergab sich in unserer Kohorte im strukturierten Interview eine Prävalenz der Diplopie von 30% im vergangenen Monat. Interview-basiert war bisher ein Auftreten in 30%-38% der PD-Patienten ohne Demenz (16,24) und 58% mit Demenz berichtet worden (24), in Fragebögen ergab sich eine Prävalenz von 14-28% (20,33,65,66). Dabei war die Wahrscheinlichkeit des Auftretens ansteigend mit der Dauer des evaluierten Zeitraums (65,66). Die mangelnde Erfassung der Diplopie im klinischen Alltag könnte an der Notwendigkeit des aktiven Nachfragens liegen, da sonst visuelle Beschwerden eher gegenüber dem Augenarzt anstatt dem Neurologen erwähnt werden (50), oder auch an der Kategorisierung der isolierten Diplopie als geringgradige visuelle Halluzinationen. Die Heterogenität des Symptoms wurde bisher nur unzureichend in Studien evaluiert (66). Differenzieren kann man die Form der kompletten Diplopie, mit Verdopplung des gesamten Blickfeldes, von der isolierten Diplopie, bei der nur einzelne Elemente mehrfach wahrgenommen werden. Letztere wurde seit dem initialen Fallbericht (27) bis zu unserer Studie nicht näher untersucht, jedoch konnte aktuell noch eine weitere Arbeitsgruppe eine ähnliche Prävalenz zeigen (32). Eine erhöhte Aufmerksamkeit für die isolierte Diplopie scheint von Bedeutung zu sein, da das Phänomen bei zwei Dritteln der Patienten mit Diplopie auftritt. Die isolierte Diplopie trat in unserer Kohorte ebenso wie in der nachfolgenden Studie teils auch parallel zu der kompletten Form bei Probanden auf (32,50), was eine differierende Genese vermuten lässt.

Assoziationen von Diplopie und klinischen Markern

Insgesamt manifestiert sich Diplopie in allen Erkrankungsstadien der PD-Patienten, tritt jedoch häufiger bei schwerer Betroffenen und nach längerer Erkrankungsdauer auf (50). Das konnte auch in der größten retrospektiven Auswertung der „Fox Insight Study“ bestätigt werden, die weiterhin Assoziationen zu höherem Alter, weiblichem Geschlecht, nicht-weißen Ethnien und schwereren motorischen und nicht-motorischen Symptomen aufweisen konnte (65). Die zu unserer Studie differenten Ergebnisse der Alters- und

Geschlechtsunterschiede mit mehr Männern in der Diplopiegruppe und ohne signifikante Unterschiede in der Altersstruktur lassen sich am ehesten durch unsere kleine Kohorte erklären. Aus der schwereren motorischen Symptomlast (32,65,66) und teils höheren Erkrankungsdauer (24,65) lässt sich eine enge Verbindung der Diplopie zur PD Erkrankung erkennen, die unabhängig von der reinen altersbedingten Entwicklung von Doppelbildern ist (32,65). Wenn in anderen Studien die motorischen Fluktuationen beurteilt wurden, konnte eine Assoziation dieser zum Auftreten von Diplopie gezeigt werden (66). Bei uns berichteten die Patienten über ein gehäuftes Auftreten von Diplopie während der Off-Phasen und eine Linderung nach Dopamineinnahme (50). Letztere könnte auch einen Einfluss auf die häufiger bei PD-Patienten mit Diplopie auftretende Konvergenzinsuffizienz haben. Für diese ist ein positiver Einfluss dopaminergener Medikation beschrieben (22,67), was auf eine pathophysiologische Beteiligung des Dopamindefizits in den Basalganglien hindeuten könnte (22,32). Denn eine Dysfunktion dieser bedingt eine Inhibition der Colliculi superiores, wodurch die regulären Augenbewegungen inklusive der Konvergenzamplitude beeinträchtigt werden könnten (32). Durch diesen Mechanismus ließen sich zumindest teilweise auch die dekompenzierte Heterophorie, abnormalen Sakkaden und Störungen der Augenfolgebewegungen (26) erklären, die in Zusammenhang mit der Diplopie bei PD-Patienten beobachtet wurden.

Visuelle Halluzinationen und Diplopie

Weiterhin legen unsere Ergebnisse eine eindeutige Assoziation zwischen Diplopie und visuellen Halluzinationen nahe (50). So wiesen mehr PD-Patienten mit Diplopie visuelle Halluzinationen auf, verbunden mit einem höheren Schweregrad und einer größeren Frequenz, und 19% gaben an, dass VH zeitgleich zur Diplopie auftreten würden. Weiterhin ließ sich die Diplopie als einziger signifikanter prädiktiver Faktor für das Auftreten von VH nachweisen (50). Urwyler et al. konnten zeigen, dass rezidivierende visuelle Beschwerden allgemein keinen Prädiktor für komplexe visuelle Halluzinationen darstellen, jedoch Diplopie im speziellen Passagehalluzinationen vorausgeht (20). Eine andere Studie konnte visuelle Halluzinationen nur bei PD-Patienten nachweisen, die auch unter Diplopie litten (32). Das war in unserer Kohorte jedoch nicht der Fall und lässt sich am ehesten auf die geringe Probandenanzahl der anderen Studie zurückführen. Bezogen auf die Unterform der isolierten Diplopie wurden bereits Ähnlichkeiten zu Illusionen, als Form der milden Halluzination, beschrieben (27). Diese gehen im Rahmen

des „PD-Psychose-Spektrums“ den geformten visuellen Halluzinationen voraus (27,28), was auch für die isolierte Diplopie denkbar ist (50). Dabei scheint der Einfluss zentraler Mechanismen in der Entstehung wahrscheinlich, da die duplizierte Wahrnehmung von einzelnen Elementen kaum durch okulomotorische Störungen allein erklärbar ist. Für Passagehalluzinationen, ebenfalls eine Form der milderer Halluzinationen, lassen sich gestörte Mechanismen der Augenbewegungskontrolle im Hirnstamm vermuten, wie auch gestörte subkortikale und kortikale motorische Bahnen, einschließlich der Gebiete des dorsalen Pfades der visuellen Verarbeitung im Parietallappen (68,69).

Kognition und Diplopie

Die Testergebnisse der globalen kognitiven Funktion der PD-Patienten mit und ohne Diplopie unterschieden sich in unserer Kohorte nicht (50), auch nicht nach Matching bezüglich Alter, motorischen Symptomen und dem Auftreten von visuellen Halluzinationen (51). Allerdings gaben die Diplopiepatienten häufiger subjektive kognitive Probleme an, konsistent zu den Ergebnissen der größten Studienpopulation von PD-Patienten mit Diplopie (65). Weiterhin wiesen sie in der detaillierteren neuropsychologischen Testung stärkere Einschränkungen in den meisten Tests zur visuell-räumlichen und visuell-perzeptiven Funktion auf (51). In zwei von vier Einzeltests der Exekutivfunktion erzielten die PD-Patienten mit Diplopie ein schlechteres Ergebnis als diejenigen ohne Diplopie. Insgesamt könnte das auf frühe, subtile Veränderungen in der Exekutivfunktion bei PD-Patienten mit Diplopie hindeuten, die sich zu einer signifikanten Dysfunktion über die Zeit entwickeln könnte. In der kombinierten Analyse der kognitiven Bereiche, Exekutivfunktion, Visuokognition, Gedächtnis, Sprache und Aufmerksamkeit, ergab sich nur für die visuell-räumliche Funktion ein signifikanter Unterschied zwischen PD-Patienten mit Diplopie gegenüber denen ohne und den HC (51). Bisher existieren keine weiteren prospektiven Studien zur Kognition bei PD-Patienten mit Diplopie. Retrospektiv fällt aber ein häufiges Auftreten von Diplopie bei PD-Patienten mit Demenz auf (24,27) und eine größere Studie zeigte Einschränkungen der globalen kognitiven Funktion und des posterioren kortikalen Scores bei Patienten, die innerhalb der folgenden zwei Jahre eine Diplopie aufwiesen (66). Allerdings war dabei auch der Anteil von Patienten mit VH in der Diplopiegruppe deutlich höher, sodass die direkte Assoziation der eingeschränkten Kognition zur Diplopie nicht sicher differenzierbar war. Weiterhin waren keine explizit visuokognitiven Tests integriert.

Visuell-räumliche und visuo-perzeptive Defizite sind insgesamt mit Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens und einer reduzierten Lebensqualität verbunden (20). Dabei sind insbesondere PD-Patienten von der Wahrnehmung ihrer visuellen Umgebung abhängig, da sie motorische Defizite häufig durch die visuelle Steuerung von Bewegungen kompensieren (26). Die visuell-räumlichen Defizite könnten dazu geführt haben, dass die Diplopiepatienten in der Selbsteinschätzung mehr kognitive Probleme angaben (51). Weiterhin ist bekannt, dass bei PD-Patienten, die subjektiv bereits einen kognitiven Abbau erleben, obwohl in der Testung keine messbaren Einschränkungen bestehen, in den folgenden Jahren häufiger eine milde kognitive Einschränkung diagnostiziert wird (70).

Die kognitiven Defizite lassen sich ebenfalls mit der Vermutung vereinbaren, dass Formen der Diplopie zum „Parkinson-Psychose-Spektrum“ gehören könnten (51). Denn auch geformte visuelle Halluzinationen von PD-Patienten sind mit Einschränkungen der visuell-räumlichen Funktion, der Objekterkennung und der Exekutivfunktion assoziiert (28). Umgekehrt waren in PD-Patienten mit anderen Formen leichter visueller Halluzinationen noch keine kognitiven Defizite detektierbar (71). Dennoch zeigten auch diese Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden einen Verlust grauer Substanz im dorsalen Pfad der visuellen Verarbeitung (68). Die kognitiven Veränderungen der Patienten mit geformten Halluzinationen implizieren eine kortikale Beteiligung in okzipitalen und temporalen Regionen (68,69).

Assoziierte Mechanismen der Diplopie

Die Pathophysiologie der Diplopie gilt bisher als nicht ausreichend geklärt (26), wobei einzelne Berichte in Bezug auf Assoziationen zu Konvergenzinsuffizienz und Strabismus existieren (22,27,67,72,73) und auch bereits die Idee einer Assoziation zu visuellen Halluzinationen postuliert wurde (27). Unsere Daten lassen zusammenfassend vermuten, dass es verschiedene Formen der Diplopie gibt, die durch unterschiedliche Mechanismen verursacht werden (51). Zum einen lässt sich die intermittierende komplette Diplopie in Zusammenhang mit Konvergenzinsuffizienz und Strabismus differenzieren, die sich unter ophthalmologischer Therapie verbessert, und zum anderen die Diplopie in Zusammenhang mit motorischen Off-Perioden, die sich durch dopaminerge Medikation lindern lässt. Ein möglicher Zusammenhang dieser beiden Formen, z.B. im Rahmen einer dopaminerg beeinflussten Dysfunktion der Basalganglien und damit der Okulomotorik, lässt sich anhand unserer Daten nicht sicher beurteilen. Eine dritte, differente Form ist

die isolierte Diplopie, die auch parallel zu den anderen Formen der Diplopie auftreten kann und eher mit höheren kortikalen Funktionen assoziiert ist. Die enge Verbindung zu visuellen Halluzinationen lässt allerdings eine Verschlechterung dieser Diplopieform durch eine dopaminerge Medikation vermuten.

4.3 Stärken und Schwächen der Studien

Der Ausschluss von atypischen Parkinsonsyndromen, insbesondere der supranukleären Blickparese, ist im Rahmen der Beurteilung von visuellen Symptomen, der Okulomotorik und der posturalen Instabilität besonders wichtig. Fehldiagnosen sollten in unserem auf Bewegungsstörungen spezialisierten Zentrum jedoch auf ein Minimum reduziert sein, da eine regelmäßige klinische Evaluation der Patienten im Verlauf einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von rund sieben Jahren einschließlich der Beurteilung der L-Dopa-Responsivität erfolgte. Umgekehrt ergibt sich aus der Rekrutierung der Patienten aus einer Hochschulambulanz die Gefahr, Patienten mit größerer Erkrankungsschwere zu untersuchen, die nicht der generellen Parkinsonpopulation entsprechen. Der Effekt auf die Charakterisierung der Wahrnehmungssymptome im Verhältnis zu nicht-/motorischen Symptomen sollte jedoch gering sein, da ein Vergleich zu PD-Patienten ohne diese Wahrnehmungssymptome erfolgt, die aus der gleichen Kohorte stammen.

Beachtenswert ist, dass unseres Wissens noch in keiner anderen Studie gezeigt worden ist, welche Abhängigkeit zwischen Erkrankungsstadien und motorischen Symptomen sowie der SVV-Variabilität besteht. Ebenso fehlten bisher Studien, die kombiniert neurologisch und ophthalmologisch Diplopie und ihre Unterformen untersuchten. Um diese neuen Untersuchungen in dieser für eine monozentrische Studie vergleichsweise großen Kohorte zur ermöglichen, wurde bei einem kleinen Untersucherteam auf eine Verblindung verzichtet. Der daraus resultierende Bias ist jedoch zum einen dadurch reduziert worden, dass die klinisch-neurologische Untersuchung und die neurokognitive Testung meist von unterschiedlichen Personen durchgeführt wurden. Die ophthalmologische Untersuchung erfolgte zudem ohne Kenntnis des neurologischen Status. Zum anderen wurde der Einfluss durch ein striktes Studienprotokoll mit klaren Auswertungskriterien für alle klinischen Tests und vielen weitestgehend untersucherunabhängig Elementen, wie z.B. die computer-gestützte SVV-Erhebung, minimiert. Letztere ist eine besondere Stärke der Studie, da sie eine deutlich objektivere und genauere Messung als die zuvor meist verwendete „Eimermethode“ ermöglicht (74).

Vestibuläre Störungen und weitere neurologische Störungen, wie z.B. zerebrale Infarkte, die sowohl die SVV-Parameter als auch die Diplopie und assoziierte Symptome beeinflussen könnten, wurden nur anamnestisch und klinisch ausgeschlossen. Da sich die Patienten jedoch alle in einer regelmäßigen klinischen neurologischen Betreuung befinden, erscheint es wenig wahrscheinlich, dass klinisch relevante Störungen nicht bereits im Vorhinein aufgefallen wären.

Durch einen initialen visuellen Screeningtest soll ein möglicher Bias, der sich aus einem beeinträchtigten Sehvermögen der Diplopiepatienten in den visuell-kognitiven Tests ergeben würde, verhindert werden. Weiterhin würde man vermuten, dass ein solcher Bias auch zu einem schlechteren Abschneiden in allen weiteren Tests geführt hätte, für die visuelle Fähigkeiten erforderlich sind, wie z.B. dem erneuten Aufmalen der zuvor abgezeichneten Figuren aus dem Gedächtnis (51). In der kognitiven Testung wurden Gruppen verglichen, die sich bezüglich des Alters und des Bildungsstatus nicht unterschieden, um einen möglichen Einfluss hierdurch zu umgehen. Bei den PD-Patienten gab es zusätzlich keine Unterschiede bzgl. des Vorhandenseins von visuellen Halluzinationen, für die häufigere kognitive Dysfunktionen bekannt sind. Jedoch waren PD-Patienten mit Diplopie signifikant häufiger männlichen Geschlechts, was einen Einfluss insbesondere auf Tests der Sprache und der visuell-räumlichen Kognition haben könnte (75). Letztere war in unserer männlich geprägten Diplopiegruppe aber schlechter, was im Widerspruch zu dem sonst besseren Abschneiden von männlichen Probanden in visuell-räumlichen Tests steht (76) und damit keinen Einfluss vermuten lässt (51).

Zusammenfassend sind die großen Stärken unserer Studien zum einen die erstmalige Charakterisierung der Variabilität der SVV bei PD-Patienten mit Konsequenz für die besondere Aufmerksamkeit für Gangstörungen und Stürze und den daraus resultierenden Therapieindikation. Zum anderen lag der Fokus auf der exakten Charakterisierung der Diplopie. Aus dieser können Implikationen für eine patientenspezifische Therapie je nach zu Grunde liegendem Mechanismus abgeleitet werden. Nachteilig ist die fehlende bildmorphologische und longitudinale Untersuchung.

4.4 Implikationen für die Praxis und die zukünftige Forschung

Parkinsonpatienten sind aufgrund ihrer Bewegungsstörung stärker als gesunde Menschen auf ihre Wahrnehmung angewiesen. Das zeigt sich sowohl in der Korrelation der beeinträchtigten posturalen Stabilität mit einer verstärkten Störung der

Vertikalitätswahrnehmung (7,49), die zu häufigeren Stürzen führen kann, wie auch in der Fähigkeit motorische Defizite unter anderem durch visuelle Hilfestellungen auszugleichen. So können z.B. Gangblockaden durch visuelle Hinweise wie Linien auf dem Boden überwunden werden (26). Umgekehrt kann die fehlerhafte visuell-räumliche Einschätzung zu einem häufigeren Anstoßen an Türen führen (16), was in Verbindung mit posturaler Instabilität vermehrte Stürze zur Folge haben könnte.

Die posturale Stabilität kann dabei ebenso wie Stand und Gang durch spezifische physiotherapeutische Angebote verbessert werden (7,77), wenn Defizite rechtzeitig erkannt werden. Bemerkenswert ist, dass vor allem initiale Veränderungen der SVV stärker mit Parametern des Tinetti-Tests, der das Gehen spezifisch untersucht, als mit regulär erfassten Parametern wie dem MDS-UPDRS einhergehen (49). Als ergänzende Instrumente könnten der mit wenig Material- und Zeitaufwand durchführbare Tinetti-Test, wie auch die durch das Computersystem sehr objektiven SVV-Parameter frühzeitig auf Gleichgewichtsstörungen und drohende Stürze aufmerksam machen und die Einleitung z.B. spezifischer physiotherapeutischer Therapien zur Prävention initiieren.

Eine ebenso simple, aber effektive Diagnostik stellt die aktive Frage nach Doppelbildern dar, da diese selten von den Patienten spontan berichtet werden. Die Diplopie weist jedoch einen erheblichen Zusammenhang mit weiteren motorischen und nicht-motorischen Symptomen auf und kann somit als ein Marker für schwerer betroffene PD-Patienten angesehen werden (66). Weiterhin geht sie fast immer mit Einschränkungen der Alltagsaktivitäten einher (50,65). Eine entscheidende Bedeutung für die Auswahl der Therapie hat die Form der Diplopie. Daher sollte zur weiteren Evaluation der Diplopie die Form und Ausprägung sowie der Einfluss auf das tägliche Leben erfragt werden. Zudem sollte eine augenärztliche Untersuchung erfolgen, wenn sich in der klinischen Untersuchung Auffälligkeiten der Augenfolgebewegungen, pathologische Sakkaden oder eine auffällige Konvergenz zeigen (78). Eine Konvergenzinsuffizienz kann ophthalmologisch durch die Verschreibung von Prismengläsern oder durch Konvergenzübungen behandelt werden (25,50,78). Aber auch die Anpassung der dopaminergen Therapie kann zu einer Beschwerdelinderung führen (22,32). Die Therapieformen müssen engmaschig evaluiert werden, um den Erfolg sicherzustellen und mögliche Verschlechterungen zu erkennen. So kann eine gesteigerte Dopaminsubstitution zu isolierter Diplopie (27) oder visuellen Halluzinationen (26) führen. Vereinzelt Therapieversuche der isolierten Diplopie mit atypischen Antipsychotika

waren erfolgreich (27), wie es auch für deren Vertreter Clozapin für visuelle Halluzinationen bei PD-Patienten evident ist (79).

Durch die enge Assoziation von Diplopie und visuellen Halluzinationen muss eine erhöhte Aufmerksamkeit auf eine mögliche kognitive Verschlechterung gerichtet werden. Ein Abbau im Krankheitsprogress erscheint durch die beschriebenen visuokognitiven Einschränkungen und leichten Veränderungen der Exekutivfunktion wahrscheinlich. Das ist insbesondere relevant, weil VH den wichtigsten modifizierbaren Prädiktor für die Entwicklung einer Demenz bei PD-Patienten darstellen (80) und eine rechtzeitige und adäquate Therapie der VH den Übergang zu schwereren Formen der Halluzinationen verlangsamen konnte (81). Da Demenz und psychotische Symptome mit einer reduzierten Funktionalität und einer höheren Mortalität verbunden sind (80), ist deren frühzeitige Detektion entscheidend für das klinische Management der Betroffenen. Zudem führen auch Störungen der Visuokognition selbst typischerweise zu Einschränkungen in den Alltagsaktivitäten, u.a. einer Unsicherheit beim Autofahren (16,82), und resultieren somit häufig in einer reduzierten Lebensqualität (20,50).

Dementsprechend kann eine frühe und korrekte Diagnosestellung sowie die anschließende Therapie von Wahrnehmungsstörungen eine Prävention von Stürzen und Aktivitätseinschränkungen darstellen und den Krankheitsprogress unter Umständen verzögern.

Die Hinweise auf eine Progression der SVV-Variabilität im Krankheitsverlauf und der Diplopie zu höhergradigen visuellen Halluzination und kortikalen Defiziten ergaben sich in unseren Querschnittsstudien aus der Betrachtung von unterschiedlichen Krankheitsstadien. Longitudinale Studien sollten daher zur genaueren Evaluation erfolgen. Dabei ist auch eine höhere Probandenanzahl anzustreben. Weiterhin wurden Rückschlüsse auf zentrale Mechanismen in den Studien auf Grundlage der Beeinträchtigung in klinischen Tests gezogen, sodass in zukünftigen Studien zur weitergehenden Exploration auch bildgebende Verfahren sinnvoll erscheinen.

5 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend konnten wir demonstrieren, dass sensorische Störungen häufige und beeinträchtigende Symptome der Parkinsonerkrankung darstellen, welche auch Einfluss auf motorische und weitere nicht-motorische Symptome haben. Die damit verbundenen Mechanismen können heterogen sein und schließen ophthalmologische und vestibuläre Pathologien sowie Mechanismen der höheren zentralen Verarbeitung ein. Sowohl für die Diplopie als auch die Störung der Vertikalitätswahrnehmung konnten wir zeigen, dass in früheren Erkrankungsstadien Assoziationen zu Mechanismen der peripheren Wahrnehmung und der Verarbeitung auf Hirnstammebene bestehen, während insbesondere in fortgeschrittenen Stadien auch die zentrale Verarbeitung involviert zu sein scheint. Diese fortschreitenden Prozesse lassen sich mit der Theorie der aufsteigenden axonalen Verbreitung der Neurodegeneration nach Braak (62) vereinbaren.

Für die klinische Praxis ist dementsprechend eine erhöhte Aufmerksamkeit für Störungen der visuellen und vestibulären Wahrnehmung erforderlich, wobei demonstriert wurde, dass sich diese Symptome durch einfache Tests bzw. Fragen evaluieren lassen. Die Ergebnisse zeigen, dass die assoziierten Mechanismen beachtet werden müssen, um spezifische Therapien anwenden zu können. So kann der Diplopie durch Prismengläser bei Strabismus oder Anpassung der dopaminergen Therapie bei Konvergenzinsuffizienz oder motorischen Fluktuationen ursächlich entgegengewirkt werden. Den Auswirkungen von Störungen der Vertikalitätswahrnehmung, wie einer eingeschränkten Mobilität oder vermehrten Stürzen, könnte physiotherapeutisch z.B. durch Balancetraining und Sturzpräventionsinterventionen begegnet werden. In fortgeschrittenem Stadium sollte auf mögliche kognitive Defizite geachtet werden, sodass einer Progredienz hin zu visuellen Halluzinationen und der Entwicklung einer Demenz möglicherweise frühzeitig entgegengewirkt werden kann.

Literaturverzeichnis

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2):223–236; discussion 222.
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. DGN S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom-Langversion [Internet]. 2016. 2016 [cited 2021 Jan 29]. Available from: https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030010_LL_langfassung_ips_2016.pdf
3. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, Poncet M, Ali Chérif A. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: Frequent and disabling. *Neurology*. 2002 Aug 13;59(3):408–413.
4. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):235–245.
5. Patel N, Jankovic J, Hallett M. Sensory aspects of movement disorders. *Lancet Neurol*. 2014 Jan 13;13(1):100–112.
6. Azulay JP, Mesure S, Amblard B, Pouget J. Increased Visual Dependence in Parkinson's Disease. *Percept Mot Skills*. 2002 Dec 1;95(3_suppl):1106–1114.
7. Pereira CB, Kanashiro AK, Maia FM, Barbosa ER. Correlation of impaired subjective visual vertical and postural instability in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2014 Nov 15;346(1–2):60–65.
8. Scocco DH, Wagner JN, Racosta J, Chade A, Gershanik OS. Subjective visual vertical in Pisa syndrome. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Aug;20(8):878–883.
9. Bronstein AM. Verticality Perception. In: Binder MD, Hirokawa N, Windhorst U, editors. *Encyclopedia of Neuroscience*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 4180–4182.
10. Bonan I V, Hubeaux K, Gellez-Leman MC, Guichard JP, Vicaut E, Yelnik AP. Influence of subjective visual vertical misperception on balance recovery after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(1):49–55.
11. Bonan I V., Guettard E, Leman MC, Colle FM, Yelnik AP. Subjective Visual Vertical Perception Relates to Balance in Acute Stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87(5):642–646.

12. Utz KS, Keller I, Artinger F, Stumpf O, Funk J, Kerkhoff G. Multimodal and multispatial deficits of verticality perception in hemispatial neglect. *Neuroscience*. 2011 Aug 11;188:68–79.
13. Proctor, F., Riklan, M., Cooper, I. S., Teuber HL. Judgment of visual and postural vertical by parkinsonian patients. *Neurology*. 1964;14(4):287–287.
14. Danta G, Hilton RC. Judgment of the visual vertical and horizontal in patients with parkinsonism. *Neurology*. 1975 Jan;25(1):43–47.
15. Bronstein AM, Yardley L, Moore AP, Cleeves L. Visually and posturally mediated tilt illusion in Parkinson's disease and in labyrinthine defective subjects. *Neurology*. 1996 Sep 1;47(3):651–656.
16. Davidsdottir S, Cronin-Golomb A, Lee A. Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. *Vision Res*. 2005;45:1285–1296.
17. Biousse V, Skibell BC, Watts RL, Loupe DN, Botsch CD, Newman NJ. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology*. 2004;62(2):177–180.
18. Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Qian S, Rodnitzky RL, Dawson JD. Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology*. 2005;65(12):1907–1913.
19. Archibald NK, Hutton SB, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Visual exploration in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Brain*. 2013 Mar;136(3):739–750.
20. Urwyler P, Nef T, Killen A, Collerton D, Thomas A, Burn D, McKeith I, Mosimann UP. Visual complaints and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2014 Mar;20(3):318–322.
21. Weil RS, Schrag AE, Warren JD, Crutch SJ, Lees AJ, Morris HR. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*. 2016 Nov 1;139(11):2827–2843.
22. Almer Z, Klein KS, Marsh L, Gerstenhaber M, Repka MX. Ocular motor and sensory function in Parkinson's disease. *Ophthalmology*. 2012;119(1):178–182.
23. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. The retina in Parkinson's disease. *Brain*. 2009;132(5):1128–1145.
24. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Visual symptoms in Parkinson's

- disease and Parkinson's disease dementia. *Mov Disord*. 2011;26(13):2387–2395.
25. Lepore FE. Parkinson's Disease and Diplopia. *Neuro-Ophthalmology*. 2006 Jan 8;30(2–3):37–40.
 26. Ekker MS, Janssen S, Seppi K, Poewe W, de Vries NM, Theelen T, Nonnekes J, Bloem BR. Ocular and visual disorders in Parkinson's disease: Common but frequently overlooked. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Jul 1;40:1–10.
 27. Nebe A, Ebersbach G. Selective diplopia in Parkinson's disease: a special subtype of visual hallucination? *Mov Disord*. 2007 Jun 15;22(8):1175–1178.
 28. Ffytche DH, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Weintraub D, Ballard C, Aarsland D. The psychosis spectrum in Parkinson disease. Vol. 13, *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 81–95.
 29. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: An 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 2003 Mar 1;60(3):387–392.
 30. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Perry R, Wentzel-Larsen T, Lolk A, Kragh-Sørensen P. The Rate of Cognitive Decline in Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2004 Dec 1;61(12):1906–1911.
 31. Gibson G, Mottram PG, Burn DJ, Hindle J V., Landau S, Samuel M, Hurt CS, Brown RG, M Wilson KC. Frequency, prevalence, incidence and risk factors associated with visual hallucinations in a sample of patients with Parkinson's disease: a longitudinal 4-year study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013 Jun 1;28(6):626–631.
 32. Visser F, Vlaar AMM, Borm CDJM, Apostolov V, Lee YX, Notting IC, Weinstein HC, Berendse HW. Diplopia in Parkinson's disease: visual illusion or oculomotor impairment? *J Neurol*. 2019 Oct 1;266(10):2457–2464.
 33. Martinez-Martin P, Schapira AH V, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, Brown RG, Naidu Y, Clayton L, Abe K, Tsuboi Y, MacMahon D, Barone P, Rabey M, Bonuccelli U, Forbes A, Breen K, Tluk S, Olanow CW, Thomas S, Rye D, Hand A, Williams AJ, Ondo W, Chaudhuri KR. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord*. 2007;22(11):1623–1629.
 34. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of

- idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Mar;55(3):181–184.
35. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, Stern MB, Tilley BC, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, Van Hilten JJ, LaPelle N. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord*. 2007 Jan;22(1):41–47.
 36. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Nov 15;25(15):2649–2653.
 37. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1986;34(2):119–126.
 38. Kegelmeyer DA, Kloos AD, Thomas KM, Kostyk SK. Reliability and Validity of the Tinetti Mobility Test for Individuals With Parkinson Disease. *Phys Ther*. 2007 Oct 1;87(10):1369–1378.
 39. Plange N. Strabismus. In: *Basiswissen Augenheilkunde*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 329–348.
 40. Mazow ML, France TD, Finkleman S, Frank J, Jenkins P. Acute accommodative and convergence insufficiency. In: *Transactions of the American Ophthalmological Society*. American Ophthalmological Society; 1989. p. 158–173.
 41. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, Ondo W, Abe K, MacPhee G, MacMahon D, Barone P, Rabey M, Forbes A, Breen K, Tluk S, Naidu Y, Olanow W, Williams AJ, Thomas S, Rye D, Tsuboi Y, Hand A, Schapira AH V. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord*. 2007;22(13):1901–1911.
 42. Welsh KA, Butters N, Mohs RC, Beekly D, Edland S, Fillenbaum G, Heyman A. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology*. 1994 Apr;44(4):609–614.

43. Chandler MJ, Lacritz LH, Hynan LS, Barnard HD, Allen G, Deschner M, Weiner MF, Cullum CM. A total score for the CERAD neuropsychological battery. *Neurology*. 2005 Jul 12;65(1):102–106.
44. Warrington EK, James M. The visual object and space perception battery. Bury St. Edmunds: Thames Valley Test Company; 1991. 20 p.
45. Shulman KI, Gold DP, Cohen C a., Zuccherro C a. Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1993;8(March):487–496.
46. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561–571.
47. Herlofson K, Larsen JP. Measuring fatigue in patients with Parkinson's disease - the Fatigue Severity Scale. *Eur J Neurol*. 2002;9(6):595–600.
48. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Vol. 14, *Sleep*. 1991. p. 540–545.
49. Schindlbeck KA, Naumann W, Maier A, Ehlen F, Marzinzik F, Klostermann F. Disturbance of verticality perception and postural dysfunction in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2018 Feb 1;137(2):212–217.
50. Schindlbeck KA, Schönfeld S, Naumann W, Friedrich DJ, Maier A, Rewitzer C, Klostermann F, Marzinzik F. Characterization of diplopia in non-demented patients with Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2017 Dec 1;45:1–6.
51. Naumann W, Gogarten J, Schönfeld S, Klostermann F, Marzinzik F, Schindlbeck KA. Diplopia in Parkinson's disease: Indication of a cortical phenotype with cognitive dysfunction? *Acta Neurol Scand*. 2021 Oct 1;144(4):440–449.
52. Hawkins KE, Chiarovano E, Paul SS, MacDougall HG, Curthoys IS. Static and dynamic otolith reflex function in people with Parkinson's disease. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2021 Jun 1;278(6):2057–2065.
53. Bisdorff AR, Wolsley CJ, Anastasopoulos D, Bronstein AM, Gresty MA. The perception of body verticality (subjective postural vertical) in peripheral and central vestibular disorders. *Brain*. 1996;119(5):1523–1534.
54. Huh YE, Seo DW, Kim K, Chung WH, Kim S, Cho JW. Factors Contributing to the

- Severity and Laterality of Pisa Syndrome in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2022 Jan 3;13.
55. 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;133(5):346–354.
 56. Brandt T, Dieterich M. Vestibular syndromes in the roll plane: topographic diagnosis from brainstem to cortex. *Ann Neurol.* 1994 Sep;36(3):337–347.
 57. Baier B, Suchan J, Karnath HO, Dieterich M. Neural correlates of disturbed perception of verticality. *Neurology.* 2012;78(10):728–735.
 58. Brandt T, Dieterich M. The vestibular cortex: Its locations, functions, and disorders. In: *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1999. p. 293–312.
 59. Venhovens J, Meulstee J, Bloem BR, Verhagen WIM. Neurovestibular analysis and falls in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Eur J Neurosci.* 2016;
 60. Vitale C, Marcelli V, Furia T, Santangelo G, Cozzolino A, Longo K, Allocca R, Amboni M, Marciano E, Barone P. Vestibular impairment and adaptive postural imbalance in parkinsonian patients with lateral trunk flexion. *Mov Disord.* 2011;26(8):1458–1463.
 61. Tarnutzer AA, Bockisch C, Straumann D, Olasagasti I. Gravity dependence of subjective visual vertical variability. *J Neurophysiol.* 2009;102(3):1657–1671.
 62. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003 Mar 1;24(2):197–211.
 63. Seidel K, Mahlke J, Siswanto S, Krüger R, Heinsen H, Auburger G, Bouzrou M, Grinberg LT, Wicht H, Korf HW, Den Dunnen W, Rüb U. The brainstem pathologies of Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Brain Pathol.* 2015 Mar;25(2):121–135.
 64. Hawkins KE, Paul SS, Chiarovano E, Curthoys IS. Using virtual reality to assess vestibulo-visual interaction in people with Parkinson's disease compared to healthy controls. *Exp Brain Res.* 2021 Dec 1;239(12):3553–3564.
 65. Hamedani AG, Maguire MG, Marras C, Willis AW. Prevalence and Risk Factors for

- Double Vision in Parkinson Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2021 Jul 1;8(5):709–712.
66. García DS, Ríos LN, Fonticoba T de D, Bartolomé CC, Roca LG, Paineiras MF, Miró CM, Canfield H, Jesús S, Aguilar M, Pastor P, Cosgaya M, Caldentey JG, Caballo I, Legarda I, Vara JH, Cabo I, Manzanares LL, Aramburu IG, Rivera MAÁ, Mayordomo VG, Nogueira V, Puente V, Dotor J, Borrué C, Vila BS, Sauco MÁ, Vela L, Escalante S, Cubo E, Padilla FC, Castrillo JCM, Alonso PS, Losada MGA, Ariztegui NL, Gastón I, Kulisevsky J, Estrada MB, Seijo M, Martínez JR, Valero C, Kurtis M, Fábregues O de, Ardura JG, Redondo RA, Ordás C, Díaz LML, McAfee D, Martínez-Martin P, Mir P. Diplopia Is Frequent and Associated with Motor and Non-Motor Severity in Parkinson's Disease: Results from the COPPADIS Cohort at 2-Year Follow-Up. *Diagnostics.* 2021 Dec 17;11(12):2380.
67. Racette BA, Gokden MS, Tychem LS, Perlmutter JS. Convergence insufficiency in idiopathic Parkinson's disease responsive to levodopa. *Strabismus.* 1999;7(3):169–174.
68. Pagonabarraga J, Soriano-Mas C, Llebaria G, López-Solà M, Pujol J, Kulisevsky J. Neural correlates of minor hallucinations in non-demented patients with Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2014 Mar;20(3):290–296.
69. Diederich NJ, Stebbins G, Schiltz C, Goetz CG. Are patients with Parkinson's disease blind to blindsight? *Brain.* 2014;137(6):1838–1849.
70. Purri R, Brennan L, Rick J, Xie SX, Deck BL, Chahine LM, Dahodwala N, Chen-Plotkin A, Duda JE, Morley JF, Akhtar RS, Trojanowski JQ, Siderowf A, Weintraub D. Subjective Cognitive Complaint in Parkinson's Disease Patients with Normal Cognition: Canary in the Coal Mine? *Mov Disord.* 2020 Jun 10;
71. Llebaria G, Pagonabarraga J, Martínez-Corral M, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A, Kulisevsky J. Neuropsychological correlates of mild to severe hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Dec 15;25(16):2785–2791.
72. Bye L, Chaudhuri K. Diplopia in Parkinson's disease: A clinical and optometric study. In: *Movement Disorders.* WILEY-LISS DIV JOHN WILEY & SONS INC, 111 RIVER ST, HOBOKEN, NJ 07030 USA; 2007. p. S182–S183.
73. Yekta a a, Pickwell LD, Jenkins TC. Binocular vision, age and symptoms.

- Ophthalmic Physiol Opt. 1989 Apr;9(2):115–120.
74. Michelson PL, McCaslin DL, Jacobson GP, Petrak M, English L, Hatton K. Assessment of Subjective Visual Vertical (SVV) Using the “Bucket Test” and the Virtual SVV System. *Am J Audiol*. 2018 Sep 1;27(3):249–259.
 75. Picillo M, Nicoletti A, Fetoni V, Garavaglia B, Barone P, Pellecchia MT. The relevance of gender in Parkinson’s disease: a review. Vol. 264, *Journal of Neurology*. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2017. p. 1583–1607.
 76. Guerrieri GM, Wakim PG, Keenan PA, Schenkel LA, Berlin K, Gibson CJ, Rubinow DR, Schmidt PJ. Sex differences in visuospatial abilities persist during induced hypogonadism. *Neuropsychologia*. 2016 Jan 29;81:219–229.
 77. Giardini M, Nardone A, Godi M, Guglielmetti S, Arcolin I, Pisano F, Schieppati M. Instrumental or Physical-Exercise Rehabilitation of Balance Improves Both Balance and Gait in Parkinson’s Disease. *Neural Plast*. 2018;2018(1).
 78. Borm CDJM, Smilowska K, de Vries NM, Bloem BR, Theelen T. How I do it: The Neuro-Ophthalmological Assessment in Parkinson’s Disease. *J Parkinsons Dis*. 2019 Mar 3;Preprint(Preprint):1–9.
 79. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, Hametner EM, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2011 Oct 1;26(S3):S42–S80.
 80. Guo Y, Xu W, Liu F, Li J, Cao X, Tan L, Wang J, Yu J. Modifiable risk factors for cognitive impairment in Parkinson’s disease: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Mov Disord*. 2019 Mar 14;mds.27665.
 81. Goetz CG, Fan W, Leurgans S. Antipsychotic medication treatment for mild hallucinations in Parkinson’s disease: Positive impact on long-term worsening. *Mov Disord*. 2008 Aug 15;23(11):1541–1545.
 82. Nantel J, McDonald JC, Tan S, Bronte-Stewart H. Deficits in visuospatial processing contribute to quantitative measures of freezing of gait in Parkinson’s disease. *Neuroscience*. 2012 Sep 27;221:151–156.

Appendix

1. Erhebungsbogen für die Studienprobanden

Pseudonym _____ Erhebungsdatum _____ Alter _____
 Geschlecht _____ Händigkeit _____ Deutschkenntnisse _____

Vorerkrankungen:

- neurologische (0) Nein (1) Ja, und zwar _____
- psychische (0) Nein (1) Ja, und zwar _____
- vestibuläre (0) Nein (1) Ja, und zwar _____

Medikamente _____

Sehstörungen und assoziierte Therapien:

regelmäßige augenärztliche Untersuchungen (0) Nein (1) Ja

Vorhandensein von

- Verschwommensehen (0) Nein (1) Ja
- Doppelbildern (0) Nein (1) Ja
 - o monokulärer Diplopie (0) Nein (1) Ja
- visuellen Halluzinationen (0) Nein (1) Ja
- Agnosie, Prosopagnosie, Alexie... (0) Nein (1) Ja

Probleme mit

- dem räumlichen Sehen (0) Nein (1) Ja
- der Kontrastwahrnehmung (0) Nein (1) Ja
- dem Farbsehen (0) Nein (1) Ja

Ophthalmologische Vorerkrankungen/Therapie (0) Nein (1) Ja, und zwar

Grauer Star – Makulopathie – Retinopathie – Netzhautablösung – Schielen (als Kind) –
 Augenentzündungen – Tumore – Amaurose – monokuläres Sehen – Operationen

Visuskorrektur mit: _____

Zusatzinformationen von Parkinsonpatienten:

Datum der Erstdiagnose _____ Symptombeginn _____

Seitendominanz _____ Subtyp (1) Äquivalenztyp
 (2) Hypokinetisch-rigider Typ
 (3) Tremordominanter Typ

Parkinsonmedikation (inkl. Dosierung):

Levodopa _____ Dopaminagonist _____ Amantadin _____

COMT-Hemmer _____ Rasagilin _____ Apomorphin _____ DBS _____

Errechnete Levodopa-Äquivalenzdosis: _____

2. Erfassungsbogen Diplopie und visuelle Halluzinationen

Diplopie

„Sind bei Ihnen Doppelbilder aufgetreten?“

(Duplikation von realen Objekten, kein Verschwommensehen)

<u>Aktuelle Diplopie</u> (Auftreten im letzten Monat)		(0) Nein	(1) Ja
<u>Ausprägung</u>		<u>Frequenz</u>	
(0) keine		(1) selten (<1x pro Woche)	
(1) mild		(2) oft (circa 1x pro Woche)	
(2) moderat		(3) häufig (mehrmals pro Woche)	
(3) schwer		(4) sehr häufig (täglich oder permanent)	
(4) sehr schwer			
Permanenz	- intermittierend	(0) Nein	(1) Ja
	- permanent	(0) Nein	(1) Ja
Form	- isoliert	(0) Nein	(1) Ja
	- komplett	(0) Nein	(1) Ja
Ausrichtung	- horizontal	(0) Nein	(1) Ja
	- vertikal	(0) Nein	(1) Ja
	- schräg	(0) Nein	(1) Ja
Entfernung	- in der Nähe	(0) Nein	(1) Ja
	- in der Ferne	(0) Nein	(1) Ja
Diplopie-bedingte Einschränkungen im Alltag		(0) Nein	(1) Ja
Auslöser	- Verbindung zu motor. Fluktuationen	(0) Nein	(1) Ja
	- Verbindung zu Off-Phasen	(0) Nein	(1) Ja
	- Unterdrückbarkeit durch L-Dopa	(0) Nein	(1) Ja
	- Verbindung zu vis. Halluzinationen	(0) Nein	(1) Ja

Symptombdauer _____ Jahre _____ Monate _____ Wochen

Visuelle Halluzinationen

„Sind bei Ihnen visuelle Halluzinationen aufgetreten?“ bzw. „Haben Sie den Eindruck Dinge oder Personen zu sehen, die nicht wirklich vorhanden sind?“ oder ergibt sich aus den Äußerungen des/der Patientin der eindeutige Hinweis auf visuelle Halluzinationen?

Aktuelle vis. Halluzinationen (Auftreten im letzten Monat) (0) Nein (1) Ja

Ausprägung

- (5) keine
- (1) mild
- (2) moderat
- (3) schwer
- (4) sehr schwer

Frequenz

- (6) selten (<1x pro Woche)
- (7) oft (circa 1x pro Woche)
- (8) häufig (mehrmals pro Woche)
- (9) sehr häufig (täglich oder permanent)

Typ der Halluzination entsprechend der Klassifikation des MDS-UPDRS (Teil 1, Frage 1.2 – ausschließlich auf visuelle Halluzinationen bezogen)

- (0) Keine Halluzinationen oder psychotisches Verhalten.
- (1) Illusionen oder ungeformte Halluzinationen. Der Patient erkennt dies jedoch ohne Verlust der Einsichtsfähigkeit.
- (2) Geformte Halluzinationen unabhängig von Stimuli der Umgebung. Kein Verlust der Einsichtsfähigkeit.
- (3) Geformte Halluzinationen einhergehend mit Verlust der Einsichtsfähigkeit.
- (4) Patient hat Wahnvorstellungen oder paranoide Ideen.

Symptombdauer _____ Jahre _____ Monate _____ Wochen

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Wanda Naumann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Visuelle und vestibuläre Wahrnehmungsstörungen bei Morbus Parkinson“ bzw. „Visual and vestibular perceptual dysfunction in Parkinson’s disease“ 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.

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

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Wanda Naumann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Schindlbeck KA, Naumann W, Maier A, Ehlen F, Marzinzik F, Klostermann F. Disturb-ance of verticality perception and postural dysfunction in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand. 2018 Feb 1;137(2):212–217.

Konzeptionelle Entwicklung

Wanda Naumann wirkte unter Supervision von Katharina Schindlbeck und Fabian Klostermann an dem Konzept der Studie mit, insbesondere durch Einarbeitung in die computergestützte SVV-Messung und deren Auswertung durch selbständiges Literaturstudium.

Rekrutierung und Durchführung der Untersuchungen

Wanda Naumann rekrutierte gemeinsam mit Katharina Schindlbeck Studienteilnehmer aus der Ambulanz für Bewegungsstörungen der Charité (Campus Benjamin Franklin, n = 131), ebenso wie gesunde Kontrollprobanden durch Ansprache von geeigneten Angehörigen und klinikinterne und externe Anfragen (n = 44). Unter Supervision von Katharina Schindlbeck und Frank Marzinzik erfolgte die Anamneseerhebung, Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie gemeinsam mit einem im Umgang mit Bewegungsstörungen erfahrenen Fach- oder Oberarzt die klinische Untersuchung der Patienten (UPDRS) und Probanden. Es erfolgte die selbstständige Durchführung von Tinetti-Test und SVV-Messung.

Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Durch Wanda Naumann erfolgte die vollständige Digitalisierung der Rohdaten und deren Vorbereitung zur statistischen Auswertung. Letztere erfolgte nach eigenständigem Literaturstudium und selbstständiger Auswertung in Diskussion mit Fabian Klostermann gemeinsam mit Katharina Schindlbeck für die Publikation.

Verfassung des Manuskripts und Veröffentlichung

Wanda Naumann erstellte die Zusammenstellung der Ergebnisse und war an der Überarbeitung des Manuskriptes vor Einreichung sowie der Diskussion und Einarbeitung der Review-Kommentare maßgeblich beteiligt.

Konkret wurden folgende Einzelelemente von ihr erstellt:

- Abbildung 1: Anteil 60% (statistische Auswertung für Teil (A), (B), (C) mit 100% Anteil, (D) mit 50% Anteil, Erstellung der Graphen für (B), (D) zu 100%)
- Tabelle 1 und 2: Anteil 100%
- Tabelle 3: Anteil 10% (statistische Vorabauswertung, Diskussion der endgültigen statistischen Auswertung)

Publikation 2:

Schindlbeck KA, Schönfeld S, Naumann W, Friedrich DJ, Maier A, Rewitzer C, Klos-termann F, Marzinzik F. Characterization of diplopia in non-demented patients with Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2017 Dec 1;45:1–6.

Konzeptionelle Entwicklung

Wanda Naumann wirkte unter Supervision von Katharina Schindlbeck, Shideh Schönfeld und Frank Marzinzik an dem Konzept der Studie mit, insbesondere durch selbstständiges Literaturstudium und Mitentscheidung über eingesetzte Fragebögen und Untersuchungselemente.

Rekrutierung und Durchführung der Untersuchungen

Wanda Naumann rekrutierte gemeinsam mit Katharina Schindlbeck Studienteilnehmer aus der Ambulanz für Bewegungsstörungen der Charité (Campus Benjamin Franklin), ebenso wie gesunde Kontrollprobanden durch Ansprache von geeigneten Angehörigen und klinikinterne und externe Anfragen. Unter Supervision von Katharina Schindlbeck und Frank Marzinzik erfolgte die Anamneseerhebung, Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie gemeinsam mit einem im Umgang mit Bewegungsstörungen erfahrenen Fach- oder Oberarzt die klinische Untersuchung und Befragung der Patienten (UPDRS, NMSQuest, MMSE) und Probanden. Weiterhin war sie an der Organisation des Rücklaufs der Fragebögen beteiligt.

Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Wanda Naumann war an der Digitalisierung der Rohdaten und deren Vorbereitung zur statistischen Auswertung beteiligt. Letztere erfolgte nach eigenständigem Literaturstudium gemeinsam mit Katharina Schindlbeck und Frank Marzinzik.

Verfassung des Manuskripts und Veröffentlichung

Wanda Naumann erstellte zusammen mit Katharina Schindlbeck die Einleitung und den Ergebnisteil und war maßgeblich an der Überarbeitung des Entwurfs vor der Einreichung beteiligt. Es erfolgte anteilig die Beantwortung von Reviewer-Fragen und die Überarbeitung im Rahmen des Peer-Review-Verfahrens der Veröffentlichung.

Konkret wurden folgende Einzelelemente von ihr erstellt:

- Abbildung 1: Anteil 30% (Erstellung der statistischen Grundlage, Überarbeitung der Ausgestaltung)
- Abbildung 2: Anteil 20% (Ideeentstehung im Gespräch mit K. Schindlbeck, Überarbeitung der Ausgestaltung)
- Tabelle 1: Anteil 50% (Erstellung der Abschnitte „Motor Symptoms“ und „Non-motor Symptoms“ inkl. der statistischen Auswertung)
- Tabelle 2: Anteil 100%

Publikation 3:

Naumann W, Gogarten J, Schönfeld S, Klostermann F, Marzinzik F, Schindlbeck KA. Diplopia in Parkinson's disease: Indication of a cortical phenotype with cognitive dysfunction? *Acta Neurol Scand.* 2021 Oct 1;144(4):440–449.

Konzeptionelle Entwicklung

Wanda Naumann wirkte unter Supervision von Katharina Schindlbeck und Frank Marzinzik an dem Konzept der Studie mit, insbesondere durch selbstständiges Literaturstudium und Mitentscheidung über eingesetzte Fragebögen und kognitiven Tests.

Rekrutierung und Durchführung der Untersuchungen

Wanda Naumann rekrutierte gemeinsam mit Katharina Schindlbeck Studienteilnehmer aus der Ambulanz für Bewegungsstörungen der Charité (Campus Benjamin Franklin), ebenso wie gesunde Kontrollprobanden durch Ansprache von geeigneten Angehörigen und klinikinterne und externe Anfragen. Unter Supervision von Katharina Schindlbeck und Frank Marzinzik erfolgte die Anamneseerhebung, Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie gemeinsam mit einem im Umgang mit Bewegungsstörungen erfahrenen Fach- oder Oberarzt die klinische Untersuchung und Befragung der Patienten (UPDRS, NMSQuest) und Probanden. Es erfolgte die selbstständige Durchführung der kognitiven Testung nach entsprechender Anleitung (CERAD, MMSE, Pentagontest, VOSP, Uhrentest). Weiterhin war sie an der Organisation des Rücklaufs der Fragebögen beteiligt.

Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Durch Wanda Naumann erfolgte die Digitalisierung der Rohdaten. Die statistische Auswertung und Erstellung der Ergebnisse erfolgte eigenständig, anschließend wurden diese mit Frank Marzinzik und Katharina Schindlbeck diskutiert.

Verfassung des Manuskripts und Veröffentlichung

Wanda Naumann erstellte eigenständig das vollständige Manuskript unter Supervision von Katharina Schindlbeck und Frank Marzinzik, bearbeitete Reviewer-Anfragen und überarbeitete das Manuskript bis zur veröffentlichten endgültigen Version.

Konkret wurden folgende Einzelelemente von ihr erstellt:

- Tabelle 1, 2: Anteil 100%
- Tabelle 3: Anteil 90% (Erstellung der statistischen Grundlage und der Ausgestaltung, 10% Überarbeitung durchArbeitsgruppenmitglieder)
- Abbildung 1: Anteil 100%
- Abbildung 2: Anteil 90% (Erstellung der vollständigen statistischen Grundlage und 100% der Ausgestaltung von (A), (B), 10% Diskussion der Ausgestaltung und Überarbeitung von mit Arbeitsgruppenmitgliedern)

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Auszüge aus der Journal Summary List und Druckexemplare der Publikationen

Studie 1

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2016** Selected Editions: SCIE,SSCI

Selected Categories: **"CLINICAL NEUROLOGY"** Selected Category

Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 194 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	LANCET NEUROLOGY	24,566	26.284	0.065630
2	Nature Reviews Neurology	6,557	20.257	0.027000
3	ACTA NEUROPATHOLOGICA	16,462	12.213	0.037060
4	BRAIN	48,061	10.292	0.077590
5	JAMA Neurology	5,105	10.029	0.027000
6	ANNALS OF NEUROLOGY	34,215	9.890	0.057310
7	Alzheimers & Dementia	8,125	9.478	0.032140
8	SLEEP MEDICINE REVIEWS	4,980	8.958	0.009730
9	NEURO-ONCOLOGY	8,326	7.786	0.024280
10	NEUROLOGY	81,843	7.592	0.115120
11	NEUROSCIENTIST	4,325	7.391	0.009890
12	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	27,955	7.349	0.034720
13	MOVEMENT DISORDERS	23,012	7.072	0.036590
14	Alzheimers Research & Therapy	1,699	6.196	0.007180
15	Brain Stimulation	3,905	6.078	0.013020
16	STROKE	60,469	6.032	0.093650
17	Epilepsy Currents	644	5.625	0.001650
18	Journal of Stroke	505	5.576	0.002400
19	PAIN	35,333	5.445	0.044460
20	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,413	5.347	0.006400
21	EPILEPSIA	24,716	5.295	0.036800
22	BRAIN PATHOLOGY	4,580	5.272	0.008450
23	JOURNAL OF NEUROTRAUMA	12,787	5.190	0.021640
24	Neurotherapeutics	3,451	5.166	0.008220
25	SLEEP	18,127	4.923	0.026090
26	NEUROSURGERY	30,206	4.889	0.028560
27	Multiple Sclerosis Journal	9,727	4.840	0.023240
28	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,082	4.712	0.015310
29	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY	5,258	4.699	0.011490
30	BIPOLAR DISORDERS	5,323	4.531	0.009660
31	JOURNAL OF PAIN	8,312	4.519	0.018540
32	PARKINSONISM & RELATED DISORDERS	7,192	4.484	0.018090
33	CNS DRUGS	4,211	4.394	0.008200
34	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,575	4.239	0.015920
35	Therapeutic Advances in Neurological Disorders	753	4.192	0.002510
36	PROGRESS IN NEURO- PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	9,740	4.187	0.016310

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
37	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	5,518	4.179	0.012020
38	NEUROREHABILITATION AND NEURAL REPAIR	4,335	4.107	0.010240
39	JOURNAL OF NEUROSURGERY	31,534	4.059	0.029870
40	EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY	9,137	3.988	0.018850
41	JOURNAL OF NEUROSURGICAL ANESTHESIOLOGY	1,469	3.925	0.002170
42	Annals of Clinical and Translational Neurology	902	3.901	0.004880
43	CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	17,871	3.866	0.021920
44	NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY	6,608	3.617	0.016200
45	CEPHALALGIA	7,932	3.609	0.011650
46	CNS SPECTRUMS	2,114	3.589	0.002760
47	Journal of Neurodevelopmental Disorders	825	3.582	0.003040
48	JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN	2,141	3.580	0.004980
49	EUROPEAN ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCE	3,647	3.569	0.005490
50	Frontiers in Neurology	3,192	3.552	0.014480
51	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	21,720	3.550	0.032180
52	DEMENTIA AND GERIATRIC COGNITIVE DISORDERS	4,681	3.511	0.006300
53	JOURNAL OF NEUROPATHOLOGY AND EXPERIMENTAL NEUROLOGY	8,483	3.503	0.009270
54	CLINICAL JOURNAL OF PAIN	6,409	3.492	0.011290
55	JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS	23,719	3.432	0.049990
56	Journal of Clinical Sleep Medicine	4,391	3.429	0.011020
57	BRAIN TOPOGRAPHY	2,155	3.394	0.004500
58	SLEEP MEDICINE	7,763	3.391	0.016290
59	JOURNAL OF NEUROLOGY	12,829	3.389	0.025320
60	Current Neurology and Neuroscience Reports	2,294	3.345	0.006630
61	NEUROGENETICS	1,081	3.269	0.002990
62	JOURNAL OF SLEEP RESEARCH	4,390	3.259	0.006910
63	JOURNAL OF HEAD TRAUMA REHABILITATION	3,814	3.214	0.005230
64	Expert Review of Neurotherapeutics	3,447	3.149	0.007760
65	Neurosurgical Focus	5,576	3.139	0.009620
66	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	10,370	3.116	0.013770
67	ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA	6,167	3.087	0.007780
68	Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration	2,908	3.054	0.006910
69	EUROPEAN JOURNAL OF PAIN	6,221	3.019	0.011280
70	JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY	9,765	2.980	0.017910
71	CEREBROVASCULAR DISEASES	5,503	2.974	0.009910

Publikation**Publikation 1**

Schindlbeck KA, Naumann W, Maier A, Ehlen F, Marzinzik F, Klostermann F. Disturbance of verticality perception and postural dysfunction in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2018 Feb 1;137(2):212–217.

<https://doi.org/10.1111/ane.12859>

Studie 2

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2015** Selected Editions SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"CLINICAL NEUROLOGY"** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtzahl: 193 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	LANCET NEUROLOGY	21,460	23.468	0.06594
2	Nature Reviews Neurology	5,336	18.418	0.02762
3	Alzheimers & Dementia	7,019	11.619	0.02775
4	ACTA NEUROPATHOLOGICA	14,701	11.360	0.03692
5	BRAIN	46,207	10.103	0.08378
6	ANNALS OF NEUROLOGY	32,995	9.638	0.05944
7	JAMA Neurology	3,176	8.230	0.01718
8	NEUROLOGY	76,804	8.166	0.11813
9	NEURO-ONCOLOGY	7,364	7.371	0.02475
10	SLEEP MEDICINE REVIEWS	4,392	7.341	0.01033
11	NEUROSCIENTIST	4,096	7.295	0.01008
12	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	26,259	6.431	0.03284
13	CEPHALALGIA	7,906	6.052	0.01187
14	MOVEMENT DISORDERS	19,896	6.010	0.04014
15	STROKE	57,427	5.787	0.09772
16	Epilepsy Currents	571	5.615	0.00159
17	PAIN	32,930	5.557	0.04647
18	BRAIN PATHOLOGY	4,403	5.256	0.00877
19	Alzheimers Research & Therapy	1,164	5.197	0.00537
20	CNS DRUGS	3,755	4.910	0.00814
21	BIPOLAR DISORDERS	5,191	4.882	0.00957
22	Journal of Stroke	244	4.795	0.00099
23	SLEEP	16,906	4.793	0.02601
24	Brain Stimulation	2,918	4.793	0.00907
25	EPILEPSIA	22,884	4.706	0.04123
26	Neurotherapeutics	2,820	4.676	0.00868
27	Multiple Sclerosis Journal	8,850	4.671	0.02148
28	Translational Stroke Research	1,078	4.503	0.00420
29	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,133	4.483	0.00607
30	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY	4,784	4.469	0.01151
31	JOURNAL OF PAIN	7,140	4.463	0.01837
32	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	5,775	4.409	0.01435
33	JOURNAL OF NEUROTRAUMA	10,984	4.377	0.02044
34	PROGRESS IN NEURO- PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	9,666	4.361	0.01798
35	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	5,393	4.333	0.01378

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
36	EUROPEAN ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCE	3,568	4.113	0.00556
37	NEUROREHABILITATION AND NEURAL REPAIR	4,086	4.035	0.01062
38	EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY	8,414	3.956	0.02122
39	PARKINSONISM & RELATED DISORDERS	5,828	3.794	0.01619
40	NEUROSURGERY	27,519	3.780	0.03334
41	BRAIN TOPOGRAPHY	1,877	3.727	0.00443
42	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	5,017	3.637	0.01234
43	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	9,863	3.615	0.01626
44	CNS SPECTRUMS	1,982	3.582	0.00187
45	JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS	21,535	3.570	0.04680
46	JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN	1,786	3.497	0.00454
47	JOURNAL OF NEUROSURGERY	28,688	3.443	0.03064
48	JOURNAL OF NEUROPATHOLOGY AND EXPERIMENTAL NEUROLOGY	8,453	3.432	0.01001
49	CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	16,039	3.426	0.02169
50	NEUROGENETICS	1,138	3.426	0.00303
51	JOURNAL OF NEUROLOGY	11,701	3.408	0.02395
52	DEMENTIA AND GERIATRIC COGNITIVE DISORDERS	4,202	3.408	0.00719
53	Pain Physician	3,082	3.407	0.00721
54	CEREBROVASCULAR DISEASES	5,518	3.359	0.01230
55	SLEEP MEDICINE	6,554	3.339	0.01591
56	JOURNAL OF HEAD TRAUMA REHABILITATION	3,274	3.323	0.00494
57	NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY	5,721	3.310	0.01494
58	Frontiers in Neurology	2,304	3.184	0.00984
59	Current Alzheimer Research	2,917	3.145	0.00778
60	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	20,164	3.124	0.03243
61	NEUROMUSCULAR DISORDERS	4,409	3.107	0.00897
62	JOURNAL OF SLEEP RESEARCH	3,845	3.093	0.00655
63	HEADACHE	6,497	2.961	0.00898
64	Current Neurology and Neuroscience Reports	1,857	2.961	0.00628
65	Neurodegenerative Diseases	1,359	2.937	0.00419
66	EUROPEAN JOURNAL OF PAIN	5,297	2.900	0.01170
67	Clinical Neuroradiology	323	2.887	0.00115
68	JOURNAL OF NEUROSURGICAL ANESTHESIOLOGY	1,219	2.828	0.00186
69	Journal of Neurodevelopmental Disorders	661	2.787	0.00297
70	NEUROEPIDEMIOLOGY	2,667	2.784	0.00517

Publikation 2

Schindlbeck KA, Schönfeld S, Naumann W, Friedrich DJ, Maier A, Rewitzer C, Klostermann F, Marzinzik F. Characterization of diplopia in non-demented patients with Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2017 Dec 1;45:1–6.

<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.09.024>

Studie 3

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“CLINICAL NEUROLOGY”** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 204 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	LANCET NEUROLOGY	33,050	30.039	0.062420
2	Nature Reviews Neurology	11,029	27.000	0.028770
3	Alzheimers & Dementia	16,289	17.127	0.042180
4	ACTA NEUROPATHOLOGICA	21,908	14.251	0.040740
5	JAMA Neurology	10,471	13.608	0.043110
6	BRAIN	53,282	11.337	0.067050
7	NEURO-ONCOLOGY	12,950	10.247	0.029050
8	SLEEP MEDICINE REVIEWS	8,077	9.613	0.013000
9	ANNALS OF NEUROLOGY	37,304	9.037	0.044120
10	NEUROLOGY	90,213	8.770	0.103530
11	MOVEMENT DISORDERS	27,638	8.679	0.031140
12	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	30,621	8.234	0.028510
13	Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation	2,232	7.724	0.008400
14	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,992	7.500	0.005960
15	Journal of Stroke	1,247	7.470	0.004240
16	STROKE	66,466	7.190	0.078010
17	Brain Stimulation	6,537	6.565	0.015580
18	NEUROSCIENTIST	5,188	6.500	0.007220
19	Alzheimers Research & Therapy	3,876	6.116	0.011650
20	EPILEPSIA	26,560	6.040	0.029790

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	Neurotherapeutics	4,998	6.035	0.009520
22	Translational Stroke Research	2,274	5.780	0.004520
23	BRAIN PATHOLOGY	5,308	5.568	0.007020
24	Pain and Therapy	354	5.526	0.001230
25	PAIN	37,753	5.483	0.035730
26	Multiple Sclerosis Journal	11,792	5.412	0.019460
27	BIPOLAR DISORDERS	4,838	5.410	0.006610
28	Therapeutic Advances in Neurological Disorders	1,421	5.000	0.002960
29	International Journal of Stroke	4,853	4.882	0.015560
30	CEPHALALGIA	11,053	4.868	0.011970
31	NEUROSURGERY	29,977	4.853	0.021690
32	SLEEP	22,296	4.805	0.024610
33	JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN	3,898	4.797	0.007600
34	CNS DRUGS	4,768	4.786	0.007670
35	Stroke and Vascular Neurology	496	4.765	0.002000
36	JOURNAL OF PAIN	10,887	4.621	0.015040
37	EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY	11,015	4.516	0.017330
38	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	13,007	4.406	0.012730
39	Current Neurology and Neuroscience Reports	3,429	4.376	0.006810
40	Nature and Science of Sleep	728	4.375	0.001970
41	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	11,179	4.361	0.013670
42	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,749	4.333	0.011150

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
43	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY	5,437	4.207	0.008280
44	HEADACHE	8,695	4.041	0.009380
45	NEUROMODULATION	2,895	4.029	0.005770
46	NEUROREHABILITATION AND NEURAL REPAIR	5,448	3.982	0.008230
47	JOURNAL OF NEUROSURGERY	36,589	3.968	0.027880
48	JOURNAL OF NEUROLOGY	15,456	3.956	0.021690
49	PARKINSONISM & RELATED DISORDERS	10,006	3.926	0.017470
50	JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS	32,869	3.892	0.055920
51	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	7,597	3.853	0.013120
52	JOURNAL OF NEUROTRAUMA	15,388	3.793	0.021530
53	Expert Review of Neurotherapeutics	4,191	3.743	0.006180
54	Annals of Clinical and Translational Neurology	2,571	3.660	0.011170
55	Neurosurgical Focus	7,703	3.642	0.011260
56	JOURNAL OF SLEEP RESEARCH	5,945	3.623	0.007370
57	Journal of Clinical Sleep Medicine	6,820	3.586	0.012770
58	Neurology-Genetics	804	3.509	0.003670
59	JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION	7,111	3.505	0.007930
60	EUROPEAN JOURNAL OF PAIN	7,579	3.492	0.009730
61	Journal of Neurodevelopmental Disorders	1,342	3.487	0.003300
62	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	23,135	3.381	0.027120
63	CNS SPECTRUMS	2,479	3.356	0.003480
64	PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	3,696	3.351	0.004260

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
87	JOURNAL OF NEUROPATHOLOGY AND EXPERIMENTAL NEUROLOGY	9,263	2.923	0.007160
88	NEUROLOGIC CLINICS	2,443	2.910	0.003310
89	CLINICAL JOURNAL OF PAIN	6,956	2.893	0.008760
89	Journal of Neurologic Physical Therapy	1,128	2.893	0.001630
91	PEDIATRIC NEUROLOGY	5,578	2.890	0.008460
92	Frontiers in Neurology	9,998	2.889	0.028270
92	Multiple Sclerosis and Related Disorders	2,406	2.889	0.006490
94	JOURNAL OF HEAD TRAUMA REHABILITATION	4,642	2.814	0.006070
95	NEUROGENETICS	1,235	2.774	0.002200
96	BRAIN TOPOGRAPHY	2,633	2.759	0.004280
97	Neurocritical Care	4,233	2.720	0.006930
98	CEREBROVASCULAR DISEASES	5,699	2.698	0.005800
99	ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA	6,983	2.684	0.006610
100	Global Spine Journal	1,410	2.683	0.004360
101	NEUROSURGICAL REVIEW	2,762	2.654	0.003410
102	SPINE	44,797	2.646	0.026250
103	JOURNAL OF THE INTERNATIONAL NEUROPSYCHOLOGICAL SOCIETY	6,899	2.576	0.006490
104	NEUROPHYSIOLOGIE CLINIQUE-CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	1,385	2.553	0.001770
105	SEIZURE-EUROPEAN JOURNAL OF EPILEPSY	5,978	2.522	0.009860
106	JOURNAL OF NEURO-OPHTHALMOLOGY	1,731	2.513	0.002130
107	EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY	2,834	2.510	0.005740

Publikation 3

Naumann W, Gogarten J, Schönfeld S, Klostermann F, Marzinzik F, Schindlbeck KA. Diplopia in Parkinson's disease: Indication of a cortical phenotype with cognitive dysfunction? *Acta Neurol Scand.* 2021 Oct 1;144(4):440–449.

<https://doi.org/10.1111/ane.13479>

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Artikel in peer-reviewed Journals

Schindlbeck KA, Schönfeld S, **Naumann W**, Friedrich DJ, Maier A, Rewitzer C, Klostermann F, Marzinzik F. Characterization of diplopia in non-demented patients with Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2017 Dec 1;45:1–6.

Journal Impact Factor: 4.484; Eigenfactor Score: 0.018090

Schindlbeck KA, **Naumann W**, Maier A, Ehlen F, Marzinzik F, Klostermann F. Disturbance of verticality perception and postural dysfunction in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2018 Feb 1;137(2):212–217.

Journal Impact Factor: 3.087; Eigenfactor Score: 0.007780

Naumann W, Gogarten J, Schönfeld S, Klostermann F, Marzinzik F, Schindlbeck KA. Diplopia in Parkinson's disease: Indication of a cortical phenotype with cognitive dysfunction? *Acta Neurol Scand*. 2021 Oct 1;144(4):440–449.

Journal Impact Factor: 2.684; Eigenfactor Score: 0.006610

Kongressposter

Schindlbeck KA, Friedrich DJ, **Naumann W**, Schönfeld S, Maier A, Rewitzer C, Klostermann F, Marzinzik F. Frequency and characteristics of diplopia in non-demented patients with Parkinson's disease. Abstract 397. International Congress of the International Parkinson and Movement Disorder Society, June 19-23, 2016. Berlin.

Schindlbeck KA, Friedrich DJ, **Naumann W**, Schönfeld S, Maier A, Klostermann F, Marzinzik F. Diplopia in non-demented patients with Parkinson's disease. Poster P100. 89. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie; September 21-24, 2016, Mannheim.

Naumann W, Schindlbeck KA, Friedrich DJ, Schönfeld S, Maier A, Rewitzer C, Klostermann F, Marzinzik F. Higher frequencies of visual and perceptual deficits in PD patients with visual hallucinations. Poster P101. 89. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie; September 21-24, 2016, Mannheim.

Schindlbeck KA, **Naumann W**, Friedrich DJ, Maier A, Ehlen Felicitas, Klostermann F, Marzinzik F. Associations of Perceptual Visual Verticality and Postural Dysfunctions in Parkinson's disease. Poster P074. 90. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie; September 20-23, 2017. Leipzig.

Naumann W, Gogarten J, Schönfeld S, Klostermann F, Marzinzik F, Schindlbeck KA. Parkinson's Disease patients with diplopia exhibit visuospatial and visuoperceptive impairment. Abstract 750. MDS Virtual Congress of the International Parkinson and Movement Disorder Society, September 12-16, 2020.

Danksagung

Mein Dank gilt vorrangig allen Patienten und Probanden, die in die Studienteilnahme eingewilligt und sich Zeit für die Untersuchungen genommen haben. Sie haben durch ihre aktive Mitwirkung die vorliegende Arbeit erst ermöglicht.

Ganz besonders danken möchte ich meinem Doktorvater PD Dr. Frank Marzinzik, der mich von der Einführung in die Welt der Bewegungsstörungen bis hin zur Fertigstellung der Arbeit engagiert geleitet hat. Durch regelmäßige Diskussionen und ein beständig offenes Ohr hat er mir einen hervorragenden Rahmen zwischen selbständiger Weiterentwicklung und Fokussierung auf das Entscheidende gegeben. Dr. Katharina Schindlbeck möchte ich danken für die direkte Supervision während der Datenerhebung. Sie hat mir mich mit viel Engagement in die Untersuchungen und wissenschaftlichen Auswertungsprozeduren eingeführt und die Arbeit durch einen beständigen Gedankenaustausch sowie viele intelligente Anmerkungen bereichert. Mein Dank gilt ebenso Professor Dr. Fabian Klostermann für die Unterstützung mit seiner wissenschaftlichen Expertise und der kritischen Diskussion von Auswertungen und Entwürfen. Weiterhin möchte ich der ganzen Arbeitsgruppe „Motorik und Kognition“ für die Hilfe bei der Erhebung und Auswertung der Daten danken, ebenso wie für die Möglichkeit in einer so offenen und fröhlichen Atmosphäre mich der wissenschaftlichen Arbeit zu widmen.

Zuletzt möchte ich mich von Herzen bei meiner Familie bedanken, welche mich während meines gesamten Ausbildungsweges begleitet, unterstützt und motiviert hat, meine Träume und Ideen zu verwirklichen. Besonders danke ich Patrick und Anna, für ihre ausdauernde Geduld und beständige Ermutigung, die maßgeblich zur Fertigstellung meiner Dissertation beigetragen haben.