

Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Neurologische Klinik und Poliklinik

Direktor: Prof. Dr. Bernhard Hemmer

Der prozentuale Körpergrößenverlust als klinisches Messinstrument der Kamptokormie bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom

Lisa Jutta Hahn

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors
der Medizin genehmigten Dissertation

Vorsitzender:	Prof. Dr. Ernst J. Rummeny
Prüfende der Dissertation:	1. Prof. Dr. Andrés Ceballos-Baumann 2. Prof. Dr. Bernhard Hemmer

Die Dissertation wurde am 25.06.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 12.05.2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	4
1.1. Definition der Kamptokormie.....	4
1.2. Geschichtlicher Überblick.....	6
1.3. Epidemiologie	9
1.4. Klinik und assoziierte Faktoren.....	10
1.5. Diagnostik	12
1.6. Ätiologie-Hypothesen.....	17
1.6.1. Zentrale Mechanismen.....	19
1.6.2. Periphere Mechanismen	21
1.7. Therapiemöglichkeiten.....	23
2. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	28
3. Material und Methodik.....	29
3.1. Studiendesign	29
3.2. Setting	29
3.3. Patientenkollektiv.....	29
3.4. Datenerhebung.....	30
3.4.1. Hoehn-und-Yahr-Skala.....	30
3.4.2. MDS-UPDRS Teil III.....	31
3.4.3. Margraf-Score.....	32
3.4.4. Klinische Handlungsbeurteilung.....	33
3.4.5. Körpergrößenmessung	33
3.4.6. Ablauf der Datenerhebung.....	34
3.5. Literaturrecherche.....	35
3.6. Administrative Aspekte der Untersuchungen	36
3.6.1. Regulative und ethische Aspekte	36
3.6.2. Einverständniserklärung.....	36
3.7. Studienende und Datenmanagement	36
3.8. Versicherungspflicht.....	36
3.9. Statistische Methoden.....	37
4. Ergebnisse.....	39
4.1. Beschreibung der Kohorte.....	39
4.2. Beantwortung der aufgeworfenen Fragestellungen	43

5. Diskussion	52
5.1. Vergleichbarkeit der Studienkohorte	52
5.2. Vergleichbarkeit publizierter Arbeiten untereinander bezüglich der CC Einschlusskriterien.....	53
5.3. Hüftbeugung als relevanter Faktor für den BHL.....	55
5.4. Eignung des BHL zur klinimetrischen CC Erfassung.....	56
5.5. Wie könnte eine geeignete Skala zur klinischen Erfassung und Bewertung der CC aussehen?	59
5.6. Konzepte zur Ätiopathogenese und Denkanstöße aus der vorliegenden Arbeit.....	60
5.7. Therapiekonzepte und Gedanken aus der vorliegenden Arbeit	64
5.8. Untersuchungskritik	66
6. Zusammenfassung.....	68
7. Danksagung.....	69
8. Literaturverzeichnis	70
9. Anhang.....	78
10. Abbildungsverzeichnis	79
11. Tabellenverzeichnis	80

Abkürzungsverzeichnis

ADL	„activities of daily living“ (Aufgaben des Alltags)	MDS	Movement Disorder Society
AMG	Arzneimittelgesetz	MPG	Medizinproduktegesetz
ANOVA	„analysis of variance“ (Varianzanalyse)	MRT	Magnetresonanztomographie
BoNT A	Botulinumtoxin A	MSA	Multiple System Atrophie
BHL	„body height loss“ (Körpergrößenverlust)	MSW	Schön Klinik, München Schwabing
CC	Kamptokormie	MW	Mittelwert
CK	Kreatinkinase	NV	normalverteilt
COMT	Catechol-O-Methyltransferase	NNV	nicht-normalverteilt
CT	Computertomographie	PD	„Parkinson’s Disease“ Morbus Parkinson (Parkinson-Erkrankung)
DBS	„deep brain stimulation“ (Tiefe Hirnstimulation)	r_s	Rangkorrelationskoeffizient (nach Spearman)
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie	SD	Standardabweichung
EMG	Elektromyogramm	SG	Subgruppe
GCP	Good Clinical Practice	STN	Nucleus subthalamicus
Gpi	Globus pallidus internus	SVV	Subjektive visuelle Vertikale
H&Y	Hoehn-und-Yahr-Skala	TL	Thorakolumbal
HFW	High-Frame-Walker	TUM	Technische Universität München
IPS	Idiopathisches Parkinson- Syndrom	UPDRS	United Parkinson’s disease rating scale
IQR	Interquartilabstand	WIC	„written informed consent“ (Einverständniserklärung)
L-Dopa	Levo-Dopa		
M1-5	Item 1-5 der Margraf Skala		

1. Einleitung

1.1. Definition der Kamptokormie

Der Begriff Kamptokormie (CC) beschreibt in der Literatur eine übermäßige thorakolumbale Flexion, die sich typischerweise während des Gehens oder Stehens präsentiert und im Liegen aufgehoben ist (Abbildung 1). Die Definition erfolgte in der Vergangenheit regelhaft über die Angabe eines thorakolumbalen Grenzwinkels, der meist ab 45 Grad angegeben wurde. Diese Auswahl erschien häufig willkürlich getroffen (Azher, Jankovic 2005).



Abbildung 1: Zeichnung einer Parkinson-Patientin mit CC
(Charcot 1892, ©BUPMC-Bibliothèque Charcot, Hôpital de la Salpêtrière)

Das Wort Kamptokormie leitet sich aus dem Griechischen ab. Vom griechischen Verb κάμπτῶ („ich biege, beuge“) wird das Verbaladjektiv καμπτός („gebeugt“) gebildet. Hinzu wird das Substantiv κορμός („Stamm, Rumpf“) gefügt. Dieser Begriff wird latinisiert zu dem Wort „camptocormia“, wobei das Suffix „-ia“ den bestehenden Zustand ausdrückt. Also beschreibt die CC den krankhaften Zustand der vornübergebeugten Körperhaltung.

In der englischsprachigen Literatur ist außerdem die Bezeichnung „bent spine syndrome“ (Syndrom des gebogenen Rückens) gebräuchlich (Djaldetti et al. 1999).

Erstmals beschrieben wurde das Phänomen der CC im frühen 19. Jahrhundert (Brodie 1818; Parkinson 1817). Die Einführung des Begriffes selbst ist knapp 100 Jahre später auf die französischen Neurologen Souques und Rosanoff-Saloff zurückzuführen (Souques, Rosanoff-Saloff 1915). Ursprünglich wurde die Bezeichnung im Zusammenhang mit traumatisierten Soldaten verwendet und als Manifestation einer psychischen Erkrankung angesehen (Hurst 1918; Souques, Rosanoff-Saloff 1915; Southard 1919). Im Jahr 1999 wurde die CC schließlich durch die Arbeitsgruppe um die israelische Neurologin Djaldetti mit der Parkinson-Erkrankung in Verbindung gebracht. Sie untersuchte acht Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS), die alle eine übermäßige thorakolumbale Flexion aufwiesen. Damals wurde vermutet, dass die Haltungsstörung auf eine seltene Art der Dystonie oder ausgeprägte Rigidität zurückzuführen sein könnte (Djaldetti et al. 1999).

1.2. Geschichtlicher Überblick

Als mögliche Ursache pathologischer Krümmungen der Wirbelsäule benannte der Chirurg Brodie erstmals 1818 neben organischen Erkrankungen auch nicht organisch bedingte Ursachen (Brodie 1818). Dieser These ließ er später ausführliche Beschreibungen psychogener Haltungstörungen des Rückens folgen (Brodie, Hawkins 1865).

Die französischen Neurologen Souques und Rosanoff-Saloff prägten den Begriff der CC für dieses Störungsbild in den Anfangsjahren des ersten Weltkrieges. Souques stellte zunächst einen Soldaten vor, der sich nach einer Schussverletzung mit einer markanten Vorwärtsbeugung des Rumpfes präsentierte. Im Anschluss folgte ein Bericht über 16 Fälle (Souques, Rosanoff-Saloff 1915). Siehe hierzu Abbildung 2.

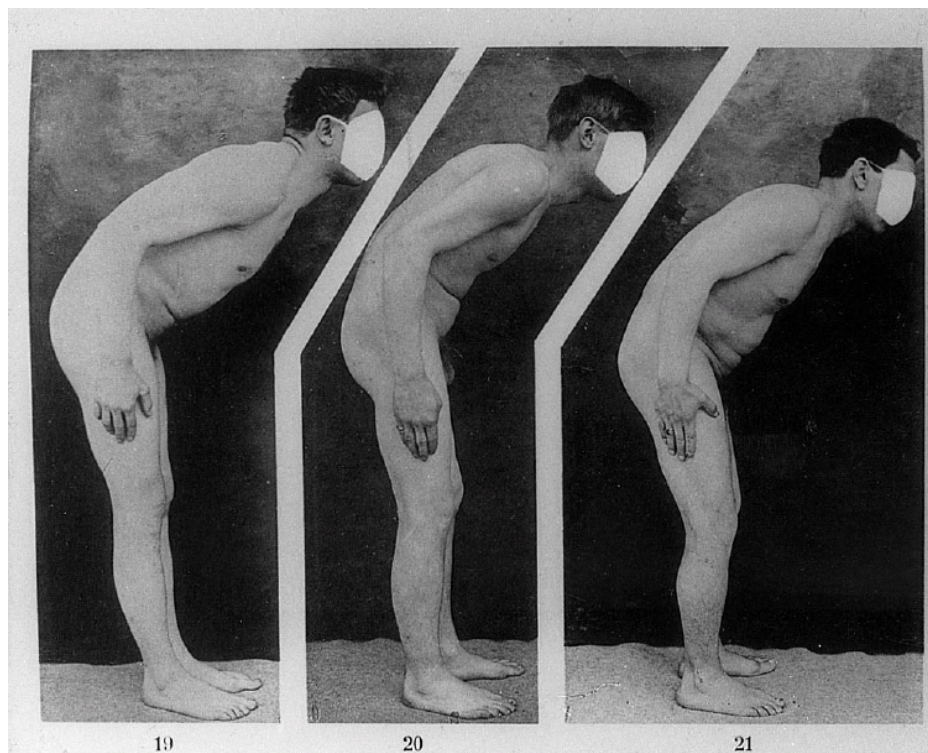


Abbildung 2: Typische Haltung von drei CC-Patienten
(Rosanoff-Saloff 1916, ©BUPMC-Bibliothèque Charcot, Hôpital de la Salpêtrière)

Daneben waren Anfang des 19. Jahrhunderts je nach Entstehungshypothese auch andere Begriffe gebräuchlich. Eine neuropathische CC (Synonyme: „plicature du tronc“, „cyphose hystérique“) wurde durch Elektro- und Gesprächstherapie sowie Gipsbehandlung als vollständig heilbar angesehen (Souques, Rosanoff-Saloff 1915).

Im englischsprachigen Raum wurde der Begriff „the bent back of soldiers“ („der gebogene Rücken von Soldaten“) verwendet. Auch der Neurologe Hurst sah 1918 als Ursache für dieses Phänomen zumeist Traumata. Es äußerte sich in der Regel durch eine oberflächliche Schussverletzung ohne Verletzung der Wirbelsäule. Nach seiner Ansicht prädisponiert waren Patienten, die bereits vor dem entsprechenden Trauma eine gebeugte Haltung aufgewiesen oder über Lumbago-Attacken geklagt hatten (Hurst 1918).

Zudem finden sich auch CC unter dem Begriff „*attitude vertébrale antalgique*“ (schmerzstillende Beugung), die durch Spondylitiden nach Verletzung durch Bombensplitter entstanden (Sicard 1915) sind. Wie der Begriff bereits vermuten lässt, wurde als wahrscheinlichste Ursache eine Schmerzvermeidungshaltung angenommen. Eine etwaige Gefahr der Chronifizierung wurde in Bezug zur individuellen Persönlichkeitsstruktur gesehen. In den weitaus meisten Fällen dieser frühen Beschreibungen gehen keine oder nur oberflächliche, wirbelsäulenferne Verletzungen dieser Haltung voraus (Hurst 1918).

In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts setzte sich die Ansicht durch, dass am ehesten posttraumatische Lumbagos, neurotische Beschwerden oder sogar Simulation Ursachen dieser Haltungstörung seien (Karbowski 1999). Auch Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts wurden mehrheitlich psychogene Phänomene publiziert (Bing 1939; Sandler 1945; Sandler 1947). Diverse Fallbeschreibungen der letzten 50 Jahre zeigten neben Zusammenhängen zwischen CC und Depression sowie Rückenschmerzen auch rein mechanische Ursachen wie eine Beckenschiefstellung (Abdulhadi, Kerrigan 1996; Massa, Slater 1989; Rosen, Frymoyer 1985).

Um Verwirrung zwischen Symptom und Syndrom zu vermeiden, schlug Karbowski im Jahr 1999 die Unterscheidung von „alter CC“ und „neuer CC“ vor. Als „alte CC“ wurde nur die akut auftretende, psychogene Erkrankung junger Männer bezeichnet, bei der eine Verbesserung nach dem Einsatz von Psychotherapie eintrat. Die „neue CC“ bezog sich auf eine chronisch progrediente organische Erkrankung, die nach Ansicht der Autoren vor allem bei älteren Frauen auftrat und mit Kortikosteroiden behandelbar sei (Karbowski 1999).

Ein weiterer Klassifikationsvorschlag stammt von Reichel und Kollegen und bezeichnet die segmentalen Dystonien der vorderen Bauchwand als primäre CC, während die CC anderer zugrunde liegender Erkrankungen, in diesem Sinn auch dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS), als sekundär betitelt werden (Reichel et al. 2001).

Weiterhin wurde die Einteilung in eine obere und untere CC vorgeschlagen. Zur Unterscheidung wird dabei der Scheitelpunkt der Krümmung herangezogen. Bei der oberen CC liegt dieser am Übergang zwischen 12. Brust- und 1. Lendenwirbelkörper. Bei der unteren CC liegt der Scheitelpunkt auf Höhe der Hüftgelenke (Furusawa et al. 2012).

Abbildung 3 führt vor Augen, dass die CC in den letzten Jahren zunehmend ins Interesse des wissenschaftlichen Diskurses gerückt ist. Sucht man nach dem Begriff „camptocormia“ im Internet-Wissensportal *Pubmed*, zeigt sich insbesondere seit 2010 eine deutliche Zunahme der jährlich veröffentlichten Publikationen zu diesem Thema.

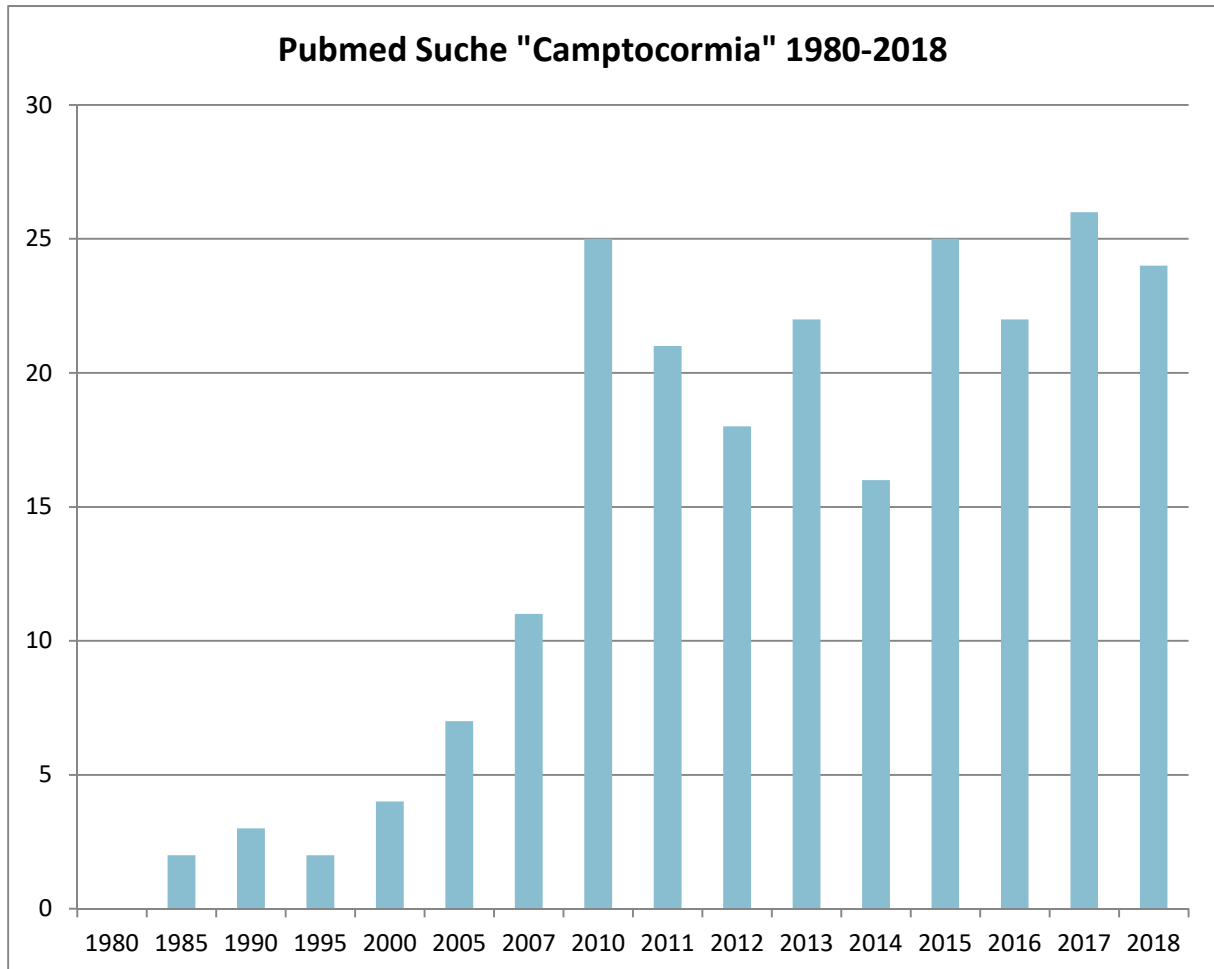


Abbildung 3: Publikationen pro Jahr für den Suchbegriff "camptocormia" bei Pubmed für die Jahre 1980 bis 2018

1.3. Epidemiologie

Nach den Ergebnissen publizierter Studien wird das Auftreten von CC bei Patienten mit IPS mit einer Prävalenz von drei bis hin zu über 17 Prozent angegeben (Abe et al. 2010; Ashour, Jankovic 2006; Lepoutre et al. 2006; Seki et al. 2011; Song et al. 2014; Tiple et al. 2009; Yoritaka et al. 2013). Eine Übersicht gibt Tabelle 1. Bis auf eine Studie aus dem Jahr 2010 (Laroche, Cintas 2010), die die Ätiologie der CC im Allgemeinen bei 63 Patienten untersucht, befassen sich die Autoren in der Regel ausschließlich mit IPS-Patienten.

Ein Grund für die weite Streuung der Werte kann darin liegen, dass die jeweiligen untersuchten Populationen unterschiedlich groß sind. Zudem spiegelt sie das Fehlen einheitlicher klinischer Diagnosekriterien wider (Doherty et al. 2011). In der Regel wird in den Studien als Diagnosekriterium für die CC eine thorakolumbale Flexion von mindestens 45 Grad angegeben (Ashour, Jankovic 2006; Azher, Jankovic 2005; Tiple et al. 2009). Es bleibt jedoch zu vermuten, dass die Diagnose nicht selten subjektiv durch Abschätzung der Patientenhaltung gestellt wurde.

Autor	Land	Jahr	Definition CC	IPS-Patienten	CC-Prävalenz (CC-Patienten)
Ashour, Jankovic	USA	2006	TL Flexion > 45°	164	12,2 % (20)
Lepoutre et al.	Frankreich	2006	Starke TL Flexion	700	3 % (23)
Tiple et al.	Italien	2008	TL Flexion > 45°	275	6,9 % (19)
Laroche, Cintas	Frankreich	2010	Unwillkürliche TL Flexion	63	12,7 % (8)
Abe et al.	Japan	2010	TL Flexion > 45°	153	17,7 % (22)
Seki et al.	Japan	2011	TL Flexion > 45°	531	4,1 % (22)
Yoritaka et al.	Japan	2013	Starke TL Flexion	1453	9,5 % (138)
Song et al.	China	2014	TL Flexion ≥ 45°	705	6,5 % (46)
Ou et al.	China	2018	TL Flexion ≥ 45°	263	8,7 % (23)
Tianizzi et al.	Italien	2019	L1-Sakrum, Hüftbeugung ≥ 30° C7 zu Th12-L1 ≥ 45°	811	11,2 % (91)

Tabelle 1: Übersicht publizierter CC-Prävalenzen (TL = thorakolumbal)

Die Prävalenz bei Patienten asiatischer Herkunft im Vergleich zu anderen ethnischen Gruppen wird von manchen Autoren als höher angegeben (Abe et al. 2010; Yoritaka et al. 2013). Dies kann Ausdruck genetischer Unterschiede sein (Doherty et al. 2011) oder an der zum Teil relativ niedrigen Anzahl gescreenter Parkinson-Patienten liegen.

1.4. Klinik und assoziierte Faktoren

Für den Patienten ist die CC in vielerlei Hinsicht belastend. Besonders entscheidend ist die Beeinträchtigung im Alltag, die subjektiv häufig zu einer eingeschränkten Lebensqualität führt. Sie kann einen negativen Effekt auf soziale Interaktionen haben und wird oft als belastender als die klassischen motorischen Symptome der Parkinsonerkrankung bewertet (Margraf et al. 2010).

Im klinischen Alltag fällt die ausgeprägte gebeugte Haltung der Betroffenen beim Stehen oder Gehen auf. Bei manchen Patienten kann diese durch Aufforderung oder Aufrichten mit dem Rücken zur Wand verringert werden. Bei anderen Patienten hingegen kann die CC nur im Liegen durchbrochen werden, wie Abbildung 4 verdeutlicht (Doherty et al. 2011).

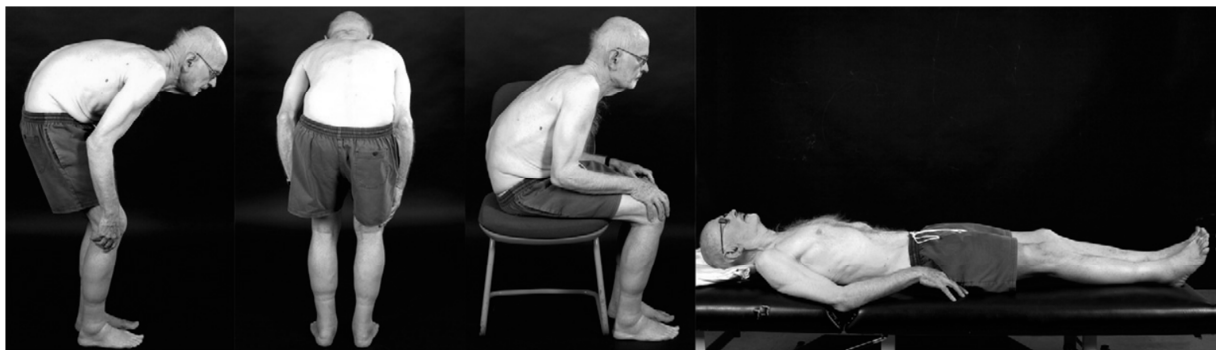


Abbildung 4: Ausprägung der CC im Stehen, Sitzen und Liegen (Doherty et al. 2011, ©Elsevier)

Um einen geraden Blick des Laufens zu ermöglichen, liegt häufig eine Hyperextension des Kopfes vor (Djaldetti et al. 1999). Körperliche und seelische Belastungen können zu einer verstärkten Ausprägung der CC führen (Lepoutre et al. 2006; Margraf et al. 2010). Manche Patienten berichteten von einem Engegefühl im Abdomen oder dem Gefühl, nach vorne gezogen zu werden.

Die Entwicklung einer CC verläuft in der Regel progressiv und entwickelt sich meist nach Diagnose der Grunderkrankung. Sie kann sich schnell über wenige Wochen bis Monate manifestieren (Lepoutre et al. 2006; Margraf et al. 2010; Spuler et al. 2010). Einige Patienten aus dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv berichteten allerdings auch über eine stufenweise Verschlechterung der Haltung über einen Zeitraum von mehreren Jahren. Über die CC als Erstsymptom im Rahmen eines IPS wurde bislang bei zwei Patienten berichtet (Lepoutre et al. 2006; Oh et al. 2011). Zudem klagen Patienten regelmäßig über Schmerzen im Bereich des Rückens, die zum Teil bereits über einen längeren Zeitraum bestanden oder mit vorausgegangener Operation an der Wirbelsäule assoziiert waren (Azher, Jankovic 2005; Bloch et al. 2006; Djaldetti et al. 1999; Furusawa et al. 2012; Margraf et al. 2010).

In den durchgeführten epidemiologischen Studien und Fallbeschreibungen konnten weitere klinische Faktoren identifiziert werden, die mit der CC in Verbindung gebracht werden können. So waren Patienten, die eine CC entwickeln, häufig Frauen höheren Alters. Eine wenig überraschende, weitere Beobachtung ist, dass die Betroffenen meist schon jahrelang aufgrund eines IPS in Behandlung waren und im Vergleich zu ihren Leidensgenossen ohne CC höhere Werte bei der Hoehn-und-Yahr-Skala (H&Y-Skala) und dem motorischen Teil des MDS-UPDRS aufwiesen. Auch Dysfunktionen im Bereich des autonomen Nervensystems, wie Obstipation und Harninkontinenz, traten teilweise vermehrt auf (Abe et al. 2010; Ashour, Jankovic 2006; Bloch et al. 2006; Djaldetti et al. 1999; Lepoutre et al. 2006; Margraf et al. 2010; Seki et al. 2011; Song et al. 2014; Tiple et al. 2009; Yoritaka et al. 2013).

Die Effekte einer Levo-Dopa-Therapie (L-Dopa) auf die CC sind uneinheitlich. Bei manchen Patienten verbesserte sich die CC, andere berichteten über eine Verschlechterung der Haltungstörung (Djaldetti et al. 1999).

Obwohl ein Einfluss der CC auf die Lungenfunktion nicht abwegig erscheint, konnten in einer Fall-Kontroll-Studie beim Vergleich von elf CC-Patienten mit zehn IPS-Kontrollen keine klinisch relevanten Veränderungen der Lungenfunktion und arteriellen Sauerstoffsättigung ermittelt werden (Marinelli et al. 2013).

Dem entgegen wurde bei einer Doppler-sonographischen Untersuchung von 114 asymptomatischen IPS-Patienten gezeigt, dass 23 (20%) Thrombosen der tiefen Beinvenen aufwiesen. Dabei waren Patienten mit CC überdurchschnittlich häufig betroffen, was möglicherweise auf die verstärkte venöse Stase durch die anormale Haltung zurückzuführen ist (Yamane et al. 2013).

1.5. Diagnostik

Das Fehlen von einheitlichen Definitions- und Diagnosekriterien erschwert das Vorgehen im klinischen Alltag. Neben detaillierter Anamnese und gründlicher klinischer Untersuchung werden in der Literatur zusätzlich zur allgemeinen IPS-Diagnostik aktuell bildgebende Verfahren, die Bestimmung diverser Laborparameter, ebenso wie elektrophysiologische und histopathologische Untersuchungen eingesetzt. Ein standardisierter Algorithmus konnte sich bisher nicht durchsetzen. In der S3-Leitlinie zum idiopathischen Parkinson-Syndrom aus dem Jahr 2016 der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) findet der Begriff CC keine Erwähnung (Leitlinien für Diagnostik und Therapie, S3-Leitlinie „Idiopathisches Parkinson-Syndrom“, DGN 2016).

Anamnese

Zunächst sollte die Diagnose der Parkinson-Erkrankung kritisch überprüft werden. Sie wurde im Zeitraum der Datenerhebung neben der Expertendiagnose durch einen erfahrenen Facharzt nach den „UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank“-Kriterien gestellt, die in Tabelle 2 aufgelistet sind (Gibb, Lees 1988).

Im Jahr 2015 wurde von einer Expertengruppe der internationalen Fachgesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen eine neue Vorgehensweise zur Diagnosestellung entwickelt (Berg et al. 2014; Berg et al. 2015; Postuma et al. 2015). Ziel war es, eine Expertendiagnose auch für weniger Geübte zu imitieren. Konkret handelt es sich um einen zweistufigen Algorithmus. Dieser löste die eben vorgestellten „UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank“-Kriterien mittlerweile ab.

Zunächst wird geprüft, ob die Kriterien eines Parkinsonismus vorliegen, sprich Bradykinese mit Fatigue-Symptomatik plus Rigidity oder Ruhetremor. Im Anschluss wird anhand einer Checkliste von Kriterien geprüft, ob diesem wahrscheinlich ein IPS zugrunde liegt. In einer Validationsstudie aus dem Jahr 2017 zeichnete sich dieses Vorgehen durch eine hohe Sensitivität und Spezifität verglichen mit der Expertendiagnose aus. Den „UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank“-Kriterien war es sowohl bezüglich Sensitivität als auch Spezifität überlegen (Postuma et al. 2018).

Jüngst wurden von Mitgliedern selbiger Expertengruppe zusätzlich modifizierte Kriterien zur Erfassung von frühen klinischen Stadien des IPS veröffentlicht. Diese wurden mit einer ausgezeichneten Spezifität von 95,4 Prozent und ausreichenden Sensitivität von 68,9 Prozent vor allem für den Einsatz in klinischen Studien entwickelt (Berg et al. 2018). Die Thematik der Erfassung von Vorstufen bzw. frühen Stadien bleibt weiterhin aktuell und unterliegt kontinuierlicher Weiterentwicklung (Heinzel et al. 2019).

Einschlusskriterien	Zusatzkriterien (mindestens drei für die definitive Diagnose)	Ausschlusskriterien
Bradykinese	Einseitiger Symptombeginn	Rezidivierende Schlaganfälle mit Progression der Parkinson-Symptomatik/ Babinski-Zeichen
+ mindestens eines der folgenden Kriterien:	Ruhetremor	Wiederholte Kopfverletzungen
Muskuläre Rigidität	Progredienz der Erkrankung	Gesicherte Enzephalitis
Ruhetremor (4-6 Hz)	Persistierende Asymmetrie, Seite der Initialsymptomatik verstärkt betroffen	Oculogyrische Krise
Posturale Instabilität	Gutes Ansprechen auf L-Dopa-Therapie (70-100 %)	Behandlung mit Neuroleptika bei Symptombeginn
	Ansprechen auf L-Dopa-Therapie \geq 5 Jahre	Mehr als ein betroffenes Familienmitglied
	Starke L-Dopa induzierte choreatische Bewegungsstörung	Dauerhafte Remission
	Klinischer Verlauf \geq 10 Jahre	Supranukleäre Blickparese
		Strikt einseitige Symptome nach 3 Jahren
		Zerebelläre Symptome
		Frühe, schwere Beteiligung des autonomen Nervensystems oder Demenz
		Auffälligkeiten in der Bildgebung (Hirntumor, kommunizierender Hydrozephalus)
		Kein Ansprechen auf hohe L-Dopa-Dosen
	MPTP-Exposition	

Tabelle 2: Diagnosekriterien des IPS nach Gibb und Lees 1988

Ist die klinische Diagnose des IPS soweit möglich gesichert, folgt eine ausführliche CC-Anamnese. Sie zielt darauf ab, mögliche Hinweise auf eine sekundäre Genese herauszuarbeiten. Entwicklungsdauer der CC, mögliche Rückenschmerzen mit genauer Lokalisation, Claudicatio-Symptomatik oder nächtliche Schmerzen mit Morgensteifigkeit und Gelenkbeschwerden liefern wertvolle Informationen um beispielsweise orthopädische Ursachen oder rheumatische Grunderkrankungen abzugrenzen (Srivaniachapoom, Hallett 2016). Das wichtigste Kriterium ist jedoch die im Stehen ungewollte Rumpfbeugung, die im Liegen komplett rückläufig ist.

Zur Einschätzung des klinischen Schweregrads der CC kann der, allerdings nicht validierte, Bewertungsbogen nach Margraf verwendet werden. Je höher die vergebene Punktzahl, desto stärker ist der Patient betroffen. Eine ausführliche Beschreibung dieses Instruments ist in Kapitel 3.4.3 zu finden (Margraf et al. 2010).

Laborchemische Untersuchungen

Eine Labordiagnostik ist Bestandteil vieler Studien zur CC. Sie hat sich hauptsächlich zum Ausschluss organischer Erkrankungen oder inflammatorischer Vorgänge als nützlich erwiesen (Lenoir et al. 2010; Wunderlich et al. 2002). Die Messung des Muskelenzyms Kreatinkinase (CK), welches bei verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen charakteristisch erhöht ist, scheint bei kamptokormen Haltungstörungen nur von eingeschränkter Bedeutung zu sein. Zum Teil berichten Autoren von erhöhten Enzymspiegeln, die jedoch nicht durchgängig bei allen Studienteilnehmern nachgewiesen werden konnten (Spuler et al. 2010). So konnten in einer Kieler Arbeitsgruppe bei neun von fünfzehn Studienteilnehmern erhöhte Spiegel verzeichnet werden (Margraf et al. 2010), während dies in einer anderen Untersuchung nur bei zwei von neunzehn Patienten mit einer geringfügigen Erhöhung gelang (Gdynia et al. 2009). In einer Fall-Kontrollstudie wurden sowohl bei den acht untersuchten CC-Patienten als auch bei den acht Kontrollen normale Serumspiegel verzeichnet (Bloch et al. 2006).

Bei DNA-Extraktion und -Analyse konnten vereinzelt Variationen des Parkin-Gens festgestellt werden (Spuler et al. 2010).

Bildgebung

Die bildgebende Diagnostik stützt sich vor allem auf Kernspin-(MRT) und Computertomographie-(CT) Aufnahmen. Röntgenaufnahmen sollten nur bei Verdacht auf ossäre Deformitäten oder Systemerkrankungen, die den Bewegungsapparat betreffen, angefertigt werden (Lenoir et al. 2010). Manche Autoren konnten bei MRT-Aufnahmen von Gehirn und Wirbelsäule keine nennenswerten (Djaldetti, Melamed 2006; Jankovic 2008; Melamed, Djaldetti 2006) oder nur degenerative Veränderungen entdecken (Abe et al. 2010). Auch über den kernspintomographischen Nachweis von unspezifischen, fibrotischen Veränderungen und Fetteinlagerungen wurde berichtet (Lepoutre et al. 2006; Wunderlich et al. 2002).

Margraf et al. unterschieden zwischen zwei Läsionsmustern im MRT. Litten die Patienten erst für kurze Zeit an CC, dominierten bilaterale, asymmetrische, ödematöse Gewebeeränderungen. Waren die Patienten etwa 18 Monate erkrankt, fielen lokalisierte Muskelatrophien oder -verfettungen und eine Abnahme der Muskelmasse auf (Margraf et al. 2010).

Im Anschluss an diese Beobachtung veröffentlichte dieselbe Arbeitsgruppe im Frühjahr 2015 Diagnosekriterien für CC mittels Magnetresonanztomographischer Bildgebung. In einer Fall-Kontrollstudie wurden jeweils Aufnahmen der lumbalen Rumpfmuskulatur von 20 PD-Patienten mit und ohne CC im Hinblick auf Gewebeeränderungen verglichen. Ödematöse Veränderungen und fettige Degeneration wurden signifikant häufiger bei CC-Patienten beschrieben. Es lagen unterschiedliche

Läsionsmuster in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer vor. So traten initial meist die genannten Veränderungen auf, während im Verlauf oftmals eine fettige Degeneration der Muskulatur beschrieben wurde, was eine gewisse Dynamik vermuten lässt. Bei der Kontrollgruppe gelang kein systematischer Nachweis der Gewebeauffälligkeiten.

In einer hirmorphologischen MRT-Studie wurde festgestellt, dass die axiale Oberfläche des Mittelhirns bei Patienten mit CC, die über eine Hüftbeugung zwischen 15 und 90 Grad definiert war, verringert war (Bonneville et al. 2008).

Eine auffällige CT-Bildgebung der Rückenmuskulatur bei Patienten mit CC ist durch hypodense Muskelareale, die als Zeichen einer Muskelschwäche gewertet wurden, gekennzeichnet (Bloch et al. 2006; Delisle et al. 1993; Friedman 2001).

Mittels SPECT-Bildgebung (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie) wurden keine relevanten Erkenntnisse über den Muskelstoffwechsel bei CC-Patienten gewonnen (Djaldetti, Melamed 2006; Jankovic 2008; Melamed, Djaldetti 2006).

Invasive Diagnostik

Als neurophysiologisches Diagnostikum kann das Elektromyogramm (EMG) durch Messung des elektrischen Muskelpotentials Hinweise auf neuronale oder myogene Krankheitsgenese geben. Bei Untersuchungen von CC-Patienten finden sich jedoch meist keine spezifischen oder durchgängigen Veränderungen (Abe et al. 2010; Bloch et al. 2006; Djaldetti et al. 1999; Friedman 2001; Margraf et al. 2010; Melamed, Djaldetti 2006; Spuler et al. 2010; Wunderlich et al. 2002).

Muskelbiopsien sind der Goldstandard für die Diagnose einer Myopathie, insbesondere wenn die Entnahme sich an auffälliger Bildgebung orientiert (Lepoutre et al. 2006). Diese Vorbedingung stellt bei CC-Patienten jedoch keine Garantie für die Gewinnung einer pathologischen Probe dar, auch wenn darauf geachtet wurde, dass die Entnahme nicht an Stellen erfolgt, die zuvor ausführlich mittels EMG untersucht wurden (Margraf et al. 2010).

Meist wurden nur einzelne Patienten oder kleine Kohorten per Biopsie untersucht. Insbesondere bei Verdacht auf myopathische Veränderungen setzten Autoren auf Muskelbiopsien (Gdynia et al. 2009; Margraf et al. 2010; Schäbitz et al. 2003; Spuler et al. 2010; Wunderlich et al. 2002). Die Resultate waren jedoch lange Zeit weitgehend heterogen. Berichtet wurde von Zeichen mitochondrialer Veränderungen und Einschlusskörper-Myositiden (Diederich et al. 2006; Schäbitz et al. 2003). Gdynia et al. konnten nach histopathologischer Beurteilung der entnommenen Proben von neunzehn IPS-Patienten mit axialer Haltungsstörung, darunter neun mit CC, drei Arten von myopathischen Veränderungen voneinander abgrenzen: Nekrotisierende, inflammatorische und mitochondriale Myopathien. Letztere konnten durch eine biochemische Analyse der Atmungskettenkomplexe

identifiziert werden (Gdynia et al. 2009). Auch über fibrotische Veränderungen der paraspinalen Muskeln wurde berichtet (Delisle et al. 1993).

Wrede et al. schlugen Haupt- und Nebenkriterien für die histopathologische CC-Diagnose vor. Beim Vergleich paraspinaler Biopsien von CC-Patienten mit Proben postmortaler Kontrollen konnten sie nach umfangreicher histologischer und elektronenmikroskopischer Untersuchung, immunhistochemischen Färbungen und PET-Blots typische Läsionsmuster beschreiben. Bei den untersuchten CC-Patienten wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Hypertrophie der Typ-1-Muskelfasern und ein Verlust an Typ-2-Fasern festgestellt. Die Aktivität oxidativer Enzyme war herabgesetzt und Veränderungen der Ultrastruktur waren nachweisbar (Wrede et al. 2012).

Experimentelle Untersuchungen

In Biopsien der Speicheldrüsen zur Untersuchung auf immunologische Auffälligkeiten waren bislang keine Zeichen für entzündliche Vorgänge oder spezifische Erkrankungen wie Amyloidose bei CC-Patienten zu finden (Lepoutre et al. 2006).

1.6. Ätiologie-Hypothesen

Bislang konnte nicht geklärt werden, welche Mechanismen für das Auftreten einer CC bei Parkinsonsyndromen verantwortlich sind. Vielmehr geht man davon aus, dass unterschiedliche Ätiologien zugrunde liegen können. Ein Hinweis dafür ist die Beobachtung, dass kamptokorme Haltungstörungen auch im Rahmen von anderen Erkrankungen auftreten können (Finsterer, Strobl 2011). Siehe hierzu Tabelle 2.

Mit der CC assoziierte Erkrankungen	
Neurodegenerative Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> • Parkinson-Syndrome • MSA • Demenz des Lewy-Körperchen-Typs • Morbus Alzheimer 	Dystonien: <ul style="list-style-type: none"> • Dopa-responsive Dystonien • Segmentale Dystonien • Generalisierte Dystonien
Erbliche Myopathien: <ul style="list-style-type: none"> • Faszioskapulohumerale muskuläre Dystrophie • Myotone Dystrophie • Duchenne-Muskeldystrophie • Nemale Myopathie • Myofibrilläre Myopathie 	Erworbene Myopathien: <ul style="list-style-type: none"> • Polymyositis • Hypothyreose • Einschlusskörperchenmyositis
Amyotrophe Lateralsklerose	Myasthenia gravis
Chronisch inflammatorische, demyelinisierende Polyneuropathie	
Medikamenten-induziert: <ul style="list-style-type: none"> • Natrium-Valproat • Clozapin, Olanzapin • Pramipexol • Ropinirol 	Weitere: <ul style="list-style-type: none"> • Lumbaler Bandscheibenvorfall • Lentikuläre Läsion nach Schlaganfall • Hiatushernie • Strahlen-induziert • Paraneoplastisch • Familiäre zerebelläre Hypoplasie

Tabelle 3: Mögliche Ursachen einer CC (Srivanitchapoom und Hallett 2016, ©BMJ Publishing Group Ltd.)

Neben einer gehäuften Assoziation mit dem IPS wird auch bei anderen organischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie der MSA von CC-Patienten berichtet. Verschiedene Formen der Dystonie werden immer wieder in Form von Fallbeschreibungen mit der CC in Verbindung gebracht.

Auch der Formenkreis der Myopathien taucht regelmäßig im Zusammenhang mit der CC auf. Diverse Einzelfallberichte von Assoziationen mit orthopädischen, vaskulären bis hin zu onkologischen Grunderkrankungen wurden veröffentlicht (Srivanitchapoom, Hallett 2016).

Diese Arbeit beschränkt sich hinsichtlich der Betrachtung der Ätiopathogenese der CC auf jene im Rahmen der IPS. Eine genetische Ausschlussdiagnostik wurde nicht durchgeführt.

Vereinfacht formuliert stehen, wie in Abbildung 5 dargestellt, zentrale Mechanismen peripheren Prozessen gegenüber. Bei den möglichen zentralen Auslösern werden vorrangig Dystonie und Rigidität diskutiert, während peripher myopathische Veränderungen im Vordergrund stehen. Also kann es sich bei der CC auch um ein Symptom im Rahmen der Grunderkrankung handeln. Der Einfluss der Anti-Parkinsonmedikation auf die CC wird kontrovers diskutiert. Schlussendlich bleibt es jedoch fraglich, ob die einzelnen Konzepte isoliert gesehen werden können oder es sich vielmehr um eine Kombination derselben handelt (Djaldetti, Melamed 2006).

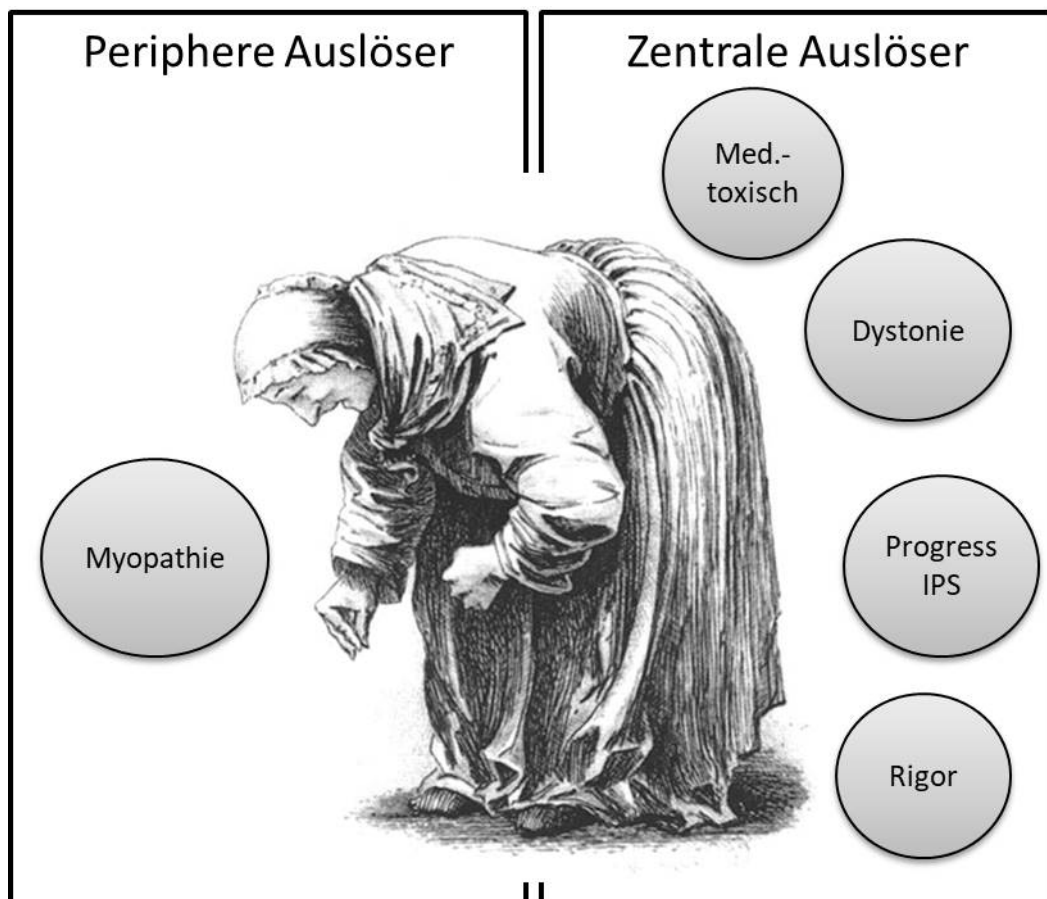


Abbildung 5: Mögliche Ursachen einer CC bei IPS, bearbeitete Zeichnung einer IPS-Patientin mit CC (Charcot 1892, ©BUPMC-Bibliothèque Charcot, Hôpital de la Salpêtrière)

1.6.1. Zentrale Mechanismen

In einer Fall-Kontroll-Studie wurde von Bonneville et al. die Hypothese des zentralen Ursprungs der CC mittels MRT untersucht. Die CC-Gruppe wurde hierzu mit zwei Kontrollgruppen verglichen, Parkinson-Patienten ohne CC sowie gesunden Kontrollpersonen. Bei den CC-Patienten zeigte sich eine signifikant kleinere axiale Oberfläche des Mittelhirns als bei der normalen Kontrollgruppe. Für die PD-Kontrollgruppe konnte dies nicht bestätigt werden. Zusätzlich waren das normalisierte Volumen des Hirnparenchyms und das sagittale Pons-Gebiet umso kleiner, je stärker die CC ausgeprägt war. Dies führte die Autoren zur These, dass es sich bei der CC um eine Unterform des IPS handeln könne, die durch eine zusätzliche neuronale Dysfunktion im Bereich des Hirnstamms hervorgerufen werden könne (Bonneville et al. 2008).

1) *Dystonie*

Vereinfacht handelt es sich bei der Dystonie um eine Tonus-Störung der Skelettmuskulatur, die häufig im Rahmen des IPS auftritt. Durch unwillkürliche Kontraktionen kann es zu einer Fehlstellung des Körpers oder einzelner Partien kommen. In den genannten Arbeiten fehlt häufig die Angabe, ob es sich um Patienten mit IPS oder um Patienten mit dem Symptom einer isolierten CC handelt. Es finden sich jedoch durchaus Parallelen zwischen den Merkmalen einer CC und einzelnen Dystonie-Formen.

So vermuteten Djaldetti et al. nach der Einführung des Begriffs CC in Zusammenhang mit dem IPS eine Form der Aktionsdystonie als Auslöser der Fehlhaltung (Djaldetti et al. 1999). Die Autoren konnten eine Zunahme der CC im Tagesverlauf und bei Müdigkeit erkennen. Zudem bildete sich die Flexion bei den untersuchten Patienten im Liegen zurück. Da keine Hinweise auf myopathische Veränderungen in der Diagnostik gefunden wurden, wurde eine Form der Aktionsdystonie als Ursache der CC vermutet.

Zu ähnlichen Schlüssen kamen Nieves et al. nach der Vorstellung von zwei CC-Patienten ohne Hinweise auf IPS. Sie berichteten auch von einem Rückgang der CC im Liegen und durch den Einsatz sensorischer Tricks sowie Beschwerdezunahme bei Stress und Müdigkeit. In der Bildgebung zeigten sich rechtsseitige vaskuläre Läsionen im Bereich des Putamen. Eine Dysfunktion der Basalganglien führt möglicherweise zu einer axialen Dystonie mit einer sekundären Rumpfbeugung (Nieves et al. 2001).

In der Fall-Kontroll-Studie von Bloch et al. berichten die meisten Patienten von einer stärkeren Ausprägung der CC bei körperlicher Aktivität. Des Weiteren wurde diese ähnlich wie bei Djaldetti et al. durch Müdigkeit und zunehmende Belastungsdauer verschlimmert. Da myopathische Veränderungen mittels Labor und elektrophysiologischen Untersuchungen ausgeschlossen wurden,

argumentieren die Autoren ebenso, dass das Beschwerdebild am ehesten mit einer axialen Dystonie oder Aktionsdystonie vereinbar sei. Da kein nennenswertes Ansprechen auf L-Dopa-Gabe verzeichnet werden konnte, wurde vermutet, dass eine nicht-dopaminerge, neuronale Störung im Bereich der Basalganglien zugrunde liegt. Zusätzlich zeigte rund ein Drittel der CC-Patienten Abweichungen bei horizontalen Sakkaden, was für eine neuronale Dysfunktion im Mittelhirn sprechen könnte (Bloch et al. 2006).

2) *Rigidität*

Die Rigidität zählt zu den Hauptsymptomen des IPS. Wie bei der Dystonie liegt auch hier ein erhöhter Muskeltonus vor, der sich im Gegensatz zur Dystonie bei passiver Bewegung des betroffenen Körperteils zeigt ohne selber zu unwillkürlichen Bewegungen zu führen. So könnte die CC von einer erhöhten axialen Rigidität der Beugemuskulatur herrühren und im Rahmen der Grunderkrankung auftreten. Verantwortlich dafür könne wiederum eine Dysfunktion der Basalganglien sein, die retikulospinale Verbindungen regulieren. Sekundär führt dies zu einer Unterbelastung der aufrichtenden Muskulatur mit konsekutiver muskulärer Atrophie (Lepoutre et al. 2006).

1.6.2. Periphere Mechanismen

Bei den peripheren Ursachen einer CC bei IPS-Patienten stehen verschiedene Formen der Myopathie im Vordergrund. Wie bereits im Abschnitt 2.5 unter Diagnostik beschrieben, können vor allem Auffälligkeiten in der klinischen Untersuchung, im EMG, in der Bildgebung mittels CT oder MRT und in Muskelbiopsien auf solch eine Genese hinweisen.

Die ersten Vertreter der peripheren Hypothese in Zusammenhang mit dem IPS publizierten ihre Arbeiten bereits kurz nach der Einführung des Begriffs CC. Meist wurde von eher fokalen Veränderungen berichtet, darunter zum Beispiel inflammatorische oder mitochondriale Myopathien der Muskelpartien, die an der Aufrichtung des Rumpfes beteiligt sind (Schäbitz et al. 2003; Wunderlich et al. 2002). Lepoutre et al. kommen nach Beurteilung von CT-Aufnahmen zu dem Schluss, dass es sich hauptsächlich um unspezifische Veränderungen im Sinne von Fetteinlagerungen und fibrotischen Gewebeveränderungen handelt (Lepoutre et al. 2006).

Im Jahr 2009 veröffentlichten zwei deutsche Arbeitsgruppen Ergebnisse zur CC im Kontext myopathischer Veränderungen. Gdynia und Kollegen untersuchten neun IPS-Patienten mit CC. Neben Anamnese und klinischer Untersuchung wurden die Enzymspiegel der CK, MRT-Aufnahmen, EMG-Aufzeichnungen kontralateral der klinisch am stärksten betroffenen Muskelpartien mit ipsilateraler Biopsieentnahme, darauffolgender histopathologischer Untersuchung und biochemischer Analyse der Atmungskettenenzyme durchgeführt. Klinisch konnte das Vorliegen einer Dystonie weitgehend ausgeschlossen werden. Alle Biopsien wiesen anormale Veränderungen auf. Es konnte zwischen drei Arten differenziert werden: inflammatorische, nekrotisierende und mitochondriale Myopathien. Letztere fielen vor allem durch eine Coenzym-Q10-Defizienz auf. Obwohl alle Patienten histopathologische Veränderungen zeigten, präsentierte sich kein einheitliches Bild. Da sich keine Hinweise auf eine sekundäre Genese feststellen ließen, vermuteten die Autoren einen primären Prozess (Gdynia et al. 2009).

Eine ähnliche Vorgehensweise wählte Simone Spuler in Berlin. In einer Fall-Kontrollstudie wurden siebzehn IPS-Patienten mit axialen Haltungstörungen, darunter 13 CC-Erkrankte, mit sechs Kontrollen verglichen. Zusätzlich zu den von Gdynia et al. gewählten Untersuchungsmethoden wurde bei akutem Auftreten der CC eine zerebrale Bildgebung veranlasst, um Ischämie oder Blutungen auszuschließen. Die Biopsieentnahme aus den paraspinalen Muskeln erfolgte im Fall der CC-Patienten auf Höhe der ausgeprägtesten Beugung. Zusätzlich wurde bei neun Patienten eine Genanalyse in Auftrag gegeben. Fast alle EMG-Aufzeichnungen wiesen pathologische Veränderungen auf. In allen MRT-Aufnahmen der paraspinalen Muskeln konnten unspezifische Veränderungen wie Atrophie oder ödematöse Schwellungen detektiert werden. Mit Ausnahme von zwei Proben wiesen die Biopsien der Patienten chronisch myopathische Veränderungen auf, während die Kontrollen

keine Auffälligkeiten zeigten. So wurde von einer Bindegewebsvermehrung, Proteinaggregation, Verlust der NADH-Enzymaktivität und pathologischen Variation der Fasergröße berichtet, von der Typ-1-Fasern besonders betroffen waren (Spuler et al. 2010).

Kurz darauf folgte die ausführliche Beschreibung der Muskelpathologie durch die Kieler Arbeitsgruppe um Margraf und Kollegen. Sie evaluierte in einer Fall-Kontrollstudie 15 IPS-Patienten mit CC. Dabei kamen MRT-Aufnahmen der paravertebralen Muskulatur, EMG-Aufzeichnungen und Muskelbiopsien der in der Bildgebung am stärksten betroffenen Region zum Einsatz. Bei den MRT-Aufnahmen fiel auf, dass zwei Muster in Abhängigkeit der CC-Dauer dominierten. So wurden die Veränderungen bei maximal zwölf Monate erkrankten Patienten als ödematös beschrieben, während bei länger Betroffenen vorwiegend Atrophien und Muskelverfettungen vorzufinden waren. Die Muskelbiopsien wurden mit Proben verstorbener Kontrollen verglichen. Während bei den Kontrollen keine spezifischen myopathischen Veränderungen gefunden werden konnten, zeichneten sich die Patientenproben durch fokale myopathische Veränderungen ohne Inflammation aus, die mit zunehmender CC-Dauer vermehrt von fibrotischen Umbauprozessen geprägt waren (Margraf et al. 2010). In einer Studie aus dem Jahr 1995 wurden bereits CC-Patienten ohne Parkinson-Erkrankung untersucht, die ähnliche Auffälligkeiten in Bildgebung und Histologie zeigten (Laroche et al. 1995).

Die von Margraf et al. beschriebenen Biopsien wurden zwei Jahre später in einer Fall-Kontrollstudie erneut intensiver untersucht und mit zehn postmortalen Kontrollen verglichen. Auch wenn ähnliche Auffälligkeiten zum Teil bereits in den Arbeiten der Vorjahre beschrieben wurden, gelang es zum ersten Mal in allen Patientenproben jeweils gleichartige pathologische Merkmale zu identifizieren. Diese wurden zur Entwicklung histopathologischer Diagnosekriterien genutzt. Hinweise auf Inflammation oder Mitochondriopathien lagen nicht vor. Auffällig in der Auswertung war zudem, dass die myopathischen Veränderungen mit zunehmendem Schweregrad der CC, bewertet nach dem Margraf-Score, ausgeprägter waren (Wrede et al. 2012).

1.7. Therapiemöglichkeiten

Im Folgenden werden die aktuellen Therapiestrategien geordnet nach zunehmender Invasivität zusammengefasst.

Pharmakotherapie

Es steht aktuell keine Medikation zur Verfügung, die eine spezifische Wirkung auf die kamptokorme Haltungsstörung zeigt. Man geht im Allgemeinen davon aus, dass die Haltungsstörung im Gegensatz zu den motorischen Symptomen des IPS nicht auf eine L-Dopa-Therapie anspricht (Djaldetti et al. 1999; Margraf et al. 2010; Melamed, Djaldetti 2006). So wurde ein gutes Ansprechen der motorischen Symptome auf L-Dopa bei elf Patienten erfasst, während ein Effekt auf die CC nicht nachgewiesen werden konnte (Azher, Jankovic 2005).

Selten wurde eine Verbesserung der kamptokormen Haltung im Rahmen der Parkinson-Erkrankung unter L-Dopa-Einnahme beobachtet. Etwa ein Fünftel von 63 Patienten berichtete von einer Verbesserung der Haltung nach oraler Einnahme des Medikaments (Bloch et al. 2006). In einer Falldarstellung wurde von einem guten Ansprechen der CC in der „On“-Phase auf Carbidopa-L-Dopa in Kombination mit dem Catechol-O-Methyltransferase-(COMT)-Hemmer Entacapon berichtet (Ho et al. 2007).

Bei bioptisch gesichertem Nachweis entzündlicher Muskelveränderungen kann die Gabe von Kortikosteroiden von Nutzen sein (Gdynia et al. 2009; Kuo et al. 2009; Wunderlich et al. 2002).

Im Gegensatz zu den erwähnten Substanzen konnte ein positiver Einfluss auf die CC bei Gabe von Amantadin, Dopaminagonisten, Muskelrelaxanzien und Tetrabenazin nicht bestätigt werden (Azher, Jankovic 2005; Capelle et al. 2011).

Physiotherapeutische Ansätze

Eine vielversprechende Therapieoption zur Behandlung der Kamptokormie stellt die Physiotherapie dar, auch wenn die Datenlage bezüglich axialer Haltungsstörungen nur dünn gesät ist. Eine positive Beeinflussung bei Lateroflexion wurde bei 22 Patienten nach Durchführung eines vierwöchigen Trainingsprogramms vorgestellt. Durch gezieltes Kraft- und Gleichgewichtstraining verbesserte sich die Symptomatik der Teilnehmer sowohl in der klinischen Evaluation als auch in der Haltung selbst (Bartolo et al. 2010). Im Jahr 2014 wurden die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie veröffentlicht, mit der Zielsetzung, den Effekt von Therapieeinheiten mit Schwerpunkt auf der posturalen Kontrolle zu beurteilen. Die Übungen zielten auf Verbesserung der Propriozeption unter Wiedererlernen aktiver Bewegungsausführungen ab. Sieben Patienten führten dieses Training durch, weitere sechs wurden zusätzlich mit Kinesiotapes im Bereich der paraspinalen Rückenmuskulatur

versorgt. Die Kontrollgruppe, bestehend aus sieben Studienteilnehmern, erhielt keine Intervention. Die Autoren konnten zeigen, dass sich die komptokormen Symptome der beübten Gruppen nach Ende des ersten Monats unabhängig vom Tragen eines Kinesiotapes sowohl bezüglich der Haltung als auch der Balance und des Gangbilds im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verbesserten (Capecci et al. 2014).

Kompensatorische Ansätze

Zusätzlich zu physiotherapeutischen Trainingseinheiten können kompensatorische Behandlungsstrategien mit Hilfsmiteleinsetz in Betracht gezogen werden. Schon in historischen Beschreibungen zur Zeit des ersten Weltkrieges gelang es, die Beugung eines Soldaten durch den Einsatz eines Korsetts zu mildern (Souques, Rosanoff-Saloff 1915). In den letzten Jahren wurden bei jeweils geringen Patientenzahlen weitere Erfolge unter Verwendung von Orthesen veröffentlicht. Unter Anlage eines Lederkorsetts, zum Teil in Kombination mit Hüftgürtel, konnte eine Arbeitsgruppe bei einer prospektiven Evaluation von 15 CC-Patienten, davon zwei mit diagnostizierter Parkinsonerkrankung, bei über zwei Dritteln eine Verbesserung der Haltungstörung verzeichnen (de Sèze et al. 2008). Das Ausmaß des Erfolges ist stark abhängig von Compliance, Motivation und der Fähigkeit des Patienten, die Orthese selbst anzulegen (Pardessus et al. 2005). Des Weiteren konnte durch das Tragen eines sechs Kilogramm schweren Rucksacks eine kompensatorische Abschwächung der CC erzielt werden (Gerton et al. 2010). In der MSW konnte an drei Patienten gezeigt werden, dass der Einsatz des so genannten „High-Frame-Walkers“ (HFW) zu einer Minderung der gebeugten Haltung beitragen und die Schwere der Rückenschmerzen lindern kann (Schroeteler et al. 2011). Neben dem körperlichen Training dient der gezielte Einsatz von Hilfsmitteln wie dem hohen Rollator nicht nur der kontinuierlichen Aufrichtung, sondern zusätzlich auch der Haltungsschulung (Schroeteler 2008a, Schroeteler 2008b). Bei einem Patienten konnte mit Hilfe einer kruziformen Hyperextensionsspanne und Krafttraining der Rückenstrecker eine Korrektur der CC erzielt werden (Ye et al. 2015).

Botulinumtoxin A (BoNT A) - und Lidocain-Injektionen

Zur Behandlung mit Toxin-Präparaten liegen Daten in Form von wenigen Fallstudien bzw. -serien vor. Hierbei wurden 40 Patienten in Zusammenhang mit der Parkinson-Erkrankung in unterschiedlichen Bereichen der Haltemuskulatur des Rumpfs chemisch denerviert, davon 23 mit BoNT A- und 17 mit Lidocain-Präparaten. Die Vergleichbarkeit der vorliegenden Studien ist insofern problematisch, da sich die Vorgehensweisen hinsichtlich des verwendeten Medikaments, der Dosierung, der Zielmuskeln, der Spritz- und Evaluationsschemata unterscheiden.

Eine maßgebliche Verbesserung der Haltung konnte bei einer Open-Label-Studie nach nicht bildgesteuerter BoNT A-Injektion in den M. rectus abdominis beobachtet werden. Immerhin drei von

sechs Patienten sprachen gut auf die Behandlung mit einem anhaltenden Effekt über mehrere Wochen an (Azher, Jankovic 2005). Allerdings gelang eine Reproduktion dieses Ergebnisses anderen Arbeitsgruppen bisher weder unter Sonographie- noch CT-gesteuerter Kontrolle (Colosimo, Salvatori 2009; Gerton et al. 2010). Von insgesamt zehn Probanden erhielten auch bei einer Open-Label-Studie von Fietzek und Kollegen fünf Patienten ultraschallgesteuerte, bilaterale BoNT A-Injektionen in den M. rectus abdominis. Weder Patienten noch Wissenschaftler konnten nach zeitversetzter Evaluation von drei Wochen eine signifikante Verbesserung feststellen (Fietzek et al. 2009).

Analog konnten bei Auswahl des M. iliopsoas als Zielstruktur unter Verwendung von BoNT A-Präparaten keine nennenswerten Erfolge verzeichnet werden (Colosimo, Salvatori 2009; Fietzek et al. 2009; von Coelln et al. 2008). Diskutiert wurden daraufhin die Änderung des Zielmuskels, wie beispielsweise der M. obliquus abdominis internus oder externus, sowie eine Dosisanpassung (Colosimo, Salvatori 2009).

Die Wirkung von Lidocain-Injektionen in die äußere Bauchmuskulatur bei Patienten mit oberer CC, also jenen mit einer Hauptkrümmung zwischen unterstem Brust- und oberstem Lendenwirbel, wurde von der Arbeitsgruppe um Furusawa und Kollegen untersucht. Zunächst erhielten fünf Patienten ultraschallgesteuerte Injektionen in die gerade und seitliche Bauchmuskulatur. Es konnte eine signifikante Reduktion des Flexionswinkels erzielt werden (Furusawa et al. 2012). Um den Langzeiteffekt dieser Behandlungsoption zu untersuchen, führte das Team im Anschluss eine weitere Studie mit zwölf Patienten durch. Es gelang zu zeigen, dass bei wiederholten Injektionen in den M. obliquus externus in Kombination mit physiotherapeutischen Übungseinheiten der Effekt aus Pilotdaten bei acht Patienten mehr als drei Monate bewahrt werden konnte (Furusawa et al. 2013).

Tiefe Hirnstimulation (DBS)

Die bilaterale DBS der Kerngebiete des Nucleus subthalamicus (STN) und Globus pallidus internus (GPI) kann die Parkinsonsymptomtrias verbessern (Volkman et al. 2013). In den letzten Jahren hat sie auch zunehmend an Bedeutung bei der Behandlung axialer Störungen gewonnen. Auch hier war Literatur bis 2015 nur in Form von kleineren Fallberichten und -studien vorzufinden, wobei sich die Berichte entweder auf die CC als Begleiterscheinung verschiedener Dystonie-Formen oder im Rahmen des IPS stützen. Bezüglich CC und IPS erhielten in der Literatur die meisten Patienten eine Stimulation des STN, bei Wenigen wurde das GPI als Zielstruktur ausgewählt. Die Ergebnisse in Bezug auf die Haltungskorrektur sind gemischt. Zudem wird die Aussagekraft der Ergebnisse für die klinische Anwendbarkeit auch erheblich durch die Vielzahl verschiedener Konzepte zur postinterventionellen Evaluation eingeschränkt. Eine Übersicht gibt Tabelle 4.

Autor	Jahr	Studienart	Zielstruktur	CC- Patienten	Effekt
Schäbitz et al.	2003	Fallbericht	STN	2	-
Azher und Jankovic et al.	2005	Fallbericht	STN	?	-
Micheli et al.	2005	Fallbericht	GPI	1	+
Yamada et al.	2006	Fallbericht	STN	1	+
Hellmann et al.	2006	Fallbericht	STN	1	+
Sako et al.	2009	Fallserie	STN	6	+ (6/6)
Umemura et al.	2010	Fallserie	STN	8	+ (5/8) - (3/8)
Upadhyaya et al.	2010	Fallbericht	STN (1/2) GPI (1/2)	2	- (1 STN) - (1 GPI)
Capelle et al.	2011	Fallserie	STN (2/3) GPI (1/3)	3	+ (1 STN) + (1 GPI) - (1 STN)
Allert et al.	2011	Fallbericht	STN	1	-
Thani et al.	2011	Fallbericht	GPI	1	+
Asahi et al.	2011	Fallserie	STN	4	+ (3) - (1)
Lyons et al.	2012	Fallbericht	STN	1	+
Schulz-Schaeffer et al.	2015	Fallserie	STN (24/25) GPI (1/25)	25	+ (13) - (12)
Sakai et al.	2017	Fallserie	STN	14	+ (4) (+) (5) - (5)
Schlenstedt et al.	2019	Fallserie	STN	13	+
Liang et al.	2020	Fallserie	STN	15	+ mit Physio-/ Psychotherapie
? = nicht bekannt, + = effektiv, - = nicht effektiv; Anzahl Patienten in Klammern					

Tabelle 4: Übersicht von DBS-Studien bei CC-Patienten mit IPS

Erste Daten, die den Einsatz der DBS bei CC beschreiben, wurden 2003 publiziert. Auch wenn der Schwerpunkt der Arbeit auf der Beschreibung von Muskelpathologien liegt, wurden damals in einer Fallstudie zwei Patienten mit einer bilateralen Stimulation des STN ohne nennenswerten Erfolg behandelt.

In den darauffolgenden Jahren wurden weitere Fallberichte und -serien publiziert mit jeweils inhomogenen Ergebnissen bezüglich einer Haltungsverbesserung.

Anfang des Jahres 2015 wurden Daten der bis dato größten, retrospektiven DBS-Studie von 25 IPS-Patienten mit CC publiziert. Sie zeigen, dass der Effekt der DBS von der Dauer der CC abhängig zu sein scheint. Nach bilateraler Stimulation des STN bei 24 und des GPI bei einem Patienten, profitierten vor allem jene, die maximal 18 Monate von der CC betroffen waren. Die Autoren nehmen deshalb an, dass durch eine propriozeptive Dysregulation sekundäre myopathische Veränderungen hervorgerufen werden. Es wird vermutet, dass durch die Stimulation eine physiologischere Propriozeption wieder teilweise hergestellt wird. Je früher also die DBS erfolgt, desto weniger fortgeschritten und irreversibel scheinen die Prozesse in der Muskulatur, und damit umso effektiver ist die Therapie (Schulz-Schaeffer et al. 2015).

Zudem wurde auch von der Entwicklung kamptokormer Haltungstörungen nach bilateraler Stimulation des STN berichtet, was einen präventiven Einsatz ausschließt (Allert et al. 2011; Margraf et al. 2010).

Wirbelsäulenchirurgie

Durch Eingriffe an der Wirbelsäule wurden vereinzelt gute Ergebnisse in Bezug auf die Korrektur der CC erzielt. Diese waren jedoch begleitet von einer hohen Komplikations- und Reoperationsrate, sowie einem langem postoperativen Heilungsprozess (Babat et al. 2004; Peek et al. 2009; Wadia et al. 2011). Liegt zusätzlich zur CC eine klinisch gesicherte Spinalkanalstenose mit hohem Leidensdruck vor, ist als Ausnahmefall ein chirurgischer Eingriff durchführbar (Upadhyaya et al. 2010).

2. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die CC ist eine axiale Haltungsstörung, die im Rahmen des IPS gehäuft auftritt. Sie erlangte in den letzten Jahren zunehmend Aufmerksamkeit im Bereich des klinischen und wissenschaftlichen Arbeitens. Jedoch bleiben weiterhin viele Fragestellungen zu Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie unbeantwortet.

Zahlreiche Studien und Fallpräsentationen haben meist eher neue Fragen aufgeworfen als bestehende zu beantworten. Die streuenden Schwankungen der Prävalenzangaben liefern einen Hinweis auf einen uneinheitlichen und unpräzisen Umgang mit der Definition. Der Margraf-Score ist bislang das einzige Instrument, das die CC klinisch evaluiert, ohne jedoch selbst validiert zu sein (Margraf et al. 2010).

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist es, kamptokorme Haltungsstörungen bei Patienten mit IPS zu hinterfragen und insbesondere deren klinische Erfassung neu zu betrachten.

Als Einschlusskriterium für diese Querschnittserfassung wurden Patienten mit IPS ausgewählt, die sicher haltungsgestört waren. Die objektiven Kriterien wurden mittels der zum Erhebungszeitpunkt gültigen klinischen Diagnosekriterien des IPS, sowie dem Item 28 der UPDRS begründet, welche die Haltung der Patienten operationalisiert. Die abnorme Haltung bei CC-Patienten wird durch die standardisierte Messung des Körpergrößenverlusts (BHL = „body height loss“) beschrieben. Zudem musste subjektiv eine unfreiwillige Rumpfbeugung bestehen, welche im Liegen vollständig rückläufig war.

Neben einer deskriptiven Vorstellung des Patientenkollektivs werden folgende Fragen statistisch aufgearbeitet:

- 1) Beeinflusst das Krankheitsstadium nach H&Y den zeitlichen Verlauf der CC?
- 2) Besteht ein Zusammenhang zwischen axialen Deviationen auf verschiedenen Ebenen?
- 3) Finden sich in fortgeschrittenen Krankheitsstadien im Abbild des H&Y-Status größere BHL?
- 4) Wird der BHL durch Veränderungen umschriebener Körperregionen beeinflusst?
- 5) Besteht ein Zusammenhang zwischen BHL und dem Margraf-Score?
- 6) Besteht ein Zusammenhang zwischen den motorischen Tests und dem BHL?

Abschließend werden die gewonnenen Erkenntnisse und der aktuelle Stand des wissenschaftlichen Diskurses soweit möglich in Beziehung gesetzt und diskutiert.

3. Material und Methodik

3.1. Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine monozentrische, nicht-interventionelle, explorative Querschnittserhebung an Patienten mit der Diagnose einer axialen Bewegungsstörung bei M. Parkinson.

3.2. Setting

Die Schön Klinik München Schwabing (MSW) ist eine zertifizierte Fachklinik zur Behandlung von Parkinsonsyndromen und Bewegungsstörungen und versorgt jährlich etwa 1500 stationäre und 1000 ambulante Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom. Die Patienten wurden im Zeitraum von Oktober 2010 bis April 2012 rekrutiert.

3.3. Patientenkollektiv

Über 19 Monate hinweg wurden die Patienten einer Parkinson-Station der MSW kontinuierlich gescreent. In genanntem Zeitraum wurden auf dieser Station etwa 500 Patienten mit dieser Indikation behandelt. Eingeschlossen in die Studie wurden 50 Patienten. Einschlusskriterien waren die Diagnose der Grunderkrankung (IPS), eine Punktzahl von zwei oder mehr im Item 28 des MDS-UPDRS Teil III sowie eine als vom Patienten als gesteigert wahrgenommene Vornüberbeugung, die im Liegen komplett rückläufig war. Patienten mit Erkrankungen aus dem entzündlichen oder rheumatoiden Formenkreis mit potentieller Affektion des axialen Skeletts wurden ausgeschlossen. Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien gibt Tabelle 5.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> - IPS-Diagnose - Subjektiv pathologische thorakolumbale Flexion im Stand, vollständig rückläufig im Liegen - MDS-UPDRS Teil III, Frage 28 \geq 2 - H&Y: 1-4 - Unterschriebene WIC 	<ul style="list-style-type: none"> - H&Y: 5 - Bettlägerigkeit - Rheumatische/entzündliche Nebenerkrankung - Fehlende WIC

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien

3.4. Datenerhebung

Die Datenerhebung fand in den Räumen der Physiotherapie der MSW, Parzivalplatz 4, München, statt.

Zur Dokumentation der Haltungstörungen, die mit Parkinsonsyndromen einhergehen, wurde ein Datenerfassungsblatt erstellt, das eine ausführliche Erfassung der Parkinson- und CC-Anamnese gewährleistete. Dieses ist in Abbildung 13 im Anhang auf Seite 78 zu finden.

Bezüglich der Grunderkrankung wurden Medikation, Diagnosezeitpunkt und Krankheitsdauer erfasst.

Zur CC wurden Erkrankungsalter, -dauer und Latenz vermerkt. Letztere stellt das Intervall zwischen dem Auftreten der Parkinson-Erkrankung und der Diagnose der CC dar.

Sämtliche anamnestisch erhobenen Daten wurden anhand der Patientenakte überprüft. Der zeitliche Aufwand pro Patient betrug insgesamt etwa drei Stunden.

Die verwendeten klinischen Instrumente werden im Folgenden näher vorgestellt.

3.4.1. Hoehn-und-Yahr-Skala

Die Hoehn-und-Yahr-Skala (H&Y-Skala) wurde in den 1960er Jahren von Melvin Yahr und Margaret Hoehn entwickelt, um eine Abgrenzung verschiedener Schweregrade und die Dokumentation von Krankheitsprogression bei Parkinson-Patienten zu ermöglichen (Hoehn, Yahr 1967). Sie betrachtet ausschließlich die motorische Symptomatik mit Schwerpunkt auf der posturalen Instabilität. Die Skala folgt dem Konzept, dass die Schwere der Beeinträchtigung zum einen mit einer bilateralen motorischen Symptomatik, zum anderen mit beeinträchtigter Gleichgewichts- und Gangfunktion in Verbindung steht. Ursprünglich wurde die Skala in fünf Stadien eingeteilt. In den 1990er Jahren erfolgte eine Erweiterung in 0,5-Abständen, die zum Erhebungszeitpunkt jedoch nicht ausreichend durch klinimetrische Testungen hinsichtlich ihrer Aussagekraft überprüft wurde. Die „Task Force on

Rating Scales in PD“ sprach im Jahr 2004 nach ausführlicher Literaturrecherche die Empfehlung aus, die fünfstufige Erstversion der H&Y-Skala für Forschungszwecke als Ein- bzw. Ausschlusskriterium und Validierungsstandard für andere Messinstrumente zu verwenden (Goetz et al. 2004).

3.4.2. MDS-UPDRS Teil III

Die in den 1980er Jahren entwickelte Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) wurde durch ein Komitee der Movement Disorder Society (MDS) komplett überarbeitet und 2007 als MDS-UPDRS neu publiziert. Sie ist eine Verbindung aus Patientenfragebogen und Rater-evaluiertem Score. Durch eine große Studie an 877 Patienten konnte eine hohe innere Konsistenz und Validität sowie Reliabilität durch den Nachweis einer engen Korrelation mit dem alten UPDRS gezeigt werden (Goetz et al. 2008). Die insgesamt 50 Fragen beziehen sich alle auf den Zeitraum der der Erhebung vorangegangenen Woche und werden einheitlich auf einer 5-stufigen Skala beantwortet, wobei hier die Skalierung zugunsten der besseren Differenzierung bereits milderer Formen des IPS verändert wurde.

In dieser Studie wurde ausschließlich der MDS-UPDRS Teil III (motorische Untersuchung) verwendet, um die motorischen Leitsymptome der Parkinsonkrankheit zu beurteilen. Rigor, Tremor, Bradykinese und posturale Kontrolle wurden so im motorischen Test einer genaueren Beobachtung unterzogen.

Aus den Unterpunkten 18 (Sprache), 19 (Gesichtsausdruck), 22a (Rigidität des Nackens), 29 (Gang) und 30 (posturale Haltusstabilität) wird der axiale Score nach Bloch berechnet (Bloch et al. 2006).

Der Unterpunkt 28 beschreibt die Haltung des Patienten. Teilnahmevoraussetzung an der Studie ist eine Mindestpunktzahl von zwei Punkten. Dies entspricht einer mäßig vorgebeugten Haltung, die eindeutig abnorm ist und leicht zu einer Seite geneigt sein kann.

Die Erfassung des MDS-UPDRS Teil III dauert ca. 10-15 Minuten.

Der Erfassungsbogen steht für wissenschaftliche Zwecke auf der Internetpräsenz der Internationalen Fachgesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen in mehreren Sprachen zur Verfügung (The Movement Disorder Society, MDS-UPDRS, 2020).

3.4.3. Margraf-Score

Der Margraf-Score wurde im Jahr 2010 von der Kieler Arbeitsgruppe um Nils Margraf als Teil eines Fragenbogens zur CC veröffentlicht (Margraf et al. 2010). Bislang ist er das einzige klinische Instrument, das ausschließlich die CC betrachtet. Er setzt sich aus fünf Items zusammen und wird bis auf das erste gemeinsam mit dem Patienten ausgefüllt. Einen Überblick gibt Tabelle 6. Der Rater bestimmt zunächst die Ausprägung der Lumbarflexion in Grad (Item 1 bzw. M1). Im Anschluss wird der Patient zu den Umständen (Item 2 bzw. M2) und der Dauer (Item 3 bzw. M3) der Kamptokormie befragt. Bei den ersten drei Items können jeweils Punkte von Null bis Vier vergeben werden. Zusätzlich soll der Patient Auskunft über das Auftreten von Rückenschmerzen zum Untersuchungszeitpunkt (Item 4 bzw. M4) und seiner subjektiven Einschränkung im alltäglichen Leben („activities of daily living“ = ADL) durch die Kamptokormie (Item 5 bzw. M5) auf einer Skala von jeweils Null bis Zehn angeben. Dadurch kommt ein maximal erreichbarer Score von 32 Punkten zustande, wobei eine höhere Punktzahl Ausdruck einer schwereren Ausprägung der Haltungstörung ist. Zudem wird der Patient zu Erstmanifestation, Schwere und L-Dopa-Responsivität der CC sowie eventuell vorhandenen Hilfsmitteln befragt. Die Erfassung dauert ca. 5 Minuten.

Item	Inhalt	Bewertung	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
1 bzw. M1	Maximaler CC-Winkel [°]	0-4	0	1-29	30-59	60-89	> 90
2 bzw. M2	Auftreten der CC	0-4	Keine CC	Nach längerem Laufen	Nach bis zu 50 Metern Laufen	Sofort nach dem Aufstehen	Bereits während dem Sitzen
3 bzw. M3	Zeitspanne des Auftretens	0-4	Keine CC	Nur gelegentlich	Nur abends/ während starker Anstrengung	Mehrere Stunden täglich	Dauernd
4 bzw. M4	Rückenschmerzen	0-10	Schwere der Beeinträchtigung mit Höhe der Punktzahl zunehmend				
5 bzw. M5	ADL	0-10	Schwere der Beeinträchtigung mit Höhe der Punktzahl zunehmend				

Tabelle 6: CC-Score nach Margraf et al. 2010

3.4.4. Klinische Haltungsbeurteilung

Die Beugung der Patienten wurde in Höhe von Zervikal-, Brust- und Lendenwirbelsäule ähnlich wie beim motorischen Teil des MDS-UPDRS Teil III anhand einer Skala von null bis drei beurteilt, wie in Tabelle 7 dargestellt. Ebenso wurde mit der Lateroflexion verfahren.

Der Ankerpunkt, anhand dessen ein Item-Wert von 2 erreicht wird, ist die noch teilweise durch Hilfe korrigierbarkeit der Haltungstörung. Das Kriterium, anhand dessen ein Item-Wert von 3 erreicht wird, ist eine klinisch schwere Haltungstörung bei Vorliegen einer offensichtlich unphysiologischen Gelenkstellung, welche nicht korrigierbar ist.

Punktzahl	Haltung
0	Altersentsprechend/physiologisch
1	Höchstens mäßige Fehlstellung, nach verbaler Instruktion durch Patienten selbstständig korrigierbar
2	Mindestens mäßige Fehlstellung, nach verbaler Instruktion nicht selbstständig sondern nur mit Hilfe oder Hilfsmitteln teilweise korrigierbar
3	Ausgeprägte schwere Fehlstellung, nach verbaler Instruktion weder selbstständig noch mit Hilfe oder Hilfsmitteln korrigierbar

Tabelle 7: Klinisches Rating der Haltungsbeurteilung

3.4.5. Körpergrößenmessung

Die Körpergröße des Patienten wurde standardisiert sowohl im Liegen als auch im Stehen in Zentimetern [cm] mit einer Dezimalstelle gemessen. Die Messung im Stehen erfolgte nach einer Minute Gehen auf der Stelle, die Messung im Liegen nach zwei Minuten Ruhe. Der Patient wurde hiernach aufgefordert, sich so groß wie möglich zu machen. Verwendet wurde ein geeichter Messstab mit einer Länge von maximal 200 Zentimetern. Ein exemplarischer Messvorgang ist in Abbildung 6 dargestellt.

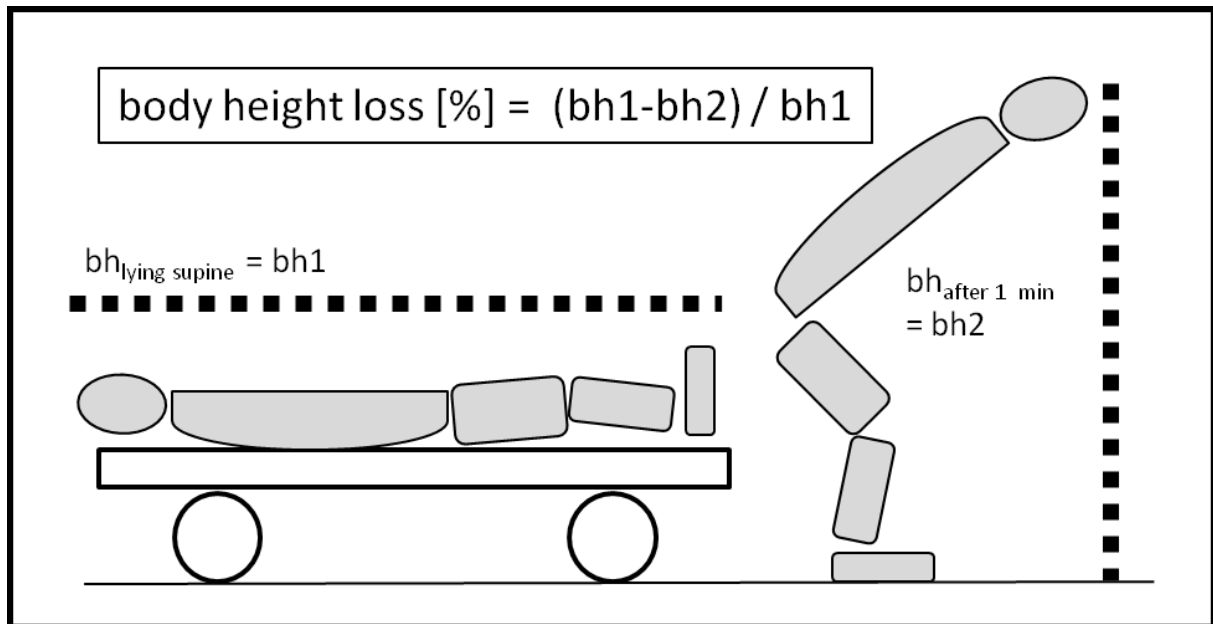


Abbildung 6: Messung des prozentualen Körpergrößenverlusts (BHL)

Die Differenz zwischen der Körpergröße im Liegen und Stehen ging in die statistischen Berechnungen als Maß für die Stärke der Ausprägungen der Haltungstörungen mit ein. Der Körpergrößenverlust (BHL) wurde als prozentualer Verlust der Körpergröße im Stehen zum Liegen angegeben.

3.4.6. Ablauf der Datenerhebung

In Tabelle 8 wird der Ablauf der Datenerhebung anhand einer Liste verdeutlicht. Aufgeführt werden die Items, die statistisch ausgewertet wurden. Die Reihenfolge konnte durch den Untersucher bzw. an die konkrete Situation angepasst werden. Die Datenerhebung wurde eine Stunde nach Einnahme der IPS-Medikation im „On“-Zustand durchgeführt.

Maßnahmen/ Fragen/ Instrumente	Beispiel/Dimension [Einheit]
Aufklärung	mündlich & schriftlich
Schriftliches Einverständnis	Ja/Nein
Patientenalter	x [Jahre]
Medizinische Anamnese	Vor- & Begleiterkrankungen, Medikation
Parkinsonanamnese	Erstdiagnose, Dauer [Jahre], Medikation
Kamptokormieanamnese	Erstdiagnose, Dauer, Latenz [Jahre]
H&Y-Skala	1-5
Klinische Handlungsbeurteilung	0-3
MDS-UPDRS III, Frage 28	0-4
MDS-UPDRS III, axialer Score nach Bloch et al. 2006	0-20
MDS-UPDRS III, Gesamtpunktzahl	0-108
Margraf-Score, Einzel-Items & Summenscore	0-32
Messung KG im Liegen	180 [cm]
Messung KG im Stehen	163 [cm]
BHL	6,7 % [Prozent]

Tabelle 8: Liste der erhobenen Items

3.5. Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde in der elektronischen Datenbank des Internetportals „Pubmed“ durchgeführt (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Verwendet wurden Kombinationen der Suchbegriffe „camptocormia“, „bent spine“, „Parkinson“ und „Parkinson’s disease“.

3.6. Administrative Aspekte der Untersuchungen

3.6.1. Regulative und ethische Aspekte

Das Forschungsprojekt wurde entsprechend den Richtlinien des Good Clinical Practice (GCP) und aller Maßgaben der regulativen Behörden durchgeführt. Weder das Arzneimittel- noch das Medizinproduktegesetz (AMG, MPG) wurden berührt. Die Datenerhebung erfolgte gemäß und im Rahmen der stationären Standarddiagnostik dieser Patientengruppe, so dass das Kriterium einer Diagnostikstudie nicht erfüllt und eine Zustimmung einer Ethikkommission auf Grundlage der zum Zeitpunkt der Erhebung gültigen Gesetzgebung nicht notwendig war.

3.6.2. Einverständniserklärung

Vor Beginn der Datendokumentation wurden die Teilnehmer ausführlich und umfassend über die Freiwilligkeit der Teilnahme mittels einer schriftlichen Einverständniserklärung aufgeklärt. Nach einer Bedenkzeit von 24 Stunden wurden nach erfolgter schriftlicher Einwilligung die interessierenden Daten des Projektes dokumentiert. Die Einwilligung zur Teilnahme konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden.

3.7. Studienende und Datenmanagement

Das Projekt endete mit der Erfassung von 50 Datensätzen.

Die Datenbank wurde nach Eingabe aller erhobenen Patientendaten geschlossen. Jedem Patienten wurde eine laufende Nummer zugeteilt, die separat von den Daten kodiert ist. Die elektronische Datenerfassung erfolgte mit diesen anonymisierten Patientennummern. Die Studiendokumente werden gemäß den Richtlinien der GCP für 15 Jahre ab Studienbeginn am Studienort aufbewahrt.

3.8. Versicherungspflicht

Die Studie unterliegt nicht der Versicherungspflicht nach § 40 AMG oder nach MPG und bedarf daher keiner zusätzlichen Probandenversicherung.

3.9. Statistische Methoden

Literaturgrundlage für die statistischen Testverfahren und die Interpretation der Ergebnisse ist das Werk nach Sachs und Hedderich (Sachs, Hedderich 2009).

Zunächst wird das Kollektiv deskriptiv beschrieben. Fehlende Daten werden kenntlich gemacht.

Quantitative Variablen werden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft.

Normalverteilte Variablen (NV) werden mit Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) und nicht-normalverteilte (NNV) mit Median, Interquartilabstand (IQR) sowie Minimum- und Maximalwerten deskriptiv beschrieben. Die Visualisierung erfolgt durch Box-Plots. Im Box-Plot wird von dem verwendeten Statistikprogramm XLStat der Mittelwert als rotes Kreuz und der Median als schwarze Querlinie dargestellt. Die Box schließt die Werte des Interquartilabstands (IQR) ein, d.h. sie reicht vom 1. bis zum 3. Quartil.

Die Beschreibung von qualitativen Variablen erfolgt mittels absoluten und relativen Häufigkeiten unter Angabe der Prozentwerte in Klammern. Zur graphischen Darstellung werden Torten- oder Säulendiagramme verwendet.

Zusammenhänge zwischen geordneten kategorialen Variablen oder Rangzahlen werden mit dem Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman untersucht. Bei intervallskalierten Daten wird der Koeffizient nach Pearson verwendet.

Für den Test auf Unterschiede zweier Gruppen wird für normalverteilte Daten der t-Test verwendet.

Zur Beschreibung der Abhängigkeit zweier intervallskalierter Daten kommt der Chi²-Test zur Anwendung.

Die Retest-Reliabilität gibt den Grad der Genauigkeit an, mit welcher ein Merkmal zu einem anderen Messzeitpunkt erneut gemessen wird. Ihre Ausprägung wird mittels dem Kappa-Wert angegeben. Ergebnisse ab 0,6 können als akzeptabel betrachtet werden, während ab 0,8 bereits von ausgezeichneter Übereinstimmung ausgegangen wird.

Zur weiteren Auswertung nicht normalverteilter Daten und qualitativer Parameter werden der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (bei gepaarten Stichproben) und der Mann-Whitney-U-Test (bei ungepaarten Stichproben) zum Test auf Unterschiede und die Rangkorrelation nach Spearman zur Prüfung von Zusammenhängen benutzt. Für den Test auf Unterschiede von drei oder mehr Gruppen wird der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Sind im Anschluss paarweise Mittelwertvergleiche notwendig, wird der Post-Hoc-Test angewandt um eine Aussage treffen zu können, welche Gruppenmittelwerte sich signifikant voneinander unterscheiden.

Zur Prognose von Eigenschaften einer abhängigen Variablen durch eine oder mehrere unabhängige Variablen wird eine Varianzanalyse eingesetzt (ANOVA = „analysis of variance“).

Zur Visualisierung werden teilweise Punktdiagramme verwendet.

Die Interpretation der angegebenen Tests erfolgt mittels p-Wert. Dieser gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der sich die Daten realisieren, wenn in Wirklichkeit kein Effekt vorliegt, d.h. die Nullhypothese zutrifft. Fällt der p-Wert unter eine bestimmte Schwelle alpha, das Signifikanzniveau, so wird die Nullhypothese verworfen. In dieser Arbeit ist die Schwelle bei $\alpha = 0,05$ gesetzt (Sachs, Hedderich 2009). Unterschreitet der p-Wert diese Schwelle, so liegt statistische Signifikanz zu eben jenem Niveau vor. Diese ist nicht gleichbedeutend mit klinischer Relevanz (Bender, Lange 2007).

Nach Bortz können p-Werte zwischen 0,05 und 0,10 als „tendenziell signifikant“ oder „schwach signifikant“ bezeichnet werden, was gelegentlich bei der Interpretation der Ergebnisse verwendet wird (Bortz 2005).

Bei Einbezug der H&Y-Stadien in die Berechnungen wurde eine Umgruppierung von Stadium I zu II vorgenommen, da in ersterem nur ein Patient eingeordnet war und somit keine statistische Aussagekraft gegeben ist. Da in Gruppe 3 des Kyphose-Ratings auch nur ein Patient eingruppiert war, wurde dieser zu Grad 2 umcodiert, um sinnvolle Tests auf Unterschiede machen zu können.

Bei den übrigen Variablen war eine Zusammenfassung von zwei Gruppen nicht erforderlich.

Für alle Fragestellungen erfolgt zusätzlich die Betrachtung auf Effekte des Geschlechts. Die Ergebnisse werden nur bei Signifikanz bzw. Relevanz erwähnt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit MS EXCEL und XLSTAT, Version 2019.3.1, Copyright Addinsoft 1995-2020, Paris, Frankreich.

4. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel wird dem Leser zunächst die untersuchte Kohorte vorgestellt, im Anschluss erfolgt die Beantwortung der in Kapitel 2 aufgelisteten Fragestellungen.

4.1. Beschreibung der Kohorte

Das Kollektiv ($n = 50$) setzt sich aus 16 (32 %) männlichen und 34 (68 %) weiblichen Studienteilnehmern zusammen. Der Altersdurchschnitt liegt zum Erfassungszeitpunkt bei 71,7 ($\pm 5,7$) Jahren [MW (\pm SD)], wobei zwischen den Geschlechtern kein relevanter Altersunterschied feststellbar ist ($p = 0,925$).

IPS-Erkrankungsalter und -dauer

Die Variablen Erkrankungsalter und Krankheitsdauer sind normal verteilt ($p = 0,06$). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 61,2 ($\pm 7,7$) Jahre. Die früheste IPS-Diagnose wurde mit 41,8 Jahren, die späteste mit 73,7 Jahren gestellt.

Zum Untersuchungszeitpunkt waren die Patienten im Mittel seit 10,9 ($\pm 5,3$) Jahren erkrankt. Insgesamt ist jedoch eine weite Spanne zwischen 2,3 und 25,2 Jahren zu verzeichnen. Siehe hierzu auch Tabelle 10.

Bei den männlichen Studienteilnehmern ($n = 16$) lag das mittlere Erkrankungsalter ähnlich der Gesamtkohorte bei 62,0 ($\pm 8,4$) Jahren und die Erkrankungsdauer bei 10,7 ($\pm 6,1$) Jahren. Die weiblichen Probandinnen waren im Mittel nur unwesentlich jünger im Alter von 60,8 ($\pm 7,2$) Jahren erkrankt ($p = 0,486$), bei einer bis dato Erkrankungsdauer von 11,1 \pm 4,9 Jahren ($p = 0,731$). Siehe hierzu auch Tabelle 9.

Statistische Kennzahlen	Alter IPS-Diagnose	Alter IPS-Diagnose Männer	Alter IPS-Diagnose Frauen	IPS-Dauer	IPs-Dauer Männer	IPS-Dauer Frauen
Anz. der Beobachtungen	50,0	16,0	34,0	50,0	16,0	34,0
Anz. der fehlenden Werte	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Minimum	41,8	46,0	41,8	2,3	2,3	2,8
Maximum	73,7	72,0	73,7	25,2	24,8	25,2
1. Quartil	57,6	54,0	58,0	6,9	6,2	6,9
Median	61,6	64,3	61,4	11,3	11,5	11,3
3. Quartil	66,2	69,8	64,8	13,8	14,2	13,5
Mittelwert	61,2	62,0	60,8	10,9	10,7	11,1
Varianz (n-1)	58,9	74,9	52,9	28,9	40,3	24,6
Standardabweichung (n-1)	7,7	8,7	7,3	5,4	6,3	5,0
p-Werte für Test auf Unterschiede nach Geschlecht	0,486			0,731		

Tabelle 9: IPS-Erkrankungsalter und -dauer; Gesamtkollektiv und SG Geschlecht

CC-Erkrankungsalter, -dauer und Latenz

CC-Erkrankungsalter, Erkrankungsdauer und Latenz sind nicht normalverteilt ($p = 0,001$). Bei fünf der Patienten konnte das erste Auftreten der CC nicht verlässlich in Erfahrung gebracht werden, sodass nur 45 Datensätze für die Berechnungen verwendet wurden.

Das mediane CC-Erkrankungsalter liegt bei 69,4 Jahren (IQR = 65,4-72,1) und damit deutlich oberhalb des Erkrankungsalters des IPS. Der jüngste Patient mit CC ist 43,8 Jahre, der Älteste 81,7 Jahre. Die Hälfte der Patienten erkrankte zwischen 65,4 und 72,1 Jahren. Die mediane Dauer der CC beträgt 3,0 Jahre (IQR = 1,3-4,9). Der kürzeste Verlauf wurde mit knapp 3 Monaten, der längste mit 13,2 Jahren angegeben. Die Hälfte der hier vorgestellten Patienten war zum Erfassungszeitpunkt zwischen 1,3 und 4,9 Jahren erkrankt. Die CC-Latenz berechnet sich als Differenz zwischen dem Diagnosezeitpunkt der CC und dem Beginn der IPS-Erkrankung. Bei einem Patienten wurde nach anamnestischen Angaben die CC bereits wenige Monate vor Beginn der Parkinson-Symptome festgestellt. Bei der Hälfte der Patienten erfolgte die Diagnose zwischen dem 3. und 10. Jahr. Die späteste CC-Diagnose wurde 24 Jahre nach Beginn des IPS gestellt. Zum Erfassungszeitpunkt war der Patient 75,5 Jahre alt, seine Parkinson-Erkrankung wurde im Alter von 50,3 Jahren diagnostiziert. Signifikante Unterschiede je nach Geschlecht wurden bei keinem Parameter festgestellt, siehe hierzu auch Tabelle 10.

Statistik	Alter CC-Diagnose	CC-Dauer	Latenz
Anzahl der Beobachtungen	50	50	50
Anzahl fehlender Werte	5	5	5
Minimum	43,8	0,2	-0,2
Maximum	81,7	13,2	24,0
1. Quartil	65,4	1,3	3,8
Median	69,4	3,0	8,0
3. Quartil	72,1	4,9	10,2
Mittelwert	68,0	3,7	7,5
Varianz (n-1)	50,4	8,1	29,0
Standardabweichung (n-1)	7,1	2,9	5,4
p-Werte für U-Test auf Unterschiede nach Geschlecht	0,835	0,685	1,000

Tabelle 10: Alter bei IPS- und CC-Diagnosestellung, IPS- und CC-Dauer, Latenz

H&Y-Skala

Die H&Y-Werte der Studienteilnehmer sind nicht normalverteilt ($p < 0,0001$). Nur ein Patient war mit einem Krankheitsstadium von I kaum beeinträchtigt (2 %). Die verbleibenden Patienten konnten annähernd gedrittelt in die Stadien II-IV eingruppiert werden. So wurden 24 % Stadium II, 38 % Stadium III und 36 % Stadium IV zugeteilt.

Ein relevanter geschlechtsspezifischer Unterschied wurde insgesamt nicht nachgewiesen ($p = 0,383$). Einzig auffällig und in Abbildung 7 veranschaulicht ist, dass in Stadium II die Verteilung deutlich zu Gunsten der Frauen ausfällt. In den anderen H&Y-Stadien ist das Verhältnis annähernd ausgeglichen.

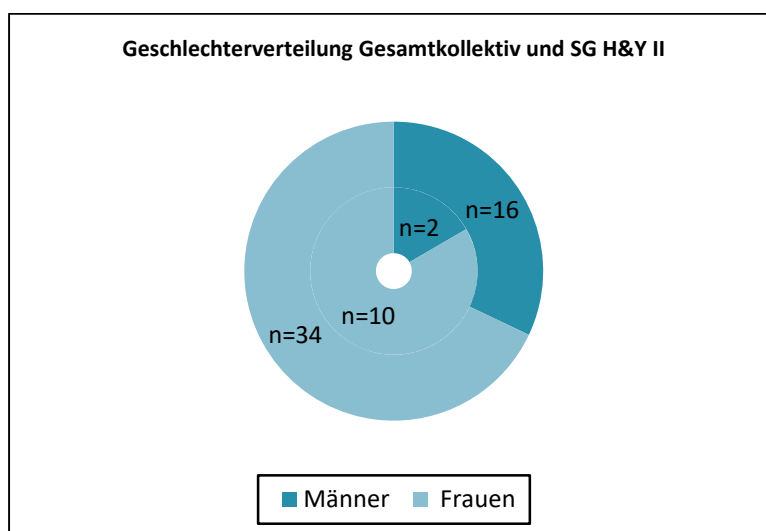


Abbildung 7: Geschlechterverteilung in absoluten Zahlen; Gesamtkohorte (außen) und SG H&Y II (innen)

Körpergrößenverlust

Der Körpergrößenverlust wird prozentual als BHL („body height loss“) angegeben. Der BHL ist nicht normalverteilt ($p = 0,01$).

Der mediane BHL in der Studienkohorte liegt bei 7,6 Prozent. Bei dem Viertel der Patienten mit dem niedrigsten BHL wurden Werte zwischen 0,6 und 4,5 Prozent gemessen. Weitere 50 Prozent litten unter einem Verlust zwischen 4,5 und 13,3 Prozent. Der ausgeprägteste BHL liegt bei 23,7 Prozent.

Die männlichen Probanden weisen einen BHL von 9,1 Prozent (IQR = 5,9 - 15,6 %). Bei den weiblichen Patientinnen liegt der BHL im Median bei 7,5 Prozent (IQR = 3,9 - 12,2 %). Auch wenn der BHL bei den Männern mit 9,1 im Vergleich zu 7,5 Prozent bei den Frauen auf den ersten Blick größer erscheint, ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p = 0,294$). Siehe hierzu Tabelle 11.

Statistische Kennzahlen	BHL [%] Gesamtkohorte	BHL [%] Männer	BHL [%] Frauen
Anz. der Beobachtungen	50	16	34
An. der fehlenden Werte	0	0	0
Minimum	0,6	1,	0,6
Maximum	23,7	23,7	21,9
1. Quartil	4,5	5,9	3,9
Median	7,6	9,1	7,5
3. Quartil	13,3	15,6	12,2
Mittelwert	9,2	10,6	8,5
Varianz (n-1)	0,4	0,4	0,3
Standardabweichung (n-1)	6,1	6,6	5,8

Tabelle 11: BHL; Gesamtkohorte und SG Geschlecht

Sowohl die Messergebnisse im Stehen als auch Liegen konnten sehr gut zweizeitig durch einen anderen Rater reproduziert werden. Die Retest-Reliabilitäten sind sowohl für die Messwerte im Stand ($\kappa = 0,92$, $p < 0,0001$) als auch im Liegen ($\kappa = 0,85$, $p < 0,0001$) sehr gut. Selbiges gilt für den BHL ($\kappa = 0,76$, $p < 0,0001$).

4.2. Beantwortung der aufgeworfenen Fragestellungen

1) Beeinflusst das Krankheitsstadium nach H&Y den zeitlichen Verlauf der CC?

Während die mediane Dauer der CC in den H&Y-Stadien II und III bei 3,5 Jahren liegt, geben Patienten in Stadium IV nur 2,8 Jahre an. Ähnliche Werte zeigen sich für die Latenz. Je höher also das Krankheitsstadium, desto länger scheint die mediane Latenz bis zum Auftreten der CC zu sein. Bei Patienten in Stadium II tritt die CC im Median 6, in Stadium III 8 Jahre nach der Grunderkrankung auf. In Stadium IV hingegen liegt sie bei 10,2 Jahren. Siehe hierzu Abbildung 8 und Tabelle 12).

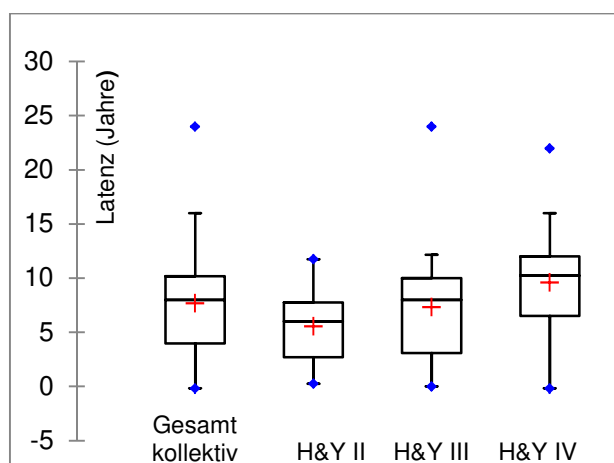


Abbildung 8: CC-Latenz je nach H&Y-Stadium

Obwohl sowohl Tendenzen für CC-Dauer und -Latenz in den vorliegenden Daten erkennbar sind, sind die Unterschiede aufgrund der großen Streuung der Daten nicht signifikant ($p = 0,499$ bzw. $0,100$). Siehe hierzu Tabelle 12.

Statistische Kennzahlen	CC-Dauer	CC- Dauer H&Y II	CC- Dauer H&Y III	CC- Dauer H&Y IV	Latenz	Latenz H&Y II	Latenz H&Y III	Latenz H&Y IV
Anz. der Beobachtungen	50	12	19	18	50	12	19	18
An. der fehlenden Werte	5	2	0	3	5	2	0	3
Minimum	0,2	1,3	0,2	0,5	-0,2	0,3	0,0	-0,2
Maximum	13,2	12,1	13,2	7,0	24,0	11,7	24,0	22,0
1. Quartil	1,3	2,3	1,5	1,1	3,8	2,7	3,1	6,5
Median	3,0	3,5	3,5	2,8	8,0	6,0	8,0	10,2
3. Quartil	4,9	6,4	4,4	5,0	10,2	7,8	10,0	12,0
Mittelwert	3,7	4,7	3,6	3,3	7,5	5,6	7,3	9,6
Varianz (n-1)	8,1	12,9	9,0	4,6	29,0	12,3	30,5	32,5
Standardabweichung (n-1)	2,9	3,6	3,0	2,1	5,4	3,5	5,5	5,7
p-Wert	0,499				0,100			

Tabelle 12: CC-Dauer und Latenz; Gesamtkollektiv und SG H&Y

2) Besteht ein Zusammenhang zwischen axialen Deviationen auf verschiedenen Ebenen?

Um obige Frage zu beantworten, wurden wie im Methodenteil aufgeführt, alle Patienten hinsichtlich ihrer Fehlstellungen im Bereich des zervikalen, thorakalen und lumbalen axialen Skeletts klinisch beurteilt. Betrachtet man die axialen Haltungstörungen als eine Entität mit verschiedenen Ausprägungen, liegt eine Häufung auf verschiedenen Höhen des Achsenskeletts nahe. Zunächst wird eine mögliche Koppelung betrachtet ohne auf den Grad der Ausprägung der Haltungstörung einzugehen. Eine Koppelung sollte sich in einer signifikanten Korrelation zwischen den Beurteilungen der jeweiligen Regionen zeigen. Im untersuchten Kollektiv ist dies im Großen und Ganzen nicht der Fall. Lediglich die zervikale Anteflexion und die Flexion auf thorakaler Höhe scheinen schwach miteinander in Beziehung zu stehen ($r_s = 0,280$, $p < 0,05$). Die anderen Ebenen sind hiervon in keiner Kombination eingeschlossen. Eine Übersicht bietet Tabelle 13.

r_s	Zervikale Anteflexion	Thorakalkyphose	Lumbarflexion	Lateroflexion
Thorakalkyphose	0,280 (p < 0,05)	1	0,102 (p < 0,48)	-0,241 (0,091)
Lumbarflexion	0,060 (p < 0,68)	0,102 (p < 0,48)	1	-0,193 (0,18)
Zervikale Anteflexion	1	0,280 (p < 0,05)	0,060 (p < 0,677)	0,051 (p < 0,72)
H&Y	0,119 (p < 0,51)	0,102 (p < 0,42)	0,334 (p < 0,05)	0,261 (p < 0,07)
Lateroflexion	-0,051 (p < 0,72)	-0,241 (p < 0,091)	-0,193 (p < 0,18)	1

Tabelle 13: Rangkorrelationen nach Spearman der verschiedenen Abschnitte des Achsenskeletts

3) Finden sich in fortgeschrittenen Krankheitsstadien im Abbild des H&Y-Status größere BHL?

Je höher das H&Y-Stadium desto größer ist erwartungsgemäß im Schnitt auch der prozentuale Körpergrößenverlust wie Abbildung 9 veranschaulicht. Während Patienten mit H&Y-Stadium II im Mittel einen BHL von 5,1 Prozent aufwiesen, war der Unterschied im H&Y-Stadium IV mit 12,7 Prozent mehr als doppelt so groß. Im H&Y- Stadium III betrug der Unterschied 8,6 Prozent. Die Unterschiede sind statistisch signifikant ($p = 0,001$).

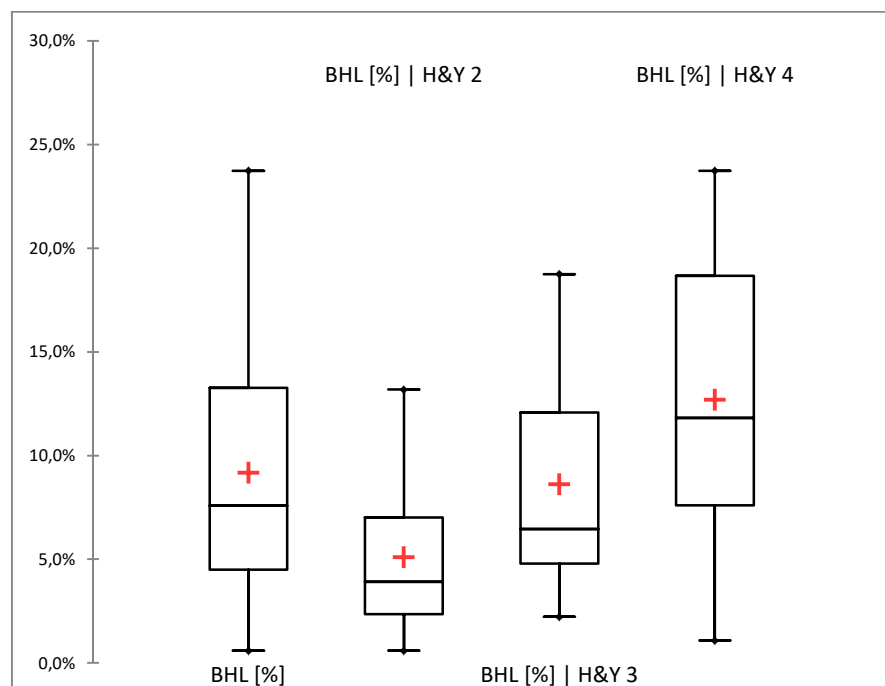


Abbildung 9: Boxplot BHL je nach H&Y-Stadium

Allein durch die Schwere der Grunderkrankung ist der BHL im linearen Modell nur eingeschränkt erklärbar (Bestimmtheitsmaß $R^2 = 24 \%$). In späteren Abschnitten werden weitere unabhängige Variablen untersucht, die möglicherweise einen Einfluss auf den BHL haben.

4) Wird der BHL durch Veränderungen umschriebener Körperregionen beeinflusst?

Zur Beantwortung dieser Frage wird der BHL in Zusammenhang mit dem klinischen Haltungsrating auf zervikaler, thorakaler und lumbaler Ebene untersucht. Eine detaillierte Erläuterung des Ratings ist in Abschnitt 3.4.4 zu rekapitulieren.

In Tabelle 14 findet sich zunächst eine Übersicht über die jeweiligen Häufigkeiten der einzelnen Ausprägungen des klinischen Ratings bezogen auf das Gesamtkollektiv.

Es fällt auf, dass mit 94 Prozent der Großteil der Patienten keine oder nur eine moderate, selbstständig korrigierbare Veränderung im zervikalen Bereich aufweisen. Auch im Bereich der Brustwirbelsäule traf dies auf knapp 75 Prozent der Probanden zu. Anders verhält es sich bei der Lumbal- und Lateroflexion. Fast zwei Drittel können die Fehlstellung im Bereich der Lendenwirbelsäule nur noch mit Hilfe oder überhaupt nicht mehr korrigieren und bei der Lateroflexion trifft dies immerhin bei der Hälfte der Patienten zu.

Ebene	Rating	Anzahl	%
<u>Anterocollis</u>	0	38	76,0
	1	9	18,0
	2	2	4,0
	3	1	2,0
<u>Anterior Shift</u>	0	29	58,0
	1	16	32,0
	2	5	10,0
	3	0	0
<u>Thorakalkyphose</u>	0	29	58,0
	1	8	16,0
	2	11	22,0
	3	2	4,0
<u>Lumbalflexion</u>	0	7	14,0
	1	12	24,0
	2	17	34,0
	3	14	28,0
<u>Lateroflexion</u>	0	9	18,0
	1	16	32,0
	2	15	30,0
	3	10	20,0

Tabelle 14: Klinisches Rating nach Ausprägung des Gesamtkollektivs

(Rating: 0 = altersentsprechend; 1 = moderat, selbstständig korrigierbar;
2 = moderat, mit Hilfe korrigierbar; 3 = schwer, nicht korrigierbar)

Die Korrelationsmatrix liefert einen ersten Hinweis darauf, dass der Hüftbereich v.a. bei nicht mehr korrigierbaren Veränderungen mit einem höheren BHL vergesellschaftet zu sein scheint (Rating Lumbalflexion 3: $r_s = 0,72$). Im Bereich der anderen Ebenen lässt sich dies nicht nachvollziehen.

Ebene und Rating	r_s
Anterocollis 0	-0,197
Anterocollis 1	0,251
Anterocollis 2	-0,131
Anterocollis 3	0,097
Anterior Shift 0	0,064
Anterior Shift 1	-0,160
Anterior Shift 2	0,142
Thorakalkyphose 0	-0,136
Thorakalkyphose 1	0,073
Thorakalkyphose 2	0,032
Thorakalkyphose 3	0,139
Lumbalflexion 0	-0,470
Lumbalflexion 1	-0,171
Lumbalflexion 2	-0,180
Lumbalflexion 3	0,716
Lateroflexion 0	-0,009
Lateroflexion 1	-0,025
Lateroflexion 2	0,066
Lateroflexion 3	-0,038

Tabelle 15: Korrelationskoeffizienten des klinischen Ratings nach Ebene und Schweregrad mit dem BHL

(Rating: 0 = altersentsprechend; 1 = moderat, selbstständig korrigierbar;

2 = moderat, mit Hilfe korrigierbar; 3 = schwer, nicht korrigierbar)

Im nächsten Schritt wurden die Ausprägungen des klinischen Haltungsratings als erklärende Variablen mit dem BHL als zu erklärende Variable in einer Varianzanalyse untersucht. Das Modell erklärt immerhin über zwei Drittel der Schwankungen des BHL ($R^2 = 68,3\%$; $F = 5,34$; $p < 0,0001$). Ein systematischer Zusammenhang zwischen BHL und zervikaler oder thorakaler Ebene sowie Lateroflexion ist mit der Typ III-Quadratsummenberechnung nicht darstellbar (Anterocollis: $F = 0,93$, $p < 0,44$; Anterior Shift: $F = 1,82$, $p < 0,18$; Thorakalkyphose: $F = 0,9$, $p < 0,45$; Lateroflexion: $F = 0,41$, $p < 0,75$). Es konnte jedoch ein signifikanter Beitrag der Lumbalflexion zum BHL bestätigt werden ($F = 20,1$; $p < 0,0001$). In den Post-Hoc Gruppenvergleichen setzte sich das Rating drei der Lumbalflexion auch deutlich von den anderen Schweregraden ab ($p < 0,0001$). Bei einem Rating von zwei im Vergleich zur altersentsprechenden Haltung war dies ebenso der Fall ($p < 0,05$).

5) Besteht ein Zusammenhang zwischen BHL und dem Margraf-Score?

Der Margraf-Score wurde bereits in Kapitel 3.4.3 im Methodenteil erklärt. Es handelt sich hierbei um ein klinisches Instrument, das eingesetzt werden kann um die subjektive und objektive Beeinträchtigung durch die CC zu bewerten. Es werden 5 Items erhoben: die Hüftbeugung in Grad (M1), die Umstände (M2) und Dauer (M3) der CC. Es können hier jeweils null bis vier Punkte vergeben werden abhängig von der Ausprägung der Merkmale. Auf einer Skala von eins bis zehn werden zudem das Vorliegen von Rückenschmerzen zum Untersuchungszeitpunkt (M4) und die subjektive Einschränkung im Alltag (M5) bewertet (Margraf et al. 2010).

Dadurch kann ein Punktwert von maximal 32 zustande kommen, wobei eine höhere Punktzahl Ausdruck einer schwereren Ausprägung der Haltungstörung ist. Im Studienkollektiv wurden insgesamt Werte zwischen 3 und 28 Punkten vergeben.

Zunächst wird der Summenscore betrachtet. Je höher dieser ist, desto höher ist tendenziell der BHL ausgeprägt ($r_s = 0,57$, $p < 0,0001$). Ein Abschätzen des BHL durch den Margraf-Summenscore ist aufgrund der Streuung der Werte jedoch nur eingeschränkt möglich. Knapp über ein Drittel der Schwankungen des BHL können so erklärt werden ($R^2 = 35,0\%$), siehe Abbildung 10.

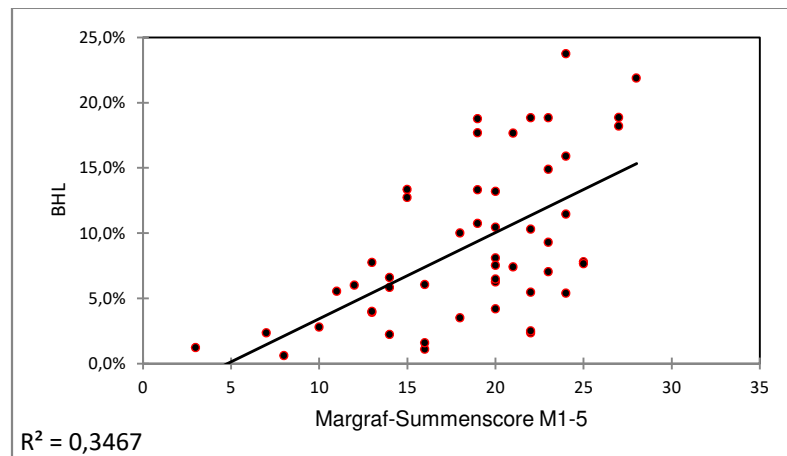


Abbildung 10: Punktdiagramm BHL gegen Margraf-Summscore M1-5

Einschränkend in der Verwendung des Summscores für dieses Modell muss erwähnt werden, dass dieser sich aus den oben genannten fünf Items zusammensetzt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch eines oder mehrere Items Ausreißer zustande kommen.

Im Folgenden werden die einzelnen Items isoliert auf einen Zusammenhang mit dem BHL betrachtet.

M1 – Ausmaß der Beugung

Über zwei Drittel der Patienten erhielten mit einem maximalen Beugungswinkel unter 60 Grad ein bzw. zwei Punkte. Deutlich weniger Patienten (22 %) waren mit vier Punkten von einer Beugung über 90 Grad betroffen. Allein von den 11 Patienten mit einem BHL größer gleich 15 Prozent erhielten acht eine Punktzahl von vier. Erwartungsgemäß war mit einer stärkeren Beugung in der Regel ein größerer BHL assoziiert ($r_s = 0,751$, $p < 0,0001$).

M2 – Auftreten der CC

Bei ebenfalls gut zwei Drittel der Patienten tritt die Beugung bereits im Sitzen oder unmittelbar nach dem Aufstehen auf. Das restliche Drittel gibt überwiegend ein Auftreten nach maximal 50 Metern Wegstrecke an. Der positive Zusammenhang mit dem BHL besteht nicht in so ausgeprägter Weise wie bei dem Ausmaß der Beugung, ist aber dennoch signifikant ($r_s = 0,482$ $p < 0,0001$).

M3 – Zeitraum der CC

Mit fast 90 Prozent ist auch ein Großteil der Patienten mehrere Stunden bis dauerhaft von der Haltungsstörung betroffen. Die Hälfte der Patienten gab mit vier Punkten sogar an, bereits im Sitzen unter der CC zu leiden. Wie oben beschrieben wies der Großteil der Patienten mit vier Punkten bei einer Beugung von über 90 Grad einen BHL von mindestens 15 Prozent auf. Bei all diesen Patienten trat die CC auch bereits im Sitzen auf. Nur bei geringeren BHL von 6 Prozent und weniger trat die Haltungsstörung lediglich gelegentlich auf. Es konnte ein ähnlich starker, positiver Zusammenhang wie bei M1 zu dem BHL bestätigt reproduziert werden ($r_s = 0,645$, $p < 0,0001$).

M4 – Stärke der Rückenschmerzen

Die Angabe von Rückenschmerzen verteilt sich im Bereich der 10er Skala in etwa gedrittelt auf niedrige, mittlere und hohe Punktzahlen. Betrachtet man den jeweils zugehörigen BHL, scheint auf den ersten Blick kein Zusammenhang zu bestehen. Ein Patient mit einem BHL von 18,8 Prozent vergab beispielsweise sechs Punkte, während ein anderer mit einem BHL von ebenfalls 18,8 Prozent Rückenschmerzen komplett verneinte. Auch bei niedrigeren BHL setzt sich diese Beobachtung fort. Von zwei Patienten mit einem BHL von jeweils 5,5 Prozent vergab einer sieben Punkte, der andere verneinte das Bestehen von Rückenschmerzen. In der statistischen Analyse konnte wie vermutet kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Rückenschmerzen und dem prozentualen Körpergrößenverlust festgestellt werden ($r_s = 0,179$, $p < 0,212$).

M5 – Einschränkungen der Alltagsaktivitäten

Nur drei Patienten fühlten sich durch die CC kaum in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt und vergaben null bis zwei Punkte. Ein Patient fühlte sich mit zehn Punkten maximal gehemmt. Die restlichen Patienten bewerteten die Einschränkungen ungefähr gleichmäßig verteilt variabel zwischen drei und acht Punkten. Neun Punkte wurden nicht vergeben.

In Zusammenschau mit dem BHL besteht ein signifikanter, positiver Zusammenhang, der jedoch nicht in ähnlich hohem Maße ausgeprägt ist wie bei dem Ausmaß der Beugung und dem Zeitraum des Auftretens ($r_s = 0,340$, $p < 0,016$).

Bis auf zu der Stärke der Rückenschmerzen (M4) konnte also im untersuchten Kollektiv bei den betrachteten Einzel-Items eine signifikante Korrelation festgestellt werden. Betrachtet man nun die Summe der Items M1, M2, M3 und M5 isoliert als „modifizierten“ Summenscore, ist die Beziehung noch stärker ausgeprägt als beim eigentlichen Summenscore. Je höher dieser ist, desto höher ist tendenziell der BHL ausgeprägt ($r_s = 0,71$, $p < 0,0001$). Diese Beobachtung kann auch bei der nach jeweiligem Krankheitsstadium isolierten Betrachtung bestätigt werden. Auffällig ist jedoch, dass der Zusammenhang mit steigendem Krankheitsstadium abnimmt (H&Y II: $r_s = 0,774$, $p < 0,003$; H&Y III: $r_s = 0,618$, $p < 0,006$; H&Y IV: $r_s = 0,510$, $p < 0,032$). Lässt man Item M4 außen vor, können immerhin knapp die Hälfte der Schwankungen des BHL erklärt werden ($R^2 = 46,0\%$), siehe hierzu Abbildung 11.

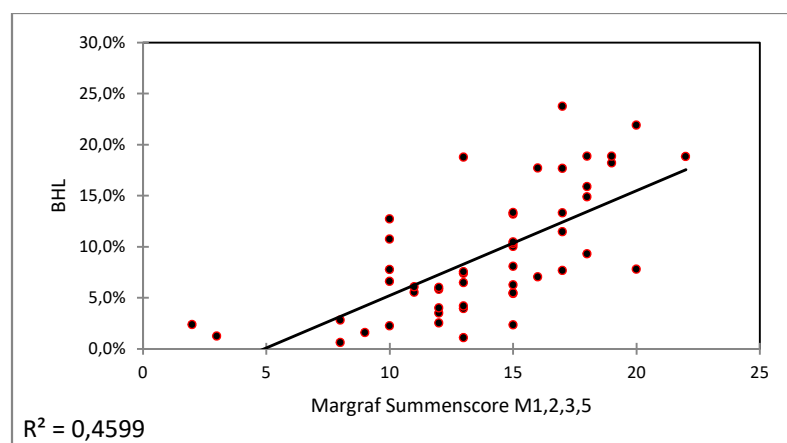


Abbildung 11: Punktdiagramm BHL gegen Margraf-Summenscore M1,2,3,5

6) Besteht ein Zusammenhang zwischen den motorischen Tests und dem BHL?

Im vorangehenden Abschnitt konnte bereits ein richtungsweisender Zusammenhang zwischen dem BHL und den Items des Margraf-Scores gezeigt werden. Im Folgenden sollen nun auch die im Rahmen der motorischen Untersuchung erfassten Daten auf einen Zusammenhang mit dem BHL untersucht werden.

Es wurden neben dem gesamten MDS-UPDRS Teil III auch dessen Unterpunkt 28 sowie der axiale Subscore nach Bloch et al. (Bloch et al. 2006) gesondert betrachtet.

Eine Abnahme der Körpergröße bringt im Gesamten betrachtet nicht zwangsläufig schlechteres Abschneiden bei der Funktionsprüfung mit sich. So erreichte beispielsweise der Patient mit dem im Kollektiv größten BHL von über 23 Prozent eine Gesamtpunktzahl von 43 Punkten. Im Vergleich dazu wurde bei einem BHL von nur knapp einem Prozent mit 44 Punkten ähnlich bewertet. Diese Beobachtung spiegelt sich in der statistischen Analyse sowohl im gesamten Teil III des UPDRS als auch bei der Betrachtung des axialen Subscores wider. Die Rang-Korrelationskoeffizienten sind in beiden Fällen annähernd Null (UPDRS Teil III $r_s = 0,022$, $p < 0,881$; axialer Subscore $r_s = -0,036$, $p < 0,804$).

Anders verhält es sich bei der isolierten Betrachtung der Frage 28 des MDS-UPDRS Teil III, der allein die Haltung betrachtet und auch Teil der Einschlusskriterien war. Je höher die Punktzahl bzw. je schlechter die Haltung, desto größer ist tendenziell der BHL ($r_s = 0,741$, $p > 0,0001$). Betrachtet man dieses Ergebnis nochmals differenziert für die einzelnen Krankheitsstadien im Abbild des H&Y-Wertes, fällt auf, dass der positive Zusammenhang insbesondere bei Stadium II besteht ($r_s = 0,824$, $p < 0,001$). Bei Patienten, die mit einem H&Y-Stadium III schwerer betroffen waren, ist der Effekt auf die Haltung bereits nicht mehr in demselben Ausmaß vorhanden ($r_s = 0,692$, $p < 0,001$). In Stadium IV ($r_s = 0,407$, $p > 0,094$) ist das Signifikanzniveau unterschritten.

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit kamptokormen Haltungstörungen bei Menschen mit IPS. Hierzu wurden an einer Parkinsonfachklinik über einen Zeitraum von 19 Monaten insgesamt 50 Patienten mit IPS, die in der Beurteilung mittels MDS-UPDRS Teil III in Frage 28 mindestens zwei Punkte aufwiesen und eine subjektiv pathologische Vornüberbeugung angaben, klinisch untersucht und miteinander verglichen.

Im Folgenden soll dem Leser zunächst die Möglichkeit der Wiederholung der wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gegeben werden. Diese werden soweit möglich wichtigen Publikationen gegenübergestellt und kritisch bewertet. Im Anschluss wird diskutiert, welche Anstöße für die Zukunft abgeleitet werden können.

Am Ende der Diskussion sind die Limitationen der Arbeit aufgeführt.

5.1. Vergleichbarkeit der Studienkohorte

In den verfügbaren demographischen Daten zu IPS-Patienten mit CC wird das Patientenalter zwischen 65,7 und 76,0 Jahren mit einer IPS-Krankheitsdauer von 6,0 bis 13,0 Jahren angegeben (Abe et al. 2010; Ashour, Jankovic 2006; Diederich et al. 2006; Lepoutre et al. 2006; Seki et al. 2011; Song et al. 2014; Yoritaka et al. 2013). Das mittlere Patientenalter in dieser Studie mit 71,7 Jahren und die Erkrankungsdauer von 10,9 Jahren sind damit vereinbar.

Die CC entwickelt sich nach Literaturangaben im Mittel 6,0 bis 8,0 Jahre nach Diagnose des IPS (Azher, Jankovic 2005; Bloch et al. 2006; Djaldetti et al. 1999; Margraf et al. 2010; Spuler et al. 2010). Mit einer medianen Latenz von 8,0 Jahren sind die ausgewerteten Daten auch damit vereinbar. Ein Patient erkrankte bereits knapp 3 Monate vor Diagnose der Grunderkrankung. Ein Auftreten der CC vor dem IPS scheint nicht die Regel zu sein, wurde aber bereits in zwei Fallberichten beschrieben. Eine Erklärung könnte sein, dass es sich bei dieser Subgruppe um ein eigenständiges Krankheitsbild handelt (Lepoutre et al. 2006; Oh et al. 2011). Auch möglich ist, dass die CC als belastendes Symptom zuerst wahrgenommen wird, obwohl bereits vorher klassische Auffälligkeiten im Rahmen des IPS vorlagen.

Analog zu den bisher publizierten Daten ist das untersuchte Kollektiv unabhängig des Geschlechts im Mittel bereits über einen längeren Zeitraum und in einem höheren Krankheitsstadium erkrankt.

Auffällig ist das Verhältnis der Geschlechterverteilung insgesamt. Bei dem IPS handelt es sich um eine Erkrankung, bei der häufiger Männer als Frauen betroffen sind (Wright Willis et al. 2010). Im

untersuchten Kollektiv sind jedoch knapp zwei Drittel der Patienten weiblich. Auch diese Beobachtung wird bereits in anderen Arbeiten erwähnt (Yoritaka et al. 2013). Über den Grund hierfür können nur Vermutungen angestellt werden. Nimmt man eine periphere, myopathische Genese der CC an, spielt im Mittel geringere Muskelmasse bei Frauen möglicherweise eine Rolle.

Insgesamt ist das Kollektiv geeignet, um Vergleiche zu anderen Studienpopulationen zu ziehen, die sich aus IPS-Patienten mit CC zusammensetzen.

5.2. Vergleichbarkeit publizierter Arbeiten untereinander bezüglich der CC

Einschlusskriterien

Ein Vergleich der bisher untersuchten Studienpopulationen gestaltet sich schwierig. Unabhängig vom postulierten, ausschlaggebenden Winkel wird die CC definitionsgemäß als eine übermäßige thorakolumbale Flexion, die sich typischerweise während des Gehens oder Stehens präsentiert und im Liegen aufgehoben ist, beschrieben (Azher, Jankovic 2005).

Bis auf wenige Ausnahmen (Margraf et al. 2016; Margraf et al. 2018; Oeda et al. 2013) erfolgte keine Fotodokumentation in den veröffentlichten Studien oder diese wurde zumindest nicht explizit erwähnt. Auch das Vorgehen bei der Winkelmessung wirft teilweise Fragen auf. In manchen Publikationen wurde nicht näher auf die Herangehensweise bei der Winkelmessung eingegangen (Djaldetti et al. 1999; Gdynia et al. 2009; Margraf et al. 2010) oder es wurde komplett darauf verzichtet und nur von starker thorakolumbalen Flexion gesprochen (Yoritaka et al. 2013).

Um eine verlässliche Winkelmessung durchführen zu können, ist es wichtig eine Reihe von schwer einhaltbaren Parametern zu definieren. Es muss ersichtlich sein, welche anatomischen Landmarken, die zudem klinisch in Abhängigkeit des Allgemein- und Ernährungszustandes des Patienten schwer identifizierbar sein können, ausschlaggebend sind. Zudem müssen die Gelenke, die der Winkel überspannt, und seine Scheitelpunkte definiert werden. Oeda et al. veröffentlichten im Jahr 2013 Daten einer Fall-Kontroll-Studie, die erstmals zervikale und thorakolumbale Winkelgrößen von 216 IPS-Patienten und 175 gesunden Kontrollen untersuchte. Die Autoren begründen ihr Vorgehen unter anderem damit, dass ein Grund für eine fehlende einheitliche CC-Definition die Tatsache ist, dass eine Verteilung der Körperwinkel im Allgemeinen nicht untersucht wurde. Ohne Festlegung altersnormierter Grenzwerte gestaltet sich logischerweise auch die Auswahl eines pathologischen Grenzwinkels schwierig. Die Messung der ventralen Flexion wurde anhand von lateralen Photographien durchgeführt. So wurde der Winkel zwischen der Verbindungslinie zwischen Acromion und dem Trochanter major und einer vertikalen Linie gemessen. Im Anschluss wurden die

Unterschiede in den Winkelmessungen der IPS-Patienten und gesunden Kontrollen anhand mathematischer Berechnungen evaluiert. Die Winkel per se waren bei den IPS-Patienten größer als bei den Kontrollen mit einer Rechtsverschiebung der Werte. Ein Cut-Off-Wert konnte allerdings nicht identifiziert werden (Oeda et al. 2013).

Eine andere Gruppe konnte in einer Fall-Kontroll-Studie zeigen, dass der Winkel der Flexion zwar auf eine CC hinweisen kann, aber als eindeutiges Kriterium nicht ausreichend ist. Die Winkel der Beugung von 145 IPS-Patienten mit und 42 ohne subjektive CC wurden verblindet gemessen. Als subjektive CC wurde der Patienteneindruck einer unfreiwilligen Vornüberbeugung im Stehen gewertet. Die Winkelmessung erfolgte zwischen einer Linie des Außenknöchels und des Sakroiliacalgelenks sowie einer zweiten Linie zwischen Sakroiliacalgelenk und dem Dornfortsatz des 7. Halswirbelkörpers. Bei Patienten ohne subjektive CC-Symptome wurden keine Winkel über 30 Grad gemessen. Die Patienten mit subjektiver CC wiesen zu knapp 70 Prozent Winkel über 30 Grad auf. Die verbleibenden 30 Prozent konnten bezüglich des Winkels nicht von den Kontrollen unterschieden werden und wurden als „overlap“-Gruppe bezeichnet. Eine Schlussfolgerung ist, dass ein Winkel unter 30 Grad zwar eine CC nicht ausschließt, aber ein Winkel über 30 Grad und dem dazu passenden subjektiven Eindruck für eine CC charakteristisch ist (Margraf et al. 2016).

Eine Expertengruppe griff die beschriebene Problematik im Jahr 2018 auf und veröffentlichte einen Konsens zur Winkelmessung beim stehenden CC-Patienten (Margraf et al. 2018). In der Arbeit wurden Bildaufnahmen von 39 IPS-Patienten mit CC von zwei unabhängigen Ratern ausgewertet. Die Fotos sollten aus einer Entfernung von drei bis fünf Metern aufgenommen werden. Die Linse sollte sich etwa auf Hüfthöhe befinden. Insgesamt wurden vier Winkelmessmethoden vorgestellt bzw. verglichen. Die Autoren kamen nach der statistischen Auswertung zu dem Schluss, dass sich v.a. zwei Verfahren bei CC-Patienten eignen. Dies wurde jeweils mit einer hohen Inter-Rater-Reliabilität und guten Ergebnissen bei der Test-Retest-Analyse begründet. Die Autoren schlagen daher erstens die Verwendung der in der Literatur bereits bekannten „malleolus Methode“ vor. Hierbei handelt es sich um die Messung eines „totalen CC-Winkels“, der den Winkel zwischen einer Verbindungslinie von Außenknöchel und Dornfortsatz des 5. Lendenwirbelkörpers und einer Verbindungslinie vom Dornfortsatz des 5. Lendenwirbelkörpers und 7. Halswirbelkörpers einschließt. Zweitens wird ein neuer Ansatz als „oberer CC-Winkel“ vorgestellt. Dieser umfasst den äußeren Winkel zwischen zwei Linien, die von den Dornfortsätzen des 5. Lenden- und 7. Halswirbelkörpers ausgehen und sich im Fulcrum der Wirbelsäule schneiden.

Der Inhalt dieses Konsens, sowie eine im Internet zur Verfügung gestellte App (CamptoApp©, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Kiel), tragen möglicherweise in Zukunft zu einer besseren Vergleichbarkeit von Studienkohorten bei.

5.3. Hüftbeugung als relevanter Faktor für den BHL

Ein wesentlicher und neuer Aspekt dieser Studie ist die Messung des prozentualen Körpergrößenverlusts (body height loss; BHL) der untersuchten Patienten.

Unabhängig von der Wertigkeit dieser Maßnahme stellt sich die Frage, durch welche Veränderungen der Körperhaltung dieser Verlust vorwiegend bedingt ist. In der Literatur wurde bis zur Konsensveröffentlichung 2018 in Zusammenhang mit CC meist von thorakolumbalen Beugung mit fakultativer, uneinheitlicher Winkelangabe gesprochen. Wie auch Abbildung 12 exemplarisch bereits visuell vermuten lässt, war der BHL im untersuchten Kollektiv wesentlich durch das Ausmaß der lumbalen Beugung bestimmt. Nutzt man die in Kapitel 5.2 vorgestellte CamptoApp© zur Bestimmung des „totalen CC-Winkels“, erhält man einen Wert von 88° (Margraf et al. 2018; CamptoApp©, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Kiel). Passend dazu wurden bei der Datenerhebung des Items 3 des Margraf-Scores drei Punkte (60 bis 89°) für die Ausprägung der Beugung vergeben. Im Haltungsrating wurde die Störung mit drei Punkten auch als schwer eingeschätzt.

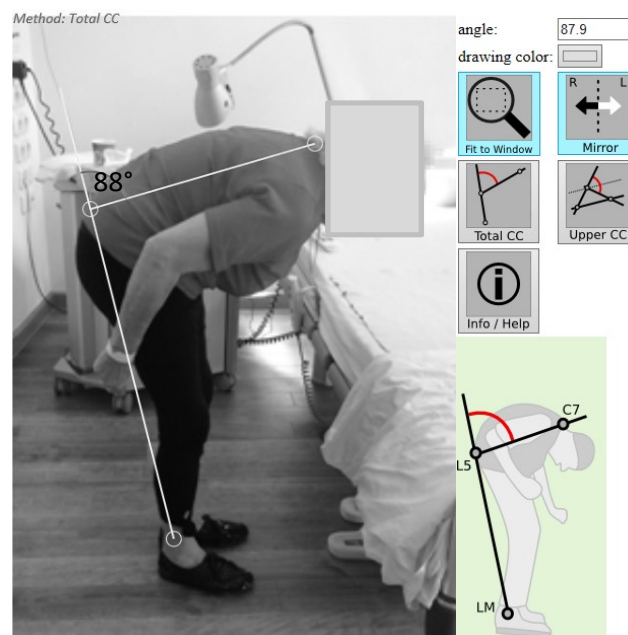


Abbildung 12: Anonymisierte CC-Patientin des Studienkollektivs mit ausgeprägter, nicht korrigierbarer Lumbarflexion (Rating 3 = schwer, nicht korrigierbar) und „totalem CC-Winkel“ nach der CamptoApp© der Universität Kiel (CC-Patientin: ©Frauke Schroeteler, MSW, 2012)

Weder die verstärkte Thorakalkyphose noch die Lateroflexion beeinflussen den BHL im Kollektiv maßgeblich. Dies deutet darauf hin, dass Patienten mit einem ausgeprägten BHL eher eine Dysfunktion im Bereich von Hüftgelenk, -muskulatur und der Lendenwirbelsäule aufweisen als eine Affektion von Strukturen im Bereich der thorakalen Wirbelsäule. Angesichts dieser offensichtlichen Störung macht die Benennung der CC als thorakolumbale Flexion hier nur eingeschränkt Sinn. Ein wesentlicher Aspekt, die Hüftstreckung durch die Glutealmuskulatur, wird vernachlässigt. Bisher wurde die Rolle dieser Muskelgruppe nur in wenigen Studien in Zusammenhang mit axialen Deformitäten untersucht (Abdulhadi, Kerrigan 1996; de Sèze et al. 2015; Tramonti et al. 2017).

Eine ähnliche Sichtweise der Einteilung wurde bereits 2012 vorgeschlagen. So unterscheidet eine Arbeitsgruppe je nach Scheitelpunkt der Hauptkrümmung eine obere von einer unteren CC. Eine obere CC liegt vor, wenn der Beugungswinkel zwischen dem untersten Brust- und dem obersten Lendenwirbel 40 Grad übersteigt. Der Begriff untere CC wird bei einer gesteigerten Flexion im Hüftgelenk mit Beteiligung der Hüftmuskulatur verwendet (Furusawa et al. 2012). Obwohl die Autoren die Wahl dieser Grenzpunkte nicht explizit begründen, scheint diese Einteilung für das in dieser Arbeit beschriebene Kollektiv sinnvoll anwendbar.

5.4. Eignung des BHL zur klinimetrischen CC Erfassung

Es steht eine Vielzahl an diagnostischen Mitteln im Umgang mit der CC zur Verfügung, die in Studien ihren Einsatz gefunden haben und bereits in Kapitel 1.5 beschrieben wurden. Diese dienen hauptsächlich der Klärung der Ätiologie oder dem Ausschluss sekundärer Ursachen. Möchte man jedoch eine einfache klinische Abgrenzung und Beschreibung zwischen der klassisch gebeugten Haltung der Parkinson-Patienten und der CC ermöglichen, sieht es schon ganz anders aus. Patienten mit CC fallen dem behandelnden Arzt in der Regel sofort optisch auf. Doch wie kann diese Abweichung einfach dokumentiert und die Erfassung leicht reproduziert werden?

Bei Durchsicht der Literatur fällt auf, dass die Autoren vor allem mit Angabe von Winkeln arbeiten sobald die Rede von CC-Patienten ist. So wird häufig der Winkelgrad der thorakolumbalen Beugung angegeben, der oft Bestandteil der CC-Definition ist. Meist wurde eine willkürliche Grenze von bis zu 45 Grad gewählt (Abe et al. 2010; Azher, Jankovic 2005; Bloch et al. 2006; Bonneville et al. 2008; Doherty et al. 2011; Lyons 2011; Margraf et al. 2010; Spuler et al. 2010; Tiple et al. 2009; Yamada et al. 2008). Zum Teil wird auch nur von einer subjektiv schweren Flexion gesprochen (Asahi et al. 2011; Capelle et al. 2011; Djaldetti et al. 1999; Gdynia et al. 2009; Hellmann et al. 2006; Laroche et al. 1995; Lepoutre et al. 2006; Schäbitz et al. 2003; Spuler et al. 2010; Yamada et al. 2006). Erstmals 2018

wurde ein Expertenkonsens zur Winkelmessung beim stehenden CC-Patienten veröffentlicht (Margraf et al. 2018), der bereits in Abschnitt 5.2 vorgestellt wurde.

In dieser Studie wurde bewusst auf die Messung von Winkelgrößen mit Ausnahme bei der Bearbeitung des Margraf-Scores verzichtet. Die abnorme Haltung wurde stattdessen, wie in Tabelle 16 zur Erinnerung veranschaulicht, anhand einer Skala von 0 bis 3 auf zervikaler, thorakaler und lumbaler Ebene bewertet.

Punktzahl	Haltung
0	Altersentsprechend/physiologisch
1	Höchstens mäßige Fehlstellung, nach verbaler Instruktion durch Patienten selbstständig korrigierbar
2	Mindestens mäßige Fehlstellung, nach verbaler Instruktion nicht selbstständig sondern nur mit Hilfe oder Hilfsmitteln teilweise korrigierbar
3	Ausgeprägte schwere Fehlstellung, nach verbaler Instruktion weder selbstständig noch mit Hilfe oder Hilfsmitteln korrigierbar

Tabelle 16: Klinisches Rating der Haltungsbeurteilung

Diese vier Item-Anker sind durch interne Ressourcen des Patienten oder den Einsatz externer Hilfsmittel leicht voneinander abgrenzbar. Einschränkend muss erwähnt werden, dass als rein visuell mäßig ausgeprägte Fehlstellungen, die überhaupt nicht mit Unterstützung korrigierbar waren, in Kategorie 3 eingruppiert wurden.

Ermittelt wurden zusätzlich standardisiert die Körpergrößen von CC-Patienten im Stehen und im Liegen mit Berechnung des prozentualen Verlusts (BHL). Eine sehr gute Retest-Reliabilität konnte im Ergebnisteil in Kapitel 4.1 nachgewiesen werden. Zudem wurde gezeigt, dass Patienten mit größerem BHL schlechter im klinischen Rating der Lumbareflexion beurteilt werden bzw. eine ausgeprägtere Lumbareflexion aufweisen. Die anderen erfassten Haltungsdeformitäten hatten im Studienkollektiv keinen Einfluss auf den BHL. Auch die im Rahmen des Margraf-Scores erfasste Winkelspanne der Hüftbeugung steht in gleichsinniger Beziehung zum BHL. Umso ausgeprägter die Beugung bzw. je höher die Punktzahl des ersten Unterpunkts des Margraf-Scores ist, desto größer stellt sich im Mittel der BHL dar. Bedenkt man die gängige Definition der CC, besteht also ohne einen objektivierbaren BHL keine CC. Zudem ist die Erfassung des BHL primär unabhängig von Winkelgrößen sowie schnell und objektiv reproduzierbar mit einem beliebigen geeichten Metermaß.

Einschränkungen der Aussagekraft des BHL können sich durch die vom Patienten abverlangte Mitarbeit ergeben, insbesondere bei der Messung im Stand. Eine Erfassung bei Bettlägerigkeit ist ausgeschlossen und kann sich auch bei anderweitig immobilen Patienten sehr schwierig gestalten. Untersucherabhängige Ungenauigkeiten können nicht ausgeschlossen werden. Andere Erkrankungen, insbesondere orthopädischer Natur, haben ebenso Einfluss auf die Höhe des BHL.

In Tabelle 17 sind die Vor- und Nachteile von BHL und Winkelmessungen zusammengefasst.

Kriterium	BHL		Winkelmessungen	
	Globalität	+ globales Maß	- keine Differenzierung von Lokalitäten	+ verschiedene Messbereiche differenzierbar
Geschwindigkeit	+ schnell			- zeitaufwändig
Wirtschaftlichkeit	+ günstig + wenig Material notwendig		+ Aufnahmen für spätere Auswertung verfügbar	- Einweisung erforderlich - mehr Equipment zur Auswertung erforderlich
Durchführbarkeit	+ einfach + wenig Equipment nötig	- abhängig von Patientenmitarbeit - keine Anwendung bei Bettlägerigkeit	+ Kontrolle durch Foto und App möglich	- Bestimmung der Scheitelpunkte erschwert durch Patientencharakteristika (z.B. Adipositas) - Keine Anwendung bei Bettlägerigkeit
Anwendbarkeit	+ leicht anwendbar + unabhängig von Winkelgrößen	- bisher nicht etabliert in Fachkreisen - nicht extern validiert - Verfälschung durch andere Erkrankungen möglich	+ in der Literatur gängig → bessere Vergleichbarkeit	- nicht extern validiert - kein einheitliches Vorgehen bis Konsens 2018 (Margraf et al. 2018) - Verfälschung durch andere Erkrankungen möglich

Tabelle 17: Vor- und Nachteile von BHL und Winkelmessungen zur CC-Erfassung

Weitere vergleichende Studien in größerem Rahmen sind nötig, um die Ergebnisse dieser Studie und die Wertigkeit von Winkelmessungen im Vergleich zur Verwendung des BHL zu überprüfen. In einer Fall-Kontrollstudie könnten beispielsweise IPS-Patienten mit und ohne CC verglichen werden. So kann möglicherweise ermittelt werden, ob der BHL geeignet ist um „reine“ IPS-Patienten von jenen mit CC zu differenzieren, und ab welchem BHL wirklich von einer CC gesprochen werden kann. Dies wiederum setzt vorab eine Festlegung einheitlicher Definitions- und Diagnosekriterien der CC voraus.

5.5. Wie könnte eine geeignete Skala zur klinischen Erfassung und Bewertung der CC aussehen?

Eine Übersicht aus dem Jahr 2015 bewertete die bisher in der Literatur und Praxis eingesetzten Messinstrumente zur Evaluation von Haltung, Gang und Gleichgewicht. Die Autoren weisen darauf hin, dass eine bislang nicht existente, umfassende Skala auch einen Unterpunkt enthalten sollte, der axiale Veränderungen wie die CC erfasst (Bloem et al. 2016). Wie könnte ein solcher Teil einer Skala aussehen?

Grundsätzlich ist es sinnvoll, objektive und subjektive Veränderungen einzubeziehen um neben einer phänomenologischen Erfassung auch Konsequenzen für die Therapie abzuleiten. Werden belastende Symptome früh erkannt, kann unter Umständen rechtzeitig gegenreguliert werden. Zusätzlich sollte ein Item enthalten sein, welches eine Abgrenzung zur klassisch gebeugten Haltung bei IPS-Patienten ermöglicht – diesbezügliche Schwierigkeiten wurden bereits im vorangehenden Kapitel diskutiert.

Ein möglicher objektiver Parameter ist der in dieser Arbeit vorgestellte BHL. Er wurde bereits in den Kapiteln 5.3 und 5.4 erläutert und mit Winkelmessungen verglichen.

Aktuell ist der in Abschnitt 3.4.3 vorgestellte Margraf-Score die einzige Skala, die gezielt für die Dokumentation einer CC entwickelt wurde. Sie enthält als objektivierbaren Parameter den Grad der Vornüberbeugung, berücksichtigt aber auch subjektive Parameter. Bislang fand keine externe Validierung statt. Der erste Punkt der Skala graduert den Grad der Beugung, wobei in Zusammenschau mit einer neuen Arbeit derselben Autorenschaft bei den ersten zwei Spannen von unter 30 Grad nicht zwischen der klassisch gebeugten Haltung beim IPS und CC differenziert werden kann. Bei den subjektiven Items wird insbesondere nach den Umständen des Auftretens der CC, dem Ausmaß der hierdurch bedingten Einschränkungen im täglichen Leben und der Angabe von Rückenschmerzen gefahndet. Auch hier konnten die Autoren in einer späteren Arbeit zeigen, dass die subjektiven Einschränkungen bei Patienten größer sind, wenn die Beugung 40 Grad überschreitet (Margraf et al. 2010; Margraf et al. 2016). Bei den subjektiven Parametern kann eine Beantwortung nach sozialer Erwünschtheit nicht ausgeschlossen werden. Die persönliche Bewertung der Schwere kann im Tagesverlauf Schwankungen unterliegen.

Weitere Schwierigkeiten gestaltet die Festlegung einer „minimally important difference“. Eine Erfassung der CC sollte durch eine Graduierung der Schwere und daraus ableitbaren Konsequenzen möglich sein. Die „minimally important difference“ beschreibt die kleinste Veränderung der Skaleneinheiten, die im klinischen Setting von Bedeutung ist. Auch hier besteht nach Skizzierung eines Skalenvorschlags mit patientenbasierten und klinischen Ankerpunkten intensiver Forschungsbedarf (Revicki et al. 2008).

5.6. Konzepte zur Ätiopathogenese und Denkanstöße aus der vorliegenden Arbeit

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt bleiben eine Reihe von Fragen ungeklärt, so auch, ob es sich bei der Kamptokormie um eine Sonderform des IPS handelt oder ob zwei unabhängige Krankheitsbilder vorliegen, deren erhöhte Koinzidenz möglicherweise durch die Nähe bzw. Ähnlichkeit der betroffenen Zielstrukturen zu erklären ist – *die CC als Symptom oder Syndrom?*

Seit der Begriff CC 1999 mit der Parkinson-Erkrankung in Verbindung gebracht wurde, stehen sich zwei Haupttheorien gegenüber: Zunächst dominierten die Vertreter einer *zentralen* Hypothese, welche die CC als Krankheitsbild aus dem dystonen Formenkreis betrachtete. Diese wurde insbesondere von Djaldetti und Kollegen aufgeworfen. Begründet wurde diese Annahme durch Patienten-Beobachtungen, die Parallelen zwischen Merkmalen der CC und einzelnen Dystonie-Formen aufzeigten (Djaldetti et al. 1999). Da keine nennenswerten Hinweise auf eine myopathische Genese aus den Untersuchungen gewonnen werden konnten, und die untersuchten Patienten über typische Befunde wie beispielsweise eine Verschlechterung bei Stress oder Müdigkeit berichteten, erschien den Autoren eine Aktionsdystonie die plausibelste Erklärung. Ähnliche Befunde konnten von anderen Teams reproduziert werden und hielten die Diskussion um ein dystones Krankheitsbild aufrecht (Bloch et al. 2006).

In den letzten Jahren beschäftigten sich Arbeitsgruppen zunehmend mit den histopathologischen Veränderungen der Skelettmuskulatur bei CC-Patienten im Rahmen eines *peripheren* Mechanismus. Insbesondere in Deutschland wurden zu diesem Thema vielversprechende Daten publiziert. Zunächst gelang es in kleinen Fallstudien inflammatorische Prozesse in der paraspinalen Skelettmuskulatur zu identifizieren (Schäbitz et al. 2003; Wunderlich et al. 2002). Diese konnten jedoch nicht reproduziert werden und auch entsprechende Behandlungsversuche mit Antiphlogistika und Glucocorticoiden verliefen nicht zufriedenstellend. Im Jahr 2009 veröffentlichte Daten präsentierten weitere myopathische Befunde, die aber nicht einheitlich bei den untersuchten CC-Patienten vorlagen und neue Fragestellungen aufwarfen (Gdynia et al. 2009; Spuler et al. 2010).

Ein Jahr später wurde der Verdacht durch auffällige Befunde in der Bildgebung mittels MRT in Kombination mit histopathologisch auffälligen Biopsien erneut in Richtung Myopathie gelenkt. In Abhängigkeit der CC-Erkrankungsdauer konnten grob zwei Muster unterschieden werden. Die Arbeitsgruppe um Margraf et al. kam zu dem Schluss, dass es sich bei der CC um eine fokale Myopathie handelt, deren Ätiologie weiterer Forschung bedarf (Margraf et al. 2010). Die Gruppe um Wrede et al. lieferte im Jahr 2012 eine aufwendige Beschreibung der Muskelpathologie. Die Biopsien der von Margraf et al. beschriebenen CC-Patienten wurden intensiv untersucht und erneut mit Kontrollen verglichen. Sie konnten erstmals einheitliche, myopathische Veränderungen bei den

untersuchten CC-Patienten identifizieren. Der Verlust an intakten Muskelfasern könnte die Unfähigkeit der Patienten sich aufzurichten erklären. Es gelang eine signifikante Korrelation zwischen dem Schweregrad der CC gemessen mit dem Margraf-Score und dem Fibrosegrad sowie der Ausprägung der myopathischen Veränderungen nachzuweisen (Wrede et al. 2012).

Über eine Erklärung zur Entstehung dieser Pathologie können jedoch nur Vermutungen ausgesprochen werden. In ihrer Diskussion beschreiben Wrede et al. die Ergebnisse von experimentellen Arbeiten zu Tenotomien aus einem Tiermodell der 1970er Jahre (Karpati et al. 1972). Durch eine Tenotomie kann die propriozeptive Funktion des mit der Sehne verbundenen Muskels verändert werden. Die histopathologischen Befunde der untersuchten Mm. solei der Ratten konnten von Wrede im Sinne von zentralen Läsionen im Inneren der Muskelfasern und Typ 1-Fasern mit reduzierter Aktivität oxidativer Enzyme und erhöhter Aktivität der sauren Phosphatase reproduziert werden. Überträgt man die aus dem Tiermodell gewonnenen Hinweise auf IPS-Patienten mit CC, ergibt sich ebenso der Verdacht auf eine Störung der Propriozeption. Diese könnte wiederum sekundär zu den gefundenen charakteristischen Veränderungen der Muskulatur führen.

Diese Theorie wird durch die Ergebnisse einer DBS-Studie, die den Effekt auf die CC in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer untersucht, unterstützt. Schulz-Schaeffer et al. führten bei 25 Parkinson-Patienten mit CC eine DBS des STN durch. Bei der Auswertung zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem Winkel der Beugung und der Dauer der CC (Schulz-Schaeffer et al. 2015).

Die Autoren vermuten, dass die gebeugte Haltung durch eine Propriozeptionsstörung hervorgerufen wird. Diese könnte sekundär zu einer Schädigung der Muskulatur führen, die in Abhängigkeit der Dauer bedingt reversibel sein kann.

Jüngst fand ein weiterer Erklärungsansatz Beachtung. Schon seit Jahren gibt es Hinweise darauf, dass die subjektive vertikale Wahrnehmung bei Parkinson-Patienten verändert ist (Danta, Hilton 1975; Proctor et al. 1964). Die Hypothese ist, dass bei axialen Deformitäten eine Störung des Vestibularorgans ursächlich beteiligt sein könnte. Bei elf Patienten mit einer axialen Haltungsstörung im Sinne einer Lateroflexion konnte durch Bestimmung der SVV gezeigt werden, dass eine ipsilaterale Unterfunktion des Vestibularorgans auf der betroffenen Seite vorliegt. Zum Teil geht diese Dysregulation der Haltungsstörung sogar voraus (Vitale et al. 2011). Die Ergebnisse konnten von einer anderen Arbeitsgruppe reproduziert werden. Die Autoren spekulieren, dass die posturalen Veränderungen durch eine Kombination einer vestibulären Dysfunktion und gestörten somatosensorischen Verarbeitung bedingt sein könnten (Scooco et al. 2014). Da es sich bei der CC auch um eine axiale Deformität handelt, wurden die Zusammenhänge zwischen dem vestibulären System und der Rumpfbeugung bei sieben CC-Patienten von Okada et al. näher untersucht. Durch galvanische Vestibularisstimulation konnte eine Minderung der Beugung erzielt werden (Okada et al.

2015). In Anbetracht der geringen Fallzahl bleibt die klinische Relevanz gegenwärtig offen. Zukünftige Ansätze sollten die genannten Überlegungen dennoch im Hinterkopf behalten.

Im Folgenden werden einige Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, aus denen Schlussfolgerungen bezüglich des zugrunde liegenden Prozesses gezogen werden können, diskutiert.

Im untersuchten Kollektiv sind schwerer erkrankte Patienten im Mittel älter und länger von der IPS-Diagnose betroffen. Dem hingegen sind diese Patienten erst später und kürzer mit der CC konfrontiert. Dies ließe sich mit einem eigenständigen degenerativen Prozess erklären, der umso schneller verläuft, je höher das H&Y-Stadium, im Sinne eines fortgeschritteneren Krankheitsstadiums, ist. Da ähnliche Ergebnisse von anderen Autoren bislang nicht berichtet wurden, sollte dieses Ergebnis zunächst in weiteren Studien überprüft werden.

Weiterhin wurde in dem untersuchten Kollektiv keine Häufung von CC und anderen axialen Fehlhaltungen gefunden. Es lassen sich einige interessante Tendenzen bei geschlechterspezifischer Betrachtung der Daten darstellen. So besteht bei den Frauen ein Zusammenhang von Lumbareflexion und Anterocollis mit thorakaler Beugung, bei Männern scheint eine Anterocollis mit einem Anterior Shift einherzugehen. Von einer zu offensiven Interpretation wird allerdings abgeraten, da sich das Bild nicht einheitlich präsentiert. Die niedrige Fallzahl und das wiederholte Testen könnte auch eine falsch positive Verbindung vortäuschen. Das Ergebnis legt insgesamt dennoch nahe, dass es sich bei der CC um ein eigenständiges Krankheitsbild handelt und axiale Deformitäten nur phänomenologisch und nicht ätiologisch verallgemeinert werden sollten. Publikationen beschäftigen sich in der Regel jeweils mit einer axialen Deformität. Eine weitere Forschung in diesem Bereich gestaltet sich auch hier schwierig, da bereits die Diagnose bei unklaren Kriterien eine Herausforderung stellt.

Angenommen der BHL repräsentiert die CC, da er maßgeblich von der Ausprägung der Hüftbeugung bestimmt ist und setzt man nun den BHL in Bezug zu dem in Kapitel 3.4.2 erläuterten MDS-UPDRS Teil III zur Beurteilung der motorischen Einschränkungen bei IPS-Patienten, fällt auf, dass wider Erwarten die Schwere der CC sowohl im Abbild der Hüftbeugung als auch des BHL nicht automatisch mit schlechterem Abschneiden in besagtem Test einher gehen. Dies wiederum lenkt den Verdacht auf ein von der bei IPS ursächlichen Neurodegeneration separates Geschehen.

Geschlechtsspezifische Unterschiede liegen in dem untersuchten Kollektiv im Großen und Ganzen nicht vor. Einzig auffällig ist, dass bei Betrachtung der H&Y-Skala Frauen im Stadium 2 eine höhere CC-Prävalenz aufweisen. In höheren Stadien konnte dies jedoch nicht beobachtet werden. Ein Grund dafür kann sein, dass Frauen tendenziell bereits in früheren Krankheitsstadien den Arzt aufsuchen als männliche Patienten oder den Symptomen früher Beachtung schenken. Die CC tritt in beschriebener Studienpopulation also unabhängig vom Geschlecht auf. Daraus lässt sich folgern, dass die CC keine Geschlechterpräferenz aufweist und eine primär hormonelle Genese unwahrscheinlich ist.

Der BHL ist im klinischen Haltungsrating vorwiegend abhängig von dem Ausmaß der Hüftbeugung. Eine Aufrichtung der Hüfte erfolgt v.a. durch muskuläre Strukturen. Auch die bezüglich einer Haltungsverbesserung vorliegenden Beobachtungen aus, wenn auch nur kleinen Therapiestudien mit gezielten physiotherapeutischen Trainingseinheiten, legen eine muskuläre Beteiligung nahe (Bartolo et al. 2010; Capecci et al. 2014; Ye et al. 2015). Bezieht man nun die Überlegungen neuerer Studien ein, ist eine, wenn auch nur sekundäre, myopathische Genese als wahrscheinlicher anzunehmen (Margraf et al. 2016; Margraf et al. 2010; Schulz-Schaeffer et al. 2015; Wrede et al. 2012).

Die Ergebnisse dieser Studie können zwar als richtungsweisend gewertet, müssen aber auf Reproduzierbarkeit durch Untersuchung größerer Kollektive geprüft werden.

5.7. Therapiekonzepte und Gedanken aus der vorliegenden Arbeit

Therapeutisch gesehen stellt die CC eine Herausforderung dar. Bei Betrachtung der verschiedenen Therapieansätze fällt zudem auf, dass in der Regel nur geringe Fallzahlen beschrieben wurden und die Ergebnisse insgesamt eher inhomogen sind. Zudem unterscheiden sich mögliche Therapiestrategien erheblich in Zielstrukturen und Invasivität.

Aufgrund des explorativen und klinischen Charakters der vorliegenden Studie lassen sich nur eingeschränkt Rückschlüsse auf Therapieansätze ziehen, soweit möglich werden diese im Folgenden dargelegt und gegebenenfalls Vorschläge für Studiendesigns zur besseren Bewertung gemacht.

In der Literatur geht man im Allgemeinen davon aus, dass es sich bei CC im Rahmen des IPS um ein nicht-L-Dopa-responsives Phänomen handelt. Der pharmakologische Einfluss auf die CC kann mit dieser Studie nicht beurteilt werden. Bei der Datenerhebung wurde nicht zwischen unterschiedlichen Therapieregimen differenziert, sondern lediglich darauf geachtet, dass die Patienten mit der jeweiligen Medikation im Rahmen des stationären Aufenthalts bestmöglich eingestellt und zum Erfassungszeitpunkt im „ON“-Zustand waren. Um den pharmakologischen Einfluss auf axiale Haltungstörungen zu untersuchen, sollte ein aussagekräftigeres Studiendesign gewählt werden. Es bietet sich in diesem Fall eine prospektive Fall-Kontroll-Studie an. Die Kontrollen, PD-Patienten ohne CC, sollten vor allem bezüglich IPS-Anamnese, Art und Dosierung der Medikation ähnlich sein. Eine getrennte Analyse sollte für das jeweilige Therapieschema (L-Dopa, DOPA-Decarboxylase-Hemmer, Dopaminagonisten, Monoaminoxidase-B-(MAO-B)-Hemmer, COMT-Hemmer und Apomorphinpumpen) erfolgen. Die Datenerhebung sollte mehrmals in „On“- und „Off“-Zuständen wiederholt werden um herauszuarbeiten, ob neben den klassischen motorischen Symptomen auch die Kamptokormie beeinflusst wird. Auch wenn ein Ansprechen der axialen Symptomatik in der Literatur nur in Ausnahmefällen vorliegt, scheint dennoch ein Therapieversuch bei verhältnismäßig wenig Aufwand mit hochdosiertem L-Dopa gerechtfertigt.

IPS-Patienten profitieren im Allgemeinen von Physiotherapie und aktivierenden Verfahren (Tomlinson et al. 2013). Im Zusammenhang mit CC und IPS existieren jedoch nur wenige aussagekräftige Publikationen. Problematisch bei der objektiven Bewertung physiotherapeutischer Konzepte ist, dass das Ausmaß des Erfolges stark abhängig von Motivation und Compliance des Patienten ist. In der statistischen Auswertung dieser Arbeit ist der BHL insbesondere durch die Hüftbeugung im klinischen Rating zu erklären, welche möglicherweise durch eine Schwäche der Extensoren hervorgerufen wird. CC-Patienten könnten also von einer Kräftigung der Hüftstrecker profitieren. Gezielte Langzeit-Studien in Zusammenarbeit mit spezialisierten Therapeuten sind nötig

um den Effekt eines Krafttrainings der Hüftextensoren auf die CC und die Lebensqualität des Patienten zu untersuchen.

So kann beispielsweise in zwei Therapiearmen mit definierten Trainings- und Untersuchungsintervallen über ein Jahr der Vergleich zwischen Kraft- und Dehnübungen bei IPS-Patienten mit CC geführt werden. Dadurch kann geprüft werden, ob und durch welche Art von regelmäßigen Trainingseinheiten ein sichtbarer Effekt haltbar gemacht oder zumindest die Krankheitsprogression verlangsamt werden kann um mehr Lebensqualität für die Betroffenen zu gewinnen.

Zusätzlich ist zumindest der Versuch eines individuell an die Ressourcen des Patienten angepassten Hilfsmitelesatzes wie z.B. eines HFW empfehlenswert, da hierdurch keine nennenswerten Nachteile entstehen (Schroeteler et al. 2011).

Die Injektion von BoNT-A-Präparaten zeigt, wie in der Literatur ausgeführt wird, nur bei wenigen Patienten Erfolge, was zum Teil auch an der geringen Zahl beschriebener Fälle liegen mag (Colosimo, Salvatori 2009; Fietzek et al. 2009; von Coelln et al. 2008). Die Schwierigkeit liegt neben der Wahl des Präparates und der Dosierung auch in der Identifikation des oder der richtigen Zielmuskeln und einer sinnvollen Beurteilung bzw. Betreuung im Verlauf. Sollten sich die Erfolge durch wiederholte Lidocain-Injektionen im Verlauf durch größer angelegte Studien bestätigen, stellt diese Option eine wertvolle Ergänzung des Therapieschemas dar (Furusawa et al. 2013).

Inhomogene Daten wurden auch im Rahmen von DBS-Studien publiziert. Insbesondere das Ergebnis von Schulz-Schaeffer und Kollegen lässt hoffen, dass sich die DBS im Rahmen der frühen CC-Behandlung etablieren könnte (Schulz-Schaeffer et al. 2015). Sollte sich die Reproduzierbarkeit in prospektiven Studien bestätigen, kann eine Empfehlung bei noch nicht lange bestehender CC für eine DBS unter Angriff des STN als Zielstruktur ausgesprochen werden.

Wirbelsäulenchirurgische Eingriffe sollten nach aktueller Datenlage aufgrund der hohen Komplikationsrate und des langwierigen postoperativen Verlaufs nur als Ultima Ratio bei therapierefraktärer CC und hochmotivierten Patienten in Betracht gezogen werden.

Letztlich ist für die Etablierung eines erfolgreichen Therapiekonzepts eine weitere Ursachenforschung unabdingbar, weil sie die Voraussetzung für eine gezielte Behandlung stellt. Ohne genauere Kenntnisse des Ursprungs der CC sind Therapiestudien eher experimenteller Natur und je nach Grad der Invasivität nur schwer zu begründen.

5.8. Untersuchungskritik

Angesichts des klinischen und explorativen Charakters weist die vorliegende Arbeit hinsichtlich strenger wissenschaftlicher Kriterien Mängel auf, die im Folgenden diskutiert werden.

Einschränkungen der Interpretation durch Studiendesign und Rahmenbedingungen

Beim vorliegenden Studiendesign handelt es sich um eine einzeitige Querschnittserhebung. Intraindividuelle Schwankungen im Tagesverlauf wurden nicht erfasst. Die gewonnenen Daten stellen eine Momentaufnahme dar, sodass der zeitliche Verlauf der Haltungstörungen auf lange Sicht nicht evaluiert werden kann.

Auf die Berechnung einer Prävalenzangabe zur CC in der MSW wurde verzichtet, da ambulante Patienten nicht gescreent wurden und nicht ausgeschlossen werden kann, dass in Zeiten der Überbelegung IPS-Patienten mit CC auf andere Stationen aufgenommen wurden.

Die Kohorte ist möglicherweise nicht repräsentativ für die gesamte Entität des Krankheitsbildes, da nur Patienten aus einem Zentrum eingeschlossen wurden.

Des Weiteren fand die Untersuchung der Patienten zu unterschiedlichen Tageszeiten statt. Faktoren wie Müdigkeit, Motivation und Stimmungsschwankungen konnten nicht kontrolliert werden.

Datenerhebung

Die Parkinson- und CC-Anamnesen mussten teilweise aus externen Quellen übernommen oder nach Patientenangaben dokumentiert werden. Auch wenn die Angaben nach bestem Gewissen gemacht wurden, kann die Korrektheit der Daten objektiv nicht überprüft werden. Unter Umständen spielt beispielsweise eine vom Patienten angenommene soziale Erwünschtheit eine Rolle.

Die Diagnose der Parkinson-Erkrankung erfolgte nach den „UK Parkinson’s disease brain bank“-Kriterien (Gibb, Lees 1988). Bei postmortaler Verifizierung der auf diese Weise klinisch gestellten Diagnose wird die Exaktheit mit 75 bis 90 Prozent angegeben, wobei von Neurologen gestellte Diagnosen die besten Quoten vorweisen (Jankovic 2008). Daher könnten sich in das Kollektiv auch Patienten anderer Ätiologien wie z.B. MSA eingemischt haben. MR-graphische Bildgebung zur besseren Abgrenzung von atypischen Parkinsonsyndromen erfolgte nicht. Diese Unschärfe sollte aber auf die grundsätzlichen Aussagen, die diese Arbeit trifft, keinen wesentlichen Einfluss nehmen.

Die Datenerhebung beinhaltete Parameter, die von der subjektiven Einschätzung des Untersuchers abhängen (z.B. klinisches Rating der Haltung). Aufgrund der Nicht-Verblindung kann eine

Beeinflussung hier nicht ausgeschlossen werden. Mögliche Einschränkungen bei der Aussagekraft des BHL wurden bereits in Abschnitt 5.4 diskutiert. Insbesondere intraindividuelle Schwankungen, Untersucher-abhängige Ungenauigkeiten und der Einfluss anderer Erkrankungen, insbesondere orthopädischer Natur sind hier als Limitationen zu nennen. Auch lässt der BHL isoliert betrachtet keine Differenzierung über die betroffene anatomische Ebene zu.

Vermutungen über zugrundeliegende Ursachen und therapeutische Konzepte können aufgrund des klinischen Charakters der Studie nur eingeschränkt ausgesprochen werden.

Es wurden keine fotografischen Aufnahmen der untersuchten Patienten angefertigt. Die Haltungsanomalien lassen sich daher im Nachhinein nicht anhand von Bildmaterial beurteilen.

6. Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Die Kamptokormie (CC) zählt zu den axialen Haltungstörungen, die im Rahmen des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) auftreten können. Auch wenn das Krankheitsbild zunehmend ins klinische Bewusstsein gerät, bleiben v.a. im Bereich von Phänomenologie, Ätiopathogenese und Therapie Fragen offen. Das Krankheitsbild wird phänomenologisch in der Literatur als übermäßige thorakolumbale Flexion unter Angabe eines nicht genau definierten Grenzwinkels beschrieben. Im Rahmen dieser Studie wird der prozentuale Körpergrößenverlust („body height loss“ = BHL) als einfach zu bestimmendes Kriterium und Ergänzung zur Winkelmessung vorgestellt.

Methoden: Es handelt sich um eine Querschnittserhebung in einer Parkinson-Fachklinik über einen Zeitraum von 19 Monaten. Von ca. 500 gescreenten PD-Patienten wurden 50 eingeschlossen, die definierte Einschlusskriterien erfüllten (MDS-UPDRS Teil III, Frage 28 \geq 2, H&Y $<$ 5, subjektiv pathologische Vornüberbeugung). Neben der Erhebung von IPS- und CC-Anamnese wurden aufwendige klinische Untersuchungen durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm XLSTAT. Abschließend wurde eine kritische Durchsicht und Bewertung der bisher vorhandenen Literatur vorgenommen.

Ergebnisse: Das betrachtete Kollektiv unterscheidet sich bezüglich Alter, CC-Anamnese und Krankheitsstadium nicht wesentlich von den in der Literatur vorliegenden Daten. Je schwerer das IPS desto ausgeprägter ist die CC abgebildet durch stärkere Hüftbeugung und höheren BHL. Letzterer steht wiederum in gleichsinniger Beziehung mit dem Margraf-Score, der die CC als klinisches Instrument bewertet. CC-Patienten scheinen nicht automatisch prädisponiert für weitere axiale Deformitäten.

Schlussfolgerungen: In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass der BHL ein einfacher und schnell reproduzierbarer, objektiver Marker zur Untersuchung von CC-Patienten ist. Um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und die Wertigkeit des BHL im Vergleich bzw. als Ergänzung zu Winkelmessungen zu überprüfen sind weitere Studien notwendig.

Weitere Ursachenforschung ist zur Etablierung eines evidenzbasierten Therapiekonzepts unabdingbar. Momentan kann neben der optimalen Behandlung der Grunderkrankung vor allem das Ausschöpfen von physiotherapeutischen Maßnahmen gegebenenfalls mit Einsatz von Hilfsmitteln empfohlen werden.

7. Danksagung

Nach Jahren mal mehr, mal weniger intensiver Arbeit ist es endlich geschafft. Nun ist es an der Zeit meinen Dank all jenen auszusprechen, die mich auf dem langen Weg zur Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Zu besonderem Dank bin ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Andrés Ceballos-Baumann verpflichtet, der das wissenschaftliche Arbeiten an der Schön Klinik München Schwabing mit seiner freundlichen und aufgeschlossenen Art zu einer sehr angenehmen Erfahrung gemacht hat.

Ebenso bedanke ich mich herzlich bei meinem Betreuer PD Dr. Urban Fietzek für seinen Kaffee, sein stets offenes Ohr, konstruktive Kritik und unnachgiebige Hartnäckigkeit als selbsternanntes personifiziertes schlechtes Gewissen. All dies trug dazu bei, dass diese Dissertation Gestalt angenommen hat. Ohne seine Unterstützung wäre die Arbeit nicht zu einem Ende gekommen. Oder in seinen Worten: „Dem Fietzek sei ein Trullala-Wildschweinwurst und Hopsassa!“

Ich bedanke mich von Herzen bei Frauke Schroeteler, die mich mit viel Geduld und stets einem Lächeln auf den Lippen eingearbeitet hat und insbesondere während der Zeit der Datenerhebung eine unverzichtbare Hilfe war.

Zudem bedanke ich mich bei meinem Ehemann, Josef Hahn, der mir bereitwillig seinen Arbeitsplatz überlassen und Korrektur gelesen hat.

Ein herzliches Dankeschön ist an Gerhard Naumann gerichtet, der sich der deutschen Grammatik und Formulierungsweise angenommen hat.

Weiterhin gilt mein Dank meinen Freundinnen Christina Wahler, Fanny Matheis und Yifan Xu. Ohne ihre „Fragezeichen“ hätte diese Schrift noch immer keine dreißig Seiten.

Ebenso gilt mein Dank meiner Familie, ohne deren Unterstützung ich das Studium nur schwer gemeistert hätte.

Zu guter Letzt möchte ich dem gesamten Team der Schön Klinik und allen teilnehmenden Parkinson-Patienten meinen Dank für Ihre Unterstützung und Mitarbeit aussprechen.

8. Literaturverzeichnis

- Abdulhadi, H.M., Kerrigan, D.C. (1996). Camptocormia: a biomechanical analysis. A case report. *Am J Phys Med Rehabil* 75: 310–313.
- Abe, K., Uchida, Y., Notani, M. (2010). Camptocormia in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2010.
- Allert, N., Miskiewicz, A.A., Coenen, V.A. (2011). Deep brain stimulation for Parkinson's disease and camptocormia? A case report. *Fortschr Neurol Psychiatr* 79: 97–101.
- Asahi, T., Taguchi, Y., Hayashi, N., Hamada, H., Dougu, N., Takashima, S., Tanaka, K., Endo, S. (2011). Bilateral subthalamic deep brain stimulation for camptocormia associated with Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 89: 173–177.
- Ashour, R., Jankovic, J. (2006). Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 21: 1856–1863.
- Azher, S.N., Jankovic, J. (2005). Camptocormia: pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurology* 65: 355–359.
- Babat, L.B., McLain, R.F., Bingaman, W., Kalfas, I., Young, P., Rufo-Smith, C. (2004). Spinal surgery in patients with Parkinson's disease: construct failure and progressive deformity. *Spine* 29: 2006–2012.
- Bartolo, M., Serrao, M., Tassorelli, C., Don, R., Ranavolo, A., Draicchio, F., Pacchetti, C., Buscone, S., Perrotta, A., Furnari, A., Bramanti, P., Padua, L., Pierelli, F., Sandrini, G. (2010). Four-week trunk-specific rehabilitation treatment improves lateral trunk flexion in Parkinson's disease. *Mov. Disord* 25: 325–331.
- Bender, R., Lange, S. (2007). Was ist der p -Wert? *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 132: e15–e16.
- Berg, D., Adler, C.H., Bloem, B.R., Chan, P., Gasser, T., Goetz, C.G., Halliday, G., Lang, A.E., Lewis, S., Li, Y. (2018). Movement disorder society criteria for clinically established early Parkinson's disease. *Mov Disord* 33: 1643–1646.
- Berg, D., Postuma, R.B., Adler, C.H., Bloem, B.R., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C.G., Halliday, G., Joseph, L., Lang, A.E., Liepelt-Scarfone, I., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C.W., Poewe, W., Stern, M., Deuschl, G. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov. Disord* 30: 1600–1611.
- Berg, D., Postuma, R.B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C.G., Halliday, G.M., Hardy, J., Lang, A.E., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C.W., Poewe, W., Stern, M., Deuschl, G. (2014). Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov. Disord* 29: 454–462.
- Bing, R., Haymaker, W. (1939). *Textbook of nervous diseases*. ed. 5. The C. V. Mosby company. St. Louis.
- Bloch, F., Houeto, J.L., Tezenas du Montcel, S., Bonneville, F., Etchepare, F., Welter, M.L., Rivaud-Pechoux, S., Hahn-Barma, V., Maisonobe, T., Behar, C., Lazennec, J.Y., Kurys, E., Arnulf, I., Bonnet, A.M., Agid, Y. (2006). Parkinson's disease with camptocormia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr* 77: 1223–1228.

- Bloem, B.R., Marinus, J., Almeida, Q., Dibble, L., Nieuwboer, A., Post, B., Ruzicka, E., Goetz, C., Stebbins, G., Martinez-Martin, P., Schrag, A., Movement Disorders Society Rating Scales Committee (2016). Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov. Disord.* 31: 1342–1355.
- Bonneville, F., Bloch, F., Kurys, E., du Montcel, S.T., Welter, M.-L., Bonnet, A.-M., Agid, Y., Dormont, D., Houeto, J.-L. (2008). Camptocormia and Parkinson's disease: MR imaging. *Eur Radiol* 18: 1710–1719.
- Bortz, J. (2005). *Statistik: Für Human- und Sozialwissenschaftler*. 6. Auflage. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg, New York.
- Brodie, B.C. (1818). *Pathological and surgical observations on diseases of the joints*. ed. 1. Longman company. London.
- Brodie, S.B., Hawkins, C. (1865). *The works of Sir Benjamin Collins Brodie: ... with an autobiography*. ed.1. Longman, Green, Longman, Roberts, & Green company. London.
- CamptoApp©, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Kiel
<https://www.neurologie.uni-kiel.de/de/axial-posturale-stoerungen/camptoapp> Stand 20.04.2020
- Capecchi, M., Serpicelli, C., Fiorentini, L., Censi, G., Ferretti, M., Orni, C., Renzi, R., Provinciali, L., Ceravolo, M.G. (2014). Postural rehabilitation and Kinesio taping for axial postural disorders in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 95: 1067–1075.
- Capelle, H.-H., Schrader, C., Blahak, C., Fogel, W., Kinfe, T.M., Baezner, H., Krauss, J.K. (2011). Deep brain stimulation for camptocormia in dystonia and Parkinson's disease. *J. Neurol.* 258: 96–103.
- Charcot, J.-M. (1892). *Leçons sur les maladies du système nerveux*. 8. Auflage. Progrès médical. Paris.
- Colosimo, C., Salvatori, F.M. (2009). Injection of the iliopsoas muscle with botulinum toxin in camptocormia. *Mov. Disord.* 24: 316–317.
- Danta, G., Hilton, R.C. (1975). Judgment of the visual vertical and horizontal in patients with Parkinsonism. *Neurology* 25: 43–47.
- de Sèze, M.-P., Creuzé, A., de Sèze, M., Mazaux, J.-M. (2008). An orthosis and physiotherapy programme for camptocormia: a prospective case study. *J Rehabil Med* 40: 761–765.
- de Sèze, M.P., Guillaud, E., Slugacz, L., Cazalets, J.R. (2015). An examination of camptocormia assessment by dynamic quantification of sagittal posture. *J Rehabil Med* 47: 72–79.
- Delisle, M.B., Laroche, M., Dupont, H., Rochaix, P., Rumeau, J.L. (1993). Morphological analyses of paraspinal muscles: comparison of progressive lumbar kyphosis (camptocormia) and narrowing of lumbar canal by disc protrusions. *Neuromuscul. Disord.* 3: 579–582.
- Diederich, N.J., Goebel, H.H., Doms, G., Bumb, A., Huber, F., Kompolti, K., Meinck, H.-M.M. (2006). Camptocormia associated with focal myositis in multiple-system atrophy. *Mov. Disord.* 21: 390–394.
- Djaldetti, R., Melamed, E. (2006). Camptocormia in Parkinson's disease: new insights. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 77: 1205.

- Djaldetti, R., Mosberg-Galili, R., Sroka, H., Merims, D., Melamed, E. (1999). Camptocormia (bent spine) in patients with Parkinson's disease--characterization and possible pathogenesis of an unusual phenomenon. *Mov Disord* 14: 443–447.
- Doherty, K.M., van de Warrenburg, B.P., Peralta, M.C., Silveira-Moriyama, L., Azulay, J.-P., Gershanik, O.S., Bloem, B.R. (2011). Postural deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 10: 538–549.
- Fietzek, U.M., Schroeteler, F.E., Ceballos-Baumann, A.O. (2009). Goal attainment after treatment of parkinsonian camptocormia with botulinum toxin. *Mov Disord* 24: 2027–2028.
- Finsterer, J., Strobl, W. (2011). Causes of camptocormia. *Disabil Rehabil* 33: 1702–1703.
- Friedman, J.H. (2001). Episodic camptocormia in PD. *Mov Disord* 16: 1201.
- Furusawa, Y., Mukai, Y., Kawazoe, T., Sano, T., Nakamura, H., Sakamoto, C., Iwata, Y., Wakita, M., Nakata, Y., Kamiya, K., Kobayashi, Y., Sakamoto, T., Takiyama, Y., Murata, M. (2013). Long-term effect of repeated lidocaine injections into the external oblique for upper camptocormia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 19: 350–354.
- Furusawa, Y., Mukai, Y., Kobayashi, Y., Sakamoto, T., Murata, M. (2012). Role of the external oblique muscle in upper camptocormia for patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 27: 802–803.
- Gdynia, H.-J., Sperfeld, A.-D., Unrath, A., Ludolph, A.C., Sabolek, M., Storch, A., Kassubek, J. (2009). Histopathological analysis of skeletal muscle in patients with Parkinson's disease and "dropped head"/"bent spine" syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 15: 633–639.
- Gerton, B.K., Theeler, B., Samii, A. (2010). Backpack treatment for camptocormia. *Mov Disord* 25: 247–248.
- Gibb, W.R., Lees, A.J. (1988). A comparison of clinical and pathological features of young- and old-onset Parkinson's disease. *Neurology* 38: 1402–1406.
- Goetz, C.G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G.T., Counsell, C., Giladi, N., Holloway, R.G., Moore, C.G., Wenning, G.K., Yahr, M.D., Seidl, L. (2004). Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord* 19: 1020–1028.
- Goetz, C.G., Tilley, B.C., Shaftman, S.R., Stebbins, G.T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M.B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A.E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P.A., Nyenhuis, D., Olanow, C.W., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J.A., van Hilten, J.J., LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 23: 2129–2170.
- Heinzel, S., Berg, D., Gasser, T., Chen, H., Yao, C., Postuma, R.B. (2019). Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 34: 1464–1470.
- Hellmann, M.A., Djaldetti, R., Israel, Z., Melamed, E. (2006). Effect of deep brain subthalamic stimulation on camptocormia and postural abnormalities in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 21: 2008–2010.

- Ho, B., Prakash, R., Morgan, J.C., Sethi, K.D. (2007). A case of levodopa-responsive camptocormia associated with advanced Parkinson's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 3: 526–530.
- Hoehn, M.M., Yahr, M.D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17: 427–442.
- Hurst, A.F. (1918). The bent back of soldiers. *Br Med J* 2: 621–623.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 79: 368–376.
- Karbowski, K. (1999). The old and the new camptocormia. *Spine* 24: 1494–1498.
- Karpati, G., Carpenter, S., Eisen, A.A. (1972). Experimental core-like lesions and nemaline rods. A correlative morphological and physiological study. *Arch Neurol* 27: 237–251.
- Kuo, S.-H., Vullaganti, M., Jimenez-Shahed, J., Kwan, J.Y. (2009). Camptocormia as a presentation of generalized inflammatory myopathy. *Muscle Nerve* 40: 1059–1063.
- Laroche, M., Cintas, P. (2010). Bent spine syndrome (camptocormia): a retrospective study of 63 patients. *Joint Bone Spine* 77: 593–596.
- Laroche, M., Delisle, M.B., Aziza, R., Lagarrigue, J., Mazieres, B. (1995). Is camptocormia a primary muscular disease? *Spine* 20: 1011-1016.
- Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, DGN, AWMF). (2016, 04/2016). "Leitlinie der Entwicklungsstufe S3 zum idiopathischen Parkinsonsyndrom", Langversion.
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010l_S3_Parkinson_Syndrome_Idiopathisch_2016-06.pdf Stand 22.08.2018
- Lenoir, T., Guedj, N., Boulu, P., Guigui, P., Benoist, M. (2010). Camptocormia: the bent spine syndrome, an update. *Eur Spine J* 19: 1229–1237.
- Lepoutre, A.-C., Devos, D., Blanchard-Dauphin, A., Pardessus, V., Maurage, C.-A., Ferriby, D., Hurtevent, J.-F., Cotten, A., Destée, A., Defebvre, L. (2006). A specific clinical pattern of camptocormia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 77: 1229–1234.
- Liang S., Yu Y., Li H., Wang Y., Cheng Y., Yang H. (2020) The Study of Subthalamic Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease-Associated Camptocormia. *Med Sci Monit.*26:e919682.
- Lyons, M.K. (2011). Deep brain stimulation: current and future clinical applications. *Mayo Clin Proc* 86: 662–672.
- Margraf, N. G., Granert, O., Hampel, J., Wrede, A., Schulz-Schaeffer, W.J., Deuschl, G. (2016). Clinical Definition of Camptocormia in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract* 4: 349–357.
- Margraf, N.G., Wolke, R., Granert, O., Berardelli, A., Bloem, B.R., Djaldetti, R., Espay, A.J., Fasano, A., Furusawa, Y., Giladi, N., Hallett, M., Jankovic, J., Murata, M., Tinazzi, M., Volkmann, J., Berg, D., Deuschl, G. (2018). Consensus for the measurement of the camptocormia angle in the standing patient. *Parkinsonism Relat Disord* 52: 1–5.

- Margraf, N. G., Wrede, A., Deuschl, G., Schulz-Schaeffer, W.J. (2016). Pathophysiological Concepts and Treatment of Camptocormia. *J Parkinsons Dis* 6: 485–501.
- Margraf, N. G., Wrede, A., Rohr, A., Schulz-Schaeffer, W.J., Raethjen, J., Eymess, A., Volkmann, J., Mehdorn, M.H., Jansen, O., Deuschl, G. (2010). Camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: a focal myopathy of the paravertebral muscles. *Mov. Disord.* 25: 542–551.
- Marinelli, P., Colosimo, C., Ferrazza, A.M., Di Stasio, F., Fabbrini, G., Palange, P., Berardelli, A. (2013). Effect of camptocormia on lung volumes in Parkinson's disease. *Respir Physiol Neurobiol* 187: 164–166.
- Massa, E., Slater, C.B. (1989). Camptocormia and depression: a case report. *Mil Med* 154: 352–355.
- Melamed, E., Djaldetti, R. (2006). Camptocormia in Parkinson's disease. *J Neurol* 253 Suppl 7: VII14-16.
- Nieves, A.V., Miyasaki, J.M., Lang, A.E. (2001). Acute onset dystonic camptocormia caused by lenticular lesions. *Mov Disord* 16: 177–180.
- Oeda, T., Umemura, A., Tomita, S., Hayashi, R., Kohsaka, M., Sawada, H. (2013). Clinical factors associated with abnormal postures in Parkinson's disease. *PLoS ONE* 8: e73547.
- Oh, Y.-S., Kim, J.-S., Chung, S.-W., Kim, Y.-D., Lee, K.-S. (2011). Camptocormia: as the first sign of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 38: 370–372.
- Okada, Y., Kita, Y., Nakamura, J., Kataoka, H., Kiriya, T., Ueno, S., Hiyamizu, M., Morioka, S., Shomoto, K. (2015). Galvanic vestibular stimulation may improve anterior bending posture in Parkinson's disease. *Neuroreport* 26: 405–410.
- Ou R., Liu H., Hou Y., Song W., Cao B., Wei Q., Yuan X., Chen Y., Zhao B., Shang H. (2018). Predictors of camptocormia in patients with Parkinson's disease: A prospective study from southwest China. *Parkinsonism Relat Disord* 52:69-75.
- Pardessus, V., Compere, S., Tiffreau, V., Blanchard, A., Thevenon, A. (2005). Leather corset for the treatment of camptocormia: 31 cases. *Ann Readapt Med Phys* 48: 603–609.
- Parkinson, J., (1817). An essay on the shaking palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* (2002) 14: 223-222.
- Peek, A.C., Quinn, N., Casey, A.T.H., Etherington, G. (2009). Thoracolumbar spinal fixation for camptocormia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 80: 1275–1278.
- Postuma, R.B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C.W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A.E., Halliday, G., Goetz, C.G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B.R., Adler, C.H., Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 30: 1591–1601.
- Postuma, R.B., Poewe, W., Litvan, I., Lewis, S., Lang, A.E., Halliday, G., Goetz, C.G., Chan, P., Slow, E., Seppi, K., Schaffer, E., Rios-Romenets, S., Mi, T., Maetzler, C., Li, Y., Heim, B., Bledsoe, I.O., Berg, D. (2018). Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 33: 1601–1608.

- Proctor, F., Riklan, M., Cooper, I.S., Teuber, H.L. (1964). Judgment of visual and postural vertical by parkinsonian patients. *Neurology* 14: 287–293.
- Reichel, G., Kirchhöfer, U., Stenner, A. (2001). Camptocormia--segmental dystonia. Proposal of a new definition for an old disease. *Nervenarzt* 72: 281–285.
- Revicki, D., Hays, R.D., Cella, D., Sloan, J. (2008). Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 61: 102–109.
- Rosanoff-Saloff, M. (1916). Considérations générales sur la camptocormie. *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière* 28: 28–33.
- Rosen, J.C., Frymoyer, J.W. (1985). A review of camptocormia and an unusual case in the female. *Spine* 10: 325–327.
- Sachs, L., Hedderich, J. (2009). *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R*. 13. Auflage. Springer Verlag. Berlin.
- Sakai W., Nakane S., Urasaki E., Toyoda K., Sadakata E., Nagaishi A., Fukudome T., Yamakawa Y., Matsuo H. (2017). The Cross-Sectional Area of Paraspinal Muscles Predicts the Efficacy of Deep Drain Stimulation for Camptocormia. *J Parkinsons Dis* 7:247-253.
- Sandler, S.A. (1945). Camptocormia: a functional condition of the back in neurotic soldiers. *War medicine* 8: 36–45.
- Sandler, S.A. (1947). Camptocormia, or the functional bent back. *Psychosom Med* 9: 197–204.
- Schäbitz, W.-R., Glatz, K., Schuhan, C., Sommer, C., Berger, C., Schwaninger, M., Hartmann, M., Hilmar Goebel, H., Meinck, H.-M. (2003). Severe forward flexion of the trunk in Parkinson's disease: focal myopathy of the paraspinal muscles mimicking camptocormia. *Mov Disord* 18: 408–414.
- Schlenstedt C., Gavriiliuc O., Boße K., Wolke, R., Granert, O., Deuschl, G., Margraf, N. G. (2019). The Effect of Medication and Deep Brain Stimulation on Posture in Parkinson's Disease. *Front Neurol* 10:1254.
- Schroeteler, F. (2008). Physiotherapie für die Aufrichtung. *Physiopraxis* 6: 36–39.
- Schroeteler, F. (2008). Physiotherapeutische Interventionen bei Parkinson. *Nervenheilkunde* 27: 1083–1089.
- Schroeteler, F.E., Fietzek, U.M., Ziegler, K., Ceballos-Baumann, A.O. (2011). Upright posture in parkinsonian camptocormia using a high-frame walker with forearm support. *Mov Disord* 26: 1560–1561.
- Schulz-Schaeffer, W.J., Margraf, N.G., Munser, S., Wrede, A., Buhmann, C., Deuschl, G., Oehlwein, C. (2015). Effect of Neurostimulation on Camptocormia in Parkinson's Disease Depends on Symptom Duration. *Mov Disord* 30: 368-372.
- Scocco, D.H., Wagner, J.N., Racosta, J., Chade, A., Gershanik, O.S. (2014). Subjective visual vertical in Pisa syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 20: 878–883.

Seki, M., Takahashi, K., Koto, A., Mihara, B., Morita, Y., Isozumi, K., Ohta, K., Muramatsu, K., Gotoh, J., Yamaguchi, K., Tomita, Y., Sato, H., Nihei, Y., Iwasawa, S., Suzuki, N. (2011). Camptocormia in Japanese patients with Parkinson's disease: A multicenter study. *Mov Disord* 6: 2567-2571.

Sicard J.A. (1915). Sponylitis par "obusite" ou "vent d'obus. *Bull Mem Soc Med Hosp Paris* 39: 582–586.

Song, W., Guo, X., Chen, K., Huang, R., Zhao, B., Cao, B., Chen, Y., Shang, H.-F. (2014). Camptocormia in Chinese patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 337: 173–175.

Souques A., Rosanoff-Saloff M. (1915). Contractures ou pseudo-contractures hystero-traumatique. *Rev Neurol* 28: 430–431.

Souques A., Rosanoff-Saloff M. (1915). La camptocormie. Incurvation du tronc consécutive aux traumatismes du dos et des lombes. Considérations morphologiques. *Rev Neurol* 1914-1915: 937–939.

Southard E.E. (1919). *Shell-Shock and Other Neuropsychiatric Problems Presented in 589 Case Histories from the War Literature 1914-1918*. W. M. Leonard, Boston (MA).

Spuler, S., Krug, H., Klein, C., Medialdea, I.C., Jakob, W., Ebersbach, G., Gruber, D., Hoffmann, K.-T., Trottenberg, T., Kupsch, A. (2010). Myopathy causing camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: a multidisciplinary approach. *Mov Disord* 25: 552–559.

Srivanitchapoom, P., Hallett, M. (2016). Camptocormia in Parkinson's disease: definition, epidemiology, pathogenesis and treatment modalities. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 87: 75-85.

The Movement Disorder Society (MDS) 2020 , MDS-UPDRS. https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/MDS-UPDRS-Rating-Scales/MDS_UPDRS_German_Official_Working_Document_FINAL.pdf Stand 20.04.2020.

Tinazzi M., Gandolfi M., Ceravolo R., Capecci M., Andrenelli E., Ceravolo M. G., Bonanni L., Onofri M., Vitale M., Catalan M., Polverino P., Bertolotti C., Mazzucchi S., Giannoni S., Smania N., Tamburin S., Vacca L., Stocchi F., Radicati F. G., Artusi C.A., Zibetti M., Lopiano L., Fasano A., Geroin C. Postural Abnormalities in Parkinson's Disease: An Epidemiological and Clinical Multicenter Study. *Mov Disord Clin Pract.* (2019) 6:576-585.

Tiple, D., Fabbrini, G., Colosimo, C., Ottaviani, D., Camerota, F., Defazio, G., Berardelli, A. (2009). Camptocormia in Parkinson disease: an epidemiological and clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 80: 145–148.

Tomlinson, C.L., Patel, S., Meek, C., Herd, C.P., Clarke, C.E., Stowe, R., Shah, L., Sackley, C.M., Deane, K.H.O., Wheatley, K., Ives, N. (2013). Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 9: CD002817.

Tramonti, C., Di Martino, S., Unti, E., Frosini, D., Bonuccelli, U., Rossi, B., Ceravolo, R., Chisari, C. (2017). Gait dynamics in Pisa syndrome and Camptocormia: The role of stride length and hip kinematics. *Gait Posture* 57: 130–135.

Upadhyaya, C.D., Starr, P.A., Mummaneni, P.V. (2010). Spinal deformity and Parkinson disease: a treatment algorithm. *Neurosurg Focus* 28: E5.

- Vitale, C., Marcelli, V., Furia, T., Santangelo, G., Cozzolino, A., Longo, K., Allocca, R., Amboni, M., Marciano, E., Barone, P. (2011). Vestibular impairment and adaptive postural imbalance in parkinsonian patients with lateral trunk flexion. *Mov Disord* 26: 1458–1463.
- Volkman, J., Albanese, A., Antonini, A., Chaudhuri, K.R., Clarke, C.E., de Bie, R.M.A., Deuschl, G., Eggert, K., Houeto, J.-L., Kulisevsky, J., Nyholm, D., Odin, P., Østergaard, K., Poewe, W., Pollak, P., Rabey, J.M., Rascol, O., Ruzicka, E., Samuel, M., Speelman, H., Sydow, O., Valldeoriola, F., van der Linden, C., Oertel, W. (2013). Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol* 260: 2701–2714.
- von Coelln, R., Raible, A., Gasser, T., Asmus, F. (2008). Ultrasound-guided injection of the iliopsoas muscle with botulinum toxin in camptocormia. *Mov Disord* 23: 889–892.
- Wadia, P.M., Tan, G., Munhoz, R.P., Fox, S.H., Lewis, S.J., Lang, A.E. (2011). Surgical correction of kyphosis in patients with camptocormia due to Parkinson's disease: a retrospective evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 82: 364–368.
- Wrede, A., Margraf, N.G., Goebel, H.H., Deuschl, G., Schulz-Schaeffer, W.J. (2012). Myofibrillar disorganization characterizes myopathy of camptocormia in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 123: 419–432.
- Wright Willis, A., Evanoff, B.A., Lian, M., Criswell, S.R., Racette, B.A. (2010). Geographic and ethnic variation in Parkinson disease: a population-based study of US Medicare beneficiaries. *Neuroepidemiology* 34: 143–151.
- Wunderlich, S., Csoti, I., Reiners, K., Günthner-Lengsfeld, T., Schneider, C., Becker, G., Naumann, M. (2002). Camptocormia in Parkinson's disease mimicked by focal myositis of the paraspinal muscles. *Mov Disord* 17: 598–600.
- Yamada, K., Goto, S., Hamasaki, T., Kuratsu, J.-I. (2008). Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on levodopa-unresponsive axial symptoms in Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 150: 15–22; discussion 22.
- Yamada, K., Goto, S., Matsuzaki, K., Tamura, T., Murase, N., Shimazu, H., Nagahiro, S., Kuratsu, J., Kaji, R. (2006). Alleviation of camptocormia by bilateral subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 12: 372–375.
- Yamane, K., Kimura, F., Unoda, K., Hosokawa, T., Hirose, T., Tani, H., Doi, Y., Ishida, S., Nakajima, H., Hanafusa, T. (2013). Postural abnormality as a risk marker for leg deep venous thrombosis in Parkinson's disease. *PLoS ONE* 8: e66984.
- Ye, B.K., Kim, H.-S., Kim, Y.W. (2015). Correction of camptocormia using a cruciform anterior spinal hyperextension brace and back extensor strengthening exercise in a patient with Parkinson disease. *Ann Rehabil Med* 39: 128–132.
- Yoritaka, A., Shimo, Y., Takanashi, M., Fukae, J., Hatano, T., Nakahara, T., Miyamoto, N., Urabe, T., Mori, H., Hattori, N. (2013). Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: prevalence and risks. *Parkinsonism Relat Disord* 19: 725–731.

9. Anhang

Datenblatt

Datenblatt Klinemetrik der Haltungsstörung bei Parkinsonsyndromen

v2

ID Name Erhebungs- datum	Diagnose IPS, MSA, PSP vaskulär Mischbilder H&Y Stärker betroffene Seite			ED Dauer Parkinson [Jahre] Dauer Kamptokormie [Jahre]		Körpergröße im Liegen im Stehen>1min [cm] Rater 1	Körpergröße im Liegen im Stehen>1min [cm] Rater 2	Phänomenologie A1: Anterocollis = Flexion untere <u>und</u> obere HWS A2: anterior shift = Flexion untere und <u>Extension</u> obere HWS B: Thorakal-Kyphose C: Lumbalflexion/ Hüftbeugung D: Lateralflexion der WS • 0 = Normal • 1 = Leichtgradig (korrigierbar) • 2 = Mässig (nicht korrigierbar) • 3 = Schwer					Operationen der WS Höhe Jahr	Margraf-Skala • Item 1-3: Winkel, Auslöser, Dauer • Item 4: Schmerz • Item 5: ADL
	re	li	symm	Liegen	Liegen	A1	A2	B	C	D	Höhe	Jahr	Item 1-3:	
				Stehen ohne HFW	Stehen ohne HFW								Item 4:	
				Stehen mit HFW	Stehen mit HFW					R / L			Item 5:	

Timed-Up-and-Go [sek]						
Timed-Walking-Test 10 m [sek; Schritte]						
360° Drehung [Schritte]						
Einbeinstand/ Tandemstand/ Liniengang 3 m [j/n]	Rechts	Links	Tandemstand	Liniengang 3m		
Zugtest / UPDRS III, Q 30	0 normal	1 recovers, > 3 steps	2 would fall	3 unstable stance	4 unable to stand	
Gangspur / Fersenabstand [cm]						
Seitabweichung [Richtung]	Keine		Nach rechts	Nach links		
Ampendel [Seite; Verminderung]	Rechts	Links	Beidseitig	Normal	Vermindert	Aufgehoben
Pulsionstendenz	Keine		Propulsion		Retropulsion	
Hilfsmittel beim Gehen						

Abbildung 13: Datenerfassungsblatt

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeichnung einer Parkinson-Patientin mit CC (Charcot 1892, ©BUPMC-Bibliothèque Charcot, Hôpital de la Salpêtrière)	4
Abbildung 2: Typische Haltung von drei CC-Patienten (Rosanoff-Saloff 1916, ©BUPMC-Bibliothèque Charcot, Hôpital de la Salpêtrière)	6
Abbildung 3: Publikationen pro Jahr für den Suchbegriff "camptocormia" bei Pubmed für die Jahre 1980 bis 2018	8
Abbildung 4: Ausprägung der CC im Stehen, Sitzen und Liegen (Doherty et al. 2011, ©Elsevier)	10
Abbildung 5: Mögliche Ursachen einer CC bei IPS, bearbeitete Zeichnung einer IPS-Patientin mit CC (Charcot 1892, ©BUPMC-Bibliothèque Charcot, Hôpital de la Salpêtrière)	18
Abbildung 6: Messung des prozentualen Körpergrößenverlusts (BHL)	34
Abbildung 7: Geschlechterverteilung in absoluten Zahlen; Gesamtkohorte (außen) und SG H&Y II (innen)	41
Abbildung 8: CC-Latenz je nach H&Y-Stadium	43
Abbildung 9: Boxplot BHL je nach H&Y-Stadium	45
Abbildung 10: Punktdiagramm BHL gegen Margraf-Summenscore M1-5	48
Abbildung 11: Punktdiagramm BHL gegen Margraf-Summenscore M1,2,3,5	50
Abbildung 12: Anonymisierte CC-Patientin des Studienkollektivs mit ausgeprägter, nicht korrigierbarer Lumbarflexion (Rating 3 = schwer, nicht korrigierbar) und „totalem CC-Winkel“ nach der CamptoApp© der Universität Kiel (CC-Patientin: ©Frauke Schroeteler, MSW, 2012)	55
Abbildung 13: Datenerfassungsblatt	78

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht publizierter CC-Prävalenzen (TL = thorakolumbal)	9
Tabelle 2: Diagnosekriterien des IPS nach Gibb und Lees 1988.....	13
Tabelle 3: Mögliche Ursachen einer CC (Srivanitchapoom und Hallett 2016, ©BMJ Publishing Group Ltd.)	17
Tabelle 4: Übersicht von DBS-Studien bei CC-Patienten mit IPS.....	26
Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien.....	30
Tabelle 6: CC-Score nach Margraf et al. 2010	32
Tabelle 7: Klinisches Rating der Haltungsbeurteilung.....	33
Tabelle 8: Liste der erhobenen Items.....	35
Tabelle 9: IPS-Erkrankungsalter und -dauer; Gesamtkollektiv und SG Geschlecht.....	40
Tabelle 10: Alter bei IPS- und CC-Diagnosestellung, IPS- und CC-Dauer, Latenz	41
Tabelle 11: BHL; Gesamtkohorte und SG Geschlecht	42
Tabelle 12: CC-Dauer und Latenz, Gesamtkollektiv und SG H&Y.....	43
Tabelle 13: Rangkorrelationen nach Spearman der verschiedenen Abschnitte des Achsenskeletts.....	44
Tabelle 14: Klinisches Rating nach Ausprägung des Gesamtkollektivs (Rating: 0 = altersentsprechend; 1 = moderat, selbstständig korrigierbar; 2 = moderat, mit Hilfe korrigierbar; 3 = schwer, nicht korrigierbar)	46
Tabelle 15: Korrelationskoeffizienten des klinischen Ratings nach Ebene und Schweregrad mit dem BHL (Rating: 0 = altersentsprechend; 1 = moderat, selbstständig korrigierbar; 2 = moderat, mit Hilfe korrigierbar; 3 = schwer, nicht korrigierbar)	47
Tabelle 16: Klinisches Rating der Haltungsbeurteilung.....	57
Tabelle 17: Vor- und Nachteile von BHL und Winkelmessungen zur CC-Erfassung.....	58