

Aus der Klinik für Neurologie

(Direktorin: Prof. Dr. med. D. Berg)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Kamptokormie beim  
idiopathischen Parkinsonsyndrom

–

Ineffizienz der Rumpfextension und  
unzureichende Kraftregulation der  
paravertebralen Muskulatur

**Inauguraldissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät**

**der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel**

**Vorgelegt von**

**Robin Wolke**

**aus Paderborn**

**Kiel 2021**

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Nils Gerd Margraf, Klinik für Neurologie
2. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Ann-Kristin Helmers, Klinik für Neurochirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 23.06.2023

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 05.05.23

gez.: Priv.-Doz. Dr. Nils Gerd Margraf

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Hinweis zur Veröffentlichung – Ausschluss des Eigenplagiats</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>2</b>
1.1 Das idiopathische Parkinsonsyndrom .....	2
1.2 Kamptokormie als Symptom bei iPD.....	3
1.3 Ziele der Studie .....	8
<b>2. Methoden</b> .....	<b>10</b>
2.1 Rekrutierung von Patienten und Kontrollgruppen .....	10
2.2 Messung der Rückenkraft .....	11
2.3 Messung der Muskelaktivität.....	12
2.4 MVC - maximum voluntary contraction.....	14
2.5 Feedbacksystem.....	15
2.6 Versuchsablauf und Datenaufzeichnung .....	15
2.6.1 Vorbereitungen.....	15
2.6.2 Erhebung der MVC-Werte der Rumpfextension und -flexion.....	15
2.6.3 Neuromuskuläre Effizienz bei Steigerung auf 50 % MVC.....	17
2.6.4 Halteversuch bei 25 % MVC über 90 Sekunden .....	17
2.6.5 Halteversuch bei 50 % MVC über 60 Sekunden .....	18
2.7 Statistische Auswertung .....	18
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>19</b>
3.1 Klinische Daten .....	19
3.2 Maximale Rumpfextension und -flexion .....	21
3.3 Variabilitätskoeffizienten bei konstanten 25 % MVC.....	24
3.4 Neuromuskuläre Effizienz .....	26
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>28</b>
4.1 Ineffizienz der Rumpfextension .....	29
4.1.1 Myopathische Veränderung der Rumpfextensoren .....	29
4.1.2 Kokontraktion der Rumpfflexoren .....	32
4.1.3 Unzureichende zentrale motorische Aktivierung .....	34
4.2 Defizite der sensomotorischen Integration und Regulation.....	35
4.3 Bedeutung der Ergebnisse .....	37

4.4 Limitationen.....	39
4.4.1 Visuelles Feedback.....	39
4.4.2 Fehlendes sEMG der Flexoren .....	39
4.4.3 Kleine Gruppengrößen.....	40
4.4.4 Abhängigkeit der Kraft von Tagesform und Motivation .....	40
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>41</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>43</b>

## **Hinweis zur Veröffentlichung – Ausschluss des Eigenplagiats**

Ein großer Teil der Inhalte dieser Monografie wurde veröffentlicht in:

**Wolke, R.;** Kuhtz-Buschbeck, J. P.; Deuschl, G.; Margraf, N. G. (2020): Insufficiency of trunk extension and impaired control of muscle force in Parkinson's disease with camptocormia. In: *Clinical Neurophysiology* 131 (11), S. 2621–2629. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.07.019.

Teilergebnisse der Arbeit wurden außerdem auf folgenden internationalen Kongressen vorgestellt:

2019 – Vortrag auf dem 5. Kongress der European Academy of Neurology (EAN) in Oslo, Norwegen

2018 – Posterpräsentation auf dem Kongress der International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) in Hong Kong, China

# 1. Einleitung

## 1.1 Das idiopathische Parkinsonsyndrom

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (iPD) ist eine Erkrankung, deren Symptome vor allem auf die Degeneration von dopaminergen Neuronen in der Pars compacta der Substantia nigra (SN) zurückzuführen sind. Als Kardinalsymptome der fortgeschrittenen Erkrankung imponieren hauptsächlich Bradykinesie, Rigor, Tremor und posturale Instabilität als Folge einer Affektion des extrapyramidalen-motorischen Systems (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Günther Deuschl, Wolfgang Oertel, Heinz Reichmann, 2016). Als Begleitsymptome treten häufig sensorische, vegetative, psychische und kognitive Einschränkungen auf. Histopathologisch lässt sich post mortem eine übermäßige Akkumulation von Alpha-Synuclein in Neuronen nachweisen, ob dies aber ursächlich für die Neurodegeneration oder eine Folge unterliegender pathologischer Prozesse ist, ist nicht bekannt (Kandel et al., 2013).

Die bei der Parkinson-Erkrankung degenerierte SN ist ein Teil der Basalganglienschleife (BGS) und projiziert mit ihren dopaminergen Neuronen zum Putamen. Der Dopaminmangel im Striatum führt sekundär zur Herabsetzung der Aktivierung des motorischen Cortex. Dies ist die Folge einer vermehrten Aktivierung des Globus pallidus internus (GPi) durch den Nucleus subthalamicus (STN), dessen Hemmung durch den Mangel an Dopamin vermindert ist. Der GPi hemmt verstärkt die Projektion des Thalamus zum Cortex (Kandel et al., 2013). An diesem klassischen pathophysiologischen Modell richtet sich auch die Therapie des iPD in Form von Dopaminsubstitution mit L-Dopa, Dopaminrezeptor-Agonisten in Kombination mit anderen Wirkstoffen und die tiefe Hirnstimulation aus (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Günther Deuschl, Wolfgang Oertel, Heinz Reichmann, 2016). Wenngleich die medikamentösen Therapieoptionen beinahe exklusiv auf dopaminerge Zielstrukturen ausgerichtet sind, lässt die Bandbreite non-motorischer Symptome eine signifikante Beteiligung nicht primär dopaminergener Neuronen-Netzwerke erahnen (Schapira et al., 2017).

## 1.2 Kamptokormie als Symptom bei iPD

Kamptokormie (griechisch: kamptein = beugen, kormos = Rumpf) bezeichnet eine unwillkürliche, nicht fixierte Flexion des Rumpfes, welche häufig mit Rückenschmerzen einhergeht (vgl. Abb. 1). Dies bedeutet, dass im - Gegensatz zu orthopädisch bedingten Deformitäten der Wirbelsäule - die Flexion im Liegen sistiert (Margraf et al., 2016).

Eine Kamptokormie kann im Verlauf verschiedener neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen auftreten, allerdings könnten bis zu einem Fünftel aller Fälle von Kamptokormien insgesamt mit dem Vorliegen eines Parkinsonsyndroms assoziiert sein (Ali et al., 2018; Margraf et al., 2016). Die Prävalenz der Kamptokormie beim idiopathischen Parkinsonsyndrom (iPD) wird auf 5 – 19 % geschätzt (Margraf et al., 2016). Im Falle atypischer Parkinsonsyndrome wie der progressiven supranukleären Paralyse (PSP) könnte die Prävalenz sich in ähnlichen Dimensionen bewegen und bei der Multisystematropie (MSA) noch deutlich höher liegen (Azher & Jankovic, 2005; Zhang et al., 2021). Mit der Kamptokormie verwandte axial-posturale Störungen sind das Dropped-Head-Syndrom und das Pisa-Syndrom. Während sich das Dropped-Head-Syndrom klinisch durch eine pathologische Flexion des Kopfes auszeichnet, ist das Pisa-Syndrom durch eine laterale Abweichung des Rumpfes von der spinalen Achse charakterisiert (Kashihara et al., 2006; Tinazzi et al., 2015). Misch- und Zwischenformen der Kamptokormie, des Pisa-Syndroms und des Dropped-Head-Syndroms sind möglich. Tinazzi et al. berichteten in einer Kohorte von 174 iPD Patienten mit posturalen-axialen Störungen, dass 18 Patienten (10,3 %) eine Kamptokormie in Kombination mit einem Pisa-Syndrom oder Dropped-Head-Syndrom zeigten (Tinazzi et al., 2015).

Während der Durchführung der hier behandelten Studie wurde ein Konsens über die Erhebung des Beugungswinkels der Kamptokormie durch eine Gruppe internationaler Bewegungsstörungsspezialisten, welcher auch der Autor dieser Arbeit angehörte, erreicht (Margraf et al. 2018). Demnach ist ab einem Beugungswinkel von mindestens

30 Grad bei einem Scheitelpunkt der Flexion im Bereich der Lumbalwirbelsäule (vgl. Abb. 1) das Kriterium einer Kamptokormie erfüllt („Total Camptocormia“). Es existierten Daten, die diesen Schwellenwert empirisch sinnvoll erscheinen lassen (Margraf et al., 2010). Die aktuelle Messempfehlung berücksichtigt auch die relative Stellung der Beine zum Körper der Patienten, sodass eine eventuelle Flexion der Kniegelenke, um eine Verlagerung des Körperschwerpunktes zu kompensieren, ausreichend berücksichtigt werden kann (Margraf et al., 2018). In Fällen mit einem höher gelegenen Scheitelpunkt („Upper Camptocormia“) weicht die verwendete Messmethode ab und ein Winkel von 45 Grad wird als Diagnosekriterium angelegt (Margraf et al., 2018). Für eine Unterscheidung in „Total“- und „Upper Camptocormia“ existiert derzeit noch keine wissenschaftliche Evidenz. Die Entwicklung der übermäßigen Flexion bei iPD wird in den meisten Fällen als langsam progredient beschrieben. Akute Progressionen der Kamptokormie bei iPD sind möglich, treten jedoch eher bei myasthener Genese oder im Zusammenhang mit Myositiden auf (Margraf et al., 2016). Zur Abgrenzung dieser potenziell reversiblen Ätiologien der Kamptokormie, auch bei Patienten mit vorbekanntem iPD, sollte neben einer sorgfältigen klinisch-neurologischen Untersuchung zusätzlich eine MRT-Bildgebung der paravertebralen Muskulatur erfolgen. Dies dient einerseits dazu, inflammatorische Prozesse zu erkennen und andererseits mögliche chronische Veränderungen der Muskulatur zu dokumentieren (Margraf et al., 2016).

Die Therapie der Kamptokormie bei iPD ist aktuell noch nicht ausreichend evidenzbasiert.

Grundsätzlich sollten mögliche konkurrierende Ursachen einer bei iPD aufgetretenen Kamptokormie diagnostiziert und zielgerichtet behandelt werden. Eine beispielsweise ursächliche Myositis sollte demnach - ungeachtet des iPD - antiinflammatorisch behandelt werden. Sind differentialdiagnostische Ursachen ausgeschlossen, stellt sich bei der Optimierung der medikamentösen Therapie des iPD die Herausforderung, dass vor allem Dopaminagonisten, wie Ropinirol, neben anderen Neuropharmaka als



Auslöser einer Kamptokormie in Betracht kommen (Margraf et al., 2016). Schlendstedt et al. konnten in einer retrospektiven Analyse von iPD Patienten nach tiefer Hirnstimulation (DBS) im STN einen signifikanten positiven Effekt von dopaminergem Medikation und DBS auf den Beugungswinkel nachweisen (Schlendstedt et al., 2019). In einer kleinen Kohorte von 11 iPD Patienten konnte ebenfalls ein positiver Effekt bei Stimulation des GPi gezeigt werden (Lai et al., 2021). Große doppel-blinde, prospektive Studien mit ausreichend langen Nachbeobachtungszeiten zu diesem Thema stehen derzeit allerdings noch aus (Chieng et al., 2015). Die Therapie wird zusätzlich durch individuelle Versorgungskonzepte mit Orthosen, physiotherapeutischer Betreuung und adäquater Schmerztherapie ergänzt. Als Ultima Ratio steht eine Versteifung der Wirbelsäule zur Verfügung, welche aber aufgrund der Parkinsonerkrankung, des Alters und Gebrechlichkeit der Patienten zu Komplikationen führen kann (Chan et al., 2018). Margraf et al. konnten in MRT-Aufnahmen der paravertebralen Muskulatur von Patienten mit iPD und Kamptokormie bei 84 % intramuskuläre Ödeme, bei 42 % überwiegend unilaterale Schwellungen der paravertebralen Muskulatur und einen signifikant erhöhten Anteil an Fettgewebe innerhalb der paravertebralen Muskulatur im Vergleich zu iPD Patienten ohne Kamptokormie zeigen (Margraf et al., 2015). Diese Beobachtungen sind kohärent mit den Ergebnissen von Gillardin et al. und einer Fallserie von Wanschitz et al., welche zusätzlich zu vergleichbaren Befunden in der MRT über myopathische Muster und Spontanaktivität der paravertebralen Muskulatur in der Elektromyografie (EMG) von Patienten mit Parkinson und Kamptokormie berichteten (Gillardin et al., 2014; Wanschitz et al., 2011). Es gibt auch die Überlegung, dass aufgrund des MRT-Befundes der paravertebralen Muskulatur zwischen einer akuten Phase (Ödeme und Schwellung) und einer chronischen Phase (Ersatz der Muskulatur durch Fettgewebe) der Kamptokormie bei iPD differenziert werden könnte (Margraf et al., 2016). Wrede et al. fanden in Biopsien der paravertebralen Muskulatur eine Veränderung des Verhältnisses von Typ I und Typ

II Muskelfasern zugunsten der Typ I Fasern sowie unspezifische myopathische Muster (Wrede et al., 2012). Diese können als Folge degenerativer Umbauprozesse interpretiert werden, jedoch ähnelten sie laut Schulz-Schaeffer auch den Veränderungen eines Muskels in Folge einer Tendotomie (Schulz-Schaeffer, 2016). Nach einer Tendotomie fehlt die aus den Golgi-Sehnenorganen stammende propriozeptive Afferenz, was die Hypothese einer Dysregulation der Propriozeption der Rückenmuskeln bei der Kamptokormie im Rahme des iPD aufwirft (Schulz-Schaeffer, 2016). Margraf et al. beschrieben eine signifikant erhöhte paravertebrale Muskelaktivität in der Oberflächen-Elektromyografie bei iPD Patienten mit Kamptokormie im Vergleich zu altersgleichen gesunden Probanden, welche die Rumpfbeugung der Kamptokormiepatienten imitierten. Diese Beobachtung wurde als eine herabgesetzte funktionelle Effizienz der paravertebralen Muskulatur und Folge der zuvor beschriebenen Pathologien auf Ebene der Bildgebung und Histologie interpretiert (Margraf et al., 2017).

Eine zusätzliche Hypothese vermutet eine Hyperaktivität der ventralen Rumpfmuskeln, im Sinne einer fixierten Dystonie, als mögliche Ursache der Kamptokormie (Azher & Jankovic, 2005). Dystonie ist ein Oberbegriff für hyperkinetische Bewegungsstörungen mit exzessiven, unwillkürlichen Kontraktionen der Muskulatur, welche unter anderem zu Fehlstellungen des Rumpfes führen können. Ein typisches, jedoch nicht essentielles Merkmal von Dystonien stellt die „Geste-antagoniste“ dar. Dies bezeichnet sensible Reize (z. B. eine Berührung der nicht-dystonen Halsseite beim Torticollis spasmodicus) oder Bewegungen, welche die Symptomatik einer Dystonie kurzfristig lindern können (Kandel et al., 2013). Im Rahmen der Parkinsonerkrankung wurden Dystonien der Extremitäten beschrieben (Jankovic & Tintner, 2001). Furusawa et al. berichteten über Kamptokormiepatienten mit iPD, deren Flexionswinkel nach der Injektion von Lidocain in die Rumpfflexoren signifikant verbessert worden seien und schlussfolgerten daraus, dass eine Dystonie dieser Muskeln ursächlich für die Fehllhaltung sei (Furusawa et al., 2013). Andere

Autoren konnten bei vergleichbaren Therapieversuchen mit Botulinumtoxin hingegen keine überzeugende klinische Verbesserung der Kamptokormie feststellen (Fietzek et al., 2009; von Coelln et al., 2008). Bei Kamptokormiepatienten beobachtete Strategien, um den Rumpf kurzzeitig aufzurichten, wie das „Hochklettern“ mit den Händen an der Wand oder dem Abstützen mit den Armen an den eigenen Hüften, wurden als eine mögliche Geste-antagoniste interpretiert und sind damit für manche Autoren ein weiterer Hinweis auf eine dystone Genese (Azher & Jankovic, 2005) Elektromyografische Untersuchungen von Magrinelli et al. zeichnen eine erhöhte Aktivität im EMG des M. obliquus externus bei Kamptokormie auf, welche sie als dyston generiert interpretierten. Gleichzeitig berichteten sie aber auch über Ko-Aktivierungen der Extensoren und wiesen auf mögliche myopathische Muster im EMG der paraspinalen Muskeln hin, was die zuvor beschriebenen Veränderungen in der Elektrophysiologie und Bildgebung bestätigte (Magrinelli et al., 2020). Eine kausale Rangfolge von myopathischen Veränderungen und dystoner Aktivität der Rumpfflexoren bei der Genese der Kamptokormie lässt sich aus den vorhandenen experimentellen Daten aktuell nicht ableiten. Ähnlich spekulativ ist derzeit die Rolle pathologischer Veränderungen im ZNS bei der Entstehung der Kamptokormie bei iPD Patienten. Es ist möglich, sowohl die Efferenzen als auch die Afferenzen und deren zentralnervöse Integration in ein mögliches pathophysiologisches Konzept einzuordnen.

Yanagawa et al. stellten heraus, dass iPD Patienten bei einer willkürlichen Fußsenkung weniger absolute Kraft ausüben konnten als durch eine Kontraktion der Fußsenker infolge einer peripheren Stimulation des Nervus peroneus (Yanagawa et al., 1990). Diese insuffiziente motorische Efferenz bei iPD könnte somit das Rekrutieren der maximalen muskulären Reserve verhindern und zur Schwäche der Extremitätenmuskulatur bei iPD beitragen. Wird dieses Erkenntnis auf die axiale Muskulatur übertragen, könnte eine theoretisch verminderte, willkürliche zentrale motorische Aktivierung zu geringerer muskulärer Aktivierung der paravertebralen

Extensoren, Schwäche der Rumpfextension und letztlich zum Phänotyp einer Kamptokormie führen. Bezugnehmend auf die aus den histologischen Veränderungen der paravertebralen Muskulatur deduzierten möglichen Schädigung der propriozeptiven Afferenzen, ist zudem eine Affektion der sensorisch-motorischen Integration im zentralen Nervensystem als weitere Komponente bei der Entstehung der Kamptokormie zu diskutieren (Schulz-Schaeffer, 2016). Es konnten ferner bei iPD Patienten ohne Kamptokormie signifikante Defizite in der Kinästhesie und Propriozeption der axialen Muskulatur festgestellt werden, indem die Wahrnehmungsschwelle passiver Rumpfbewegungen untersucht wurde (Vaugoyeau et al., 2011; Wright et al., 2010). Es ist denkbar, dass ein besonders ausgeprägtes propriozeptives Defizit bei iPD mit Kamptokormie deren Entstehung begünstigt. Während die prinzipielle Wirksamkeit von dopaminerger Therapie und tiefer Hirnstimulation eine Beteiligung dopaminerger und kortikobasaler Netzwerke impliziert, ist auch eine Wirkung, insbesondere der tiefen Hirnstimulation, auf non-dopaminerge Netzwerke bekannt (O’Gorman Tuura et al., 2018; Schapira et al., 2017). Als mögliches, direkt an der Pathophysiologie beteiligtes medulläres Kerngebiet, kommt der Nucleus pedunculopontinus (PPN) in Betracht. Eine Affektion dieses Kerngebietes ist direkt mit einer Verschlechterung der Balance, des Gangbildes und der Körperhaltung assoziiert (Karachi & Francois, 2018; Sébille et al., 2019).

### **1.3 Ziele der Studie**

Zahlreiche Studien berichteten über eine Schwäche der Extremitätenmuskulatur im Rahmen von iPD (Cano-de-la-Cuerda et al., 2010; Falvo et al., 2008; Koller & Kase, 1986; Nogaki et al., 1995, 1995, 2001). Die axiale Muskulatur wurde seltener untersucht. Bridgewater und Sharpe sowie Nallegowda konnten Kraftdefizite der Rumpfmuskeln bei iPD Patienten ohne Kamptokormie im Vergleich zu gesunden Probanden nachweisen (Bridgewater & Sharpe, 1998; Nallegowda et al., 2004). Bridgewater et al. berichten außerdem über eine - im Vergleich zu den Flexoren - stärker ausgeprägte Schwäche der Extensoren (Bridgewater & Sharpe, 1998).

Die zuvor beobachteten muskulären Veränderungen und elektrophysiologischen Abweichungen bei iPD Patienten mit Kamptokormie könnten eine Kraftminderung der Rückenstreckung verursachen (Margraf et al., 2015; Schulz-Schaeffer, 2016; Wrede et al., 2012). Das Ziel dieser Studie war es, eine solche Einschränkung im Vergleich mit iPD Patienten ohne Kamptokormie und gesunden Probanden zu objektivieren. Es sollte die absolute Kraft der Rumpfbeugung und -streckung gemessen werden und die Kraft der Probanden in Relation zur Aktivität der Oberflächen-Elektromyographie gesetzt werden, um eine Aussage über die Effizienz des Rekrutierungsverhaltens der paravertebralen Muskulatur treffen zu können. Ferner sollte sich der These der möglicherweise beeinträchtigten Propriozeption angenähert werden, indem die relative Fluktuation der Haltekraft bei submaximalen Anstrengungen untersucht wurde.

Studien zur Rumpfkraft bei Kamptokormie im Rahmen von iPD waren unserer Kenntnis nach zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des zur dieser Dissertation gehörigen Papers nicht publiziert (Wolke et al., 2020). Es handelt sich somit um die erste wissenschaftliche Arbeit, die sich der Untersuchung der Effektivität der paravertebralen Muskulatur bei iPD mit Kamptokormie gewidmet hat. Folgende Hypothesen sollten experimentell überprüft werden: Die Rückenmuskulatur von Patienten mit iPD und Kamptokormie (PD + CC) ist geschwächt im Vergleich zu iPD Patienten ohne Kamptokormie (PD) und gesunden Kontrollen (HC). Die Rückenmuskulatur von PD + CC arbeitet ineffizienter als von PD und HC. Die Rückenmuskulatur von Patienten mit PD + CC ist schneller ermüdbar als von PD und HC. Die sensomotorische Regulation der Rumpfmuskulatur von PD + CC ist unzureichend im Vergleich mit PD und HC.

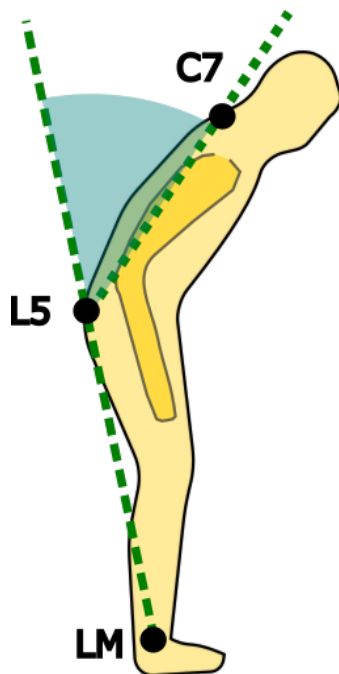
## 2. Methoden

### 2.1 Rekrutierung von Patienten und Kontrollgruppen

Für diese Studie wurden 20 Patienten mit CC + PD in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel (UKSH) rekrutiert. Die Diagnose der idiopathischen Parkinsonerkrankung entsprach den Kriterien der Movement Disorder Society (MDS) (Postuma et al., 2015). Das Vorliegen einer Kamptokormie wurde ab einem Beugungswinkel des Oberkörpers nach vorn von mindestens 30 Grad definiert. Gemessen wurde der Winkel anhand von Fotos, welche die Patienten im seitlichen Profil zeigten. Nach Aufnahme der Fotos wurden die Gesichter der Patienten anonymisiert. Es wurde die „Total-Camptocormia-Angle“ Methode der Winkelbestimmung angewandt. Der Beugungswinkel wurde an dem Schnittpunkt der Geraden durch den lateralen Malleolus und den Processus spinosus des Wirbelkörpers L5 sowie des Processus spinosus des Wirbelkörpers L5 und des Wirbelkörpers C7 gemessen (vgl. Abb. 1) (Margraf et al., 2018). Als definitive Ausschlusskriterien galten Hinweise auf ein atypisches Parkinsonsyndrom, eine Therapie mittels tiefer Hirnstimulation (bei der PD + CC und PD Gruppe), vorbestehende Paresen, andere neurodegenerative Erkrankungen, neuroinflammatorische Erkrankungen, vorbekannte strukturelle Hirnläsionen, Versteifungen der Wirbelsäule, schwere Lumbalgien, Demenzen und andere kognitive Einschränkungen sowie internistische Erkrankungen mit daraus resultierender Allgemeinzustandsverschlechterung und Gebrechlichkeit. Des Weiteren wurden zwei Kontrollgruppen mit jeweils 20 Patienten rekrutiert. Eine Gruppe mit idiopathischer Parkinsonerkrankung ohne Kamptokormie (PD) und eine neurologisch- und rückerkrankungsfreie Gruppe (HC). Um nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Gruppen zu gewährleisten, wurden folgende Parameter erhoben: Alter, Geschlecht, BMI, Dauer der Parkinsonerkrankung sowie die täglich eingenommene L-Dopa-Äquivalenz Dosis und der Wert der Unified Parkinson's Rating Scale Teil III (UPDRS III). Alle

Parkinsonpatienten mit und ohne Kamptokormie wurden im ON-State, also unter ihrer gewohnten dopaminergen Medikation, untersucht.

Alle Teilnehmer wurden in mündlicher und schriftlicher Form über den Ablauf der Studie und deren Ziele informiert und dies wurde per Unterschrift dokumentiert. Die Ethikkommission wurde über die Vorhaben und etwaigen Risiken dieser Studie informiert und hat deren Durchführung genehmigt (Aktenzeichen: D 521/15). Die Studie entspricht somit den ethischen Anforderungen nach der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki/Tokio (1964/1975).



**Abbildung 1 Winkelbestimmung mittels „total camptocormia angle (TCC-angle)“.**

*Diese Abbildung zeigt eine schematische Darstellung der Bestimmung des Flexionswinkels. C7 und L5 markieren den processus spinosus der jeweiligen Wirbelkörper. Der Winkel wird zwischen den Geraden L5-C7 und L5-LM gemessen. Ab einem Flexionswinkel von 30° liegt eine Kamptokormie vor. Diese Methode berücksichtigt die Stellung der Beine im Verhältnis zur Rumpfhaltung.*

## 2.2 Messung der Rückenkraft

In dieser Studie wurde das Dynamometer „Backcheck<sup>®</sup>“ des Sportgeräteherstellers „Dr. Wolff“ genutzt, um die Extensions- und Flexionskraft der Probanden zu testen. Dieses Gerät wurde zuvor in anderen Studien zur Messung von Muskelkraft validiert (Ochs, S., et al., 1998; Scheuer & Friedrich, 2010). Es verfügt über ein Druckpolster mit integrierten Kraftsensoren zur Messung der Rumpfextension, welches sich auf der Scapula im Rücken des Patienten befindet und über ein weiteres Druckpolster zur Messung der Flexionskraft auf Höhe des Sternums des Probanden. Die Polster waren

individuell höhenverstellbar und somit an die jeweilige Anatomie anpassbar. Der Hersteller empfahl eine Messung im Stehen, aber aufgrund der teils schweren Parkinsonerkrankungen der Probanden wurden die Messungen aus Gründen der Sicherheit sitzend durchgeführt, um Stürze zu verhindern. Die handelsübliche Version des Dynamometers bietet nur eine interne Datenverarbeitung. Deshalb wurde das in dieser Studie genutzte Gerät um ein analoges Ausgangssignal ergänzt, welches eine Aufzeichnung des zeitlichen Verlaufs der jeweiligen Kraftausübung erlaubte. Während der Entwicklung des Versuchsaufbaus fiel im Vorfeld auf, dass die sitzende Position es begünstigt, durch Abdrücken der Beine auf dem Boden zusätzliche Kraft bei der Extension aufzubringen. Deshalb wurde eine handelsübliche Gymnastikrolle derart vor den Füßen der Probanden platziert, dass die Knie ständig angewinkelt blieben und so die Kraft aus den Beinen minimiert wurde (vgl. Abb. 2).

### **2.3 Messung der Muskelaktivität**

In dieser Studie wurde die Oberflächen-Elektromyografie (sEMG) angewandt, um die Aktivierung der paravertebralen Muskulatur aufzuzeichnen. Diese hat gegenüber dem Nadel-EMG den Vorteil, dass es sich um eine nicht-invasive Untersuchung handelt und die Aktivitätsmuster ganzer Muskeln und Muskelgruppen aufgezeichnet werden können (Konrad, 2005). In der EMG werden lokale Spannungsdifferenzen, welche aufgrund einer durch Calciumionen-Einstrom vermittelten fortlaufenden Depolarisation der Muskelmembranen nach der Aktivierung durch ein Motoneuron entstehen, über der Haut abgeleitet. Bei einem bipolaren Verfahren wird die Spannungsdifferenz zwischen zwei Elektroden abgegriffen. Während des Fortlaufens der lokalen Depolarisation entlang der Membran bildet sich über der Membran zwischen depolarisierten und repolarisierten Bereichen ein Dipol aus, dessen Spannungsunterschied als ein biphasisches Muster aufgezeichnet wird. Da das sEMG nicht ein einzelnes Sarkomer abbildet, kommt es immer zu Überlagerungen von mehreren Muskeleinheiten. Insgesamt entsteht dadurch ein Indifferenzmuster stochastischer Natur. In der Praxis ist mit Amplituden von wenigen Millivolt bis zu

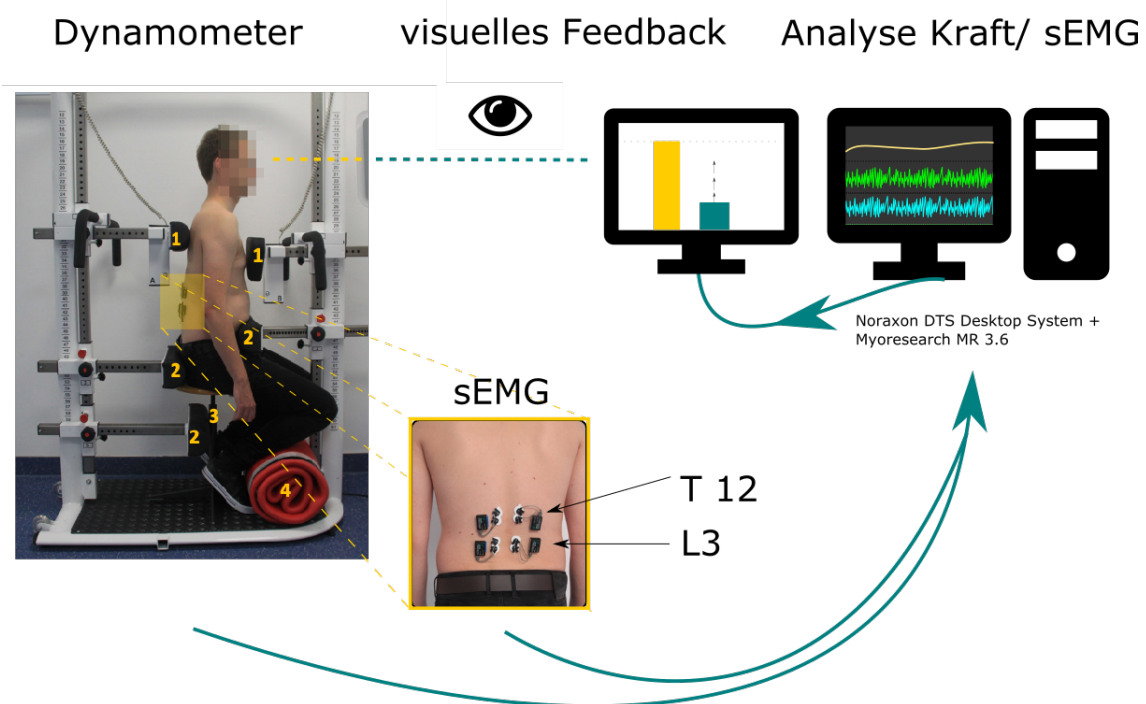


zwei Mikrovolt zu rechnen. Bei der Interpretation des sEMG-Signals sind allerdings einige Störfaktoren zu bedenken. Die Amplitude wird durch die Leitfähigkeit der Haut, durch die Dicke der subkutanen Fettschicht, durch den Durchmesser der Muskeln und nicht zuletzt durch die Qualität des Materials und der korrekten Applikation der Elektroden beeinflusst. Ein weiteres Phänomen ist der sogenannte „Crosstalk“ durch benachbarte Muskeln. Im Falle des M. erector spinae zum Beispiel durch den M. trapezius oder die Mm. serrati, deren elektrische Aktivität beim Ableiten unwillentlich mit aufgezeichnet werden können. Als stärkste Quelle störender elektrischer Aktivität ist das Herz in Form von regelmäßig eingestreuten QRS-Komplexen zu nennen. Neben diesen physiologischen Störfaktoren sind Probleme technischer Art in Erwägung zu ziehen, wie Stöße, Wackelkontakte, Störsignale und Signalverlust bei der Übertragung und Verarbeitung sowie das typische 50-Hz-Grundrauschen des mitteleuropäischen (Wechsel)-Stromnetzes. All dies führt zu interindividuellen Unterschieden, die es verbieten, ein sEMG-Signal quantitativ mit einer Ableitung an anderer Stelle zu vergleichen. Vergleiche qualitativer Art sind allerdings möglich, wie zum Beispiel der Anstieg der Amplitude und Frequenz beim Ausüben einer Kraft. Um relative Vergleiche unterschiedlicher sEMG-Signale zu ermöglichen, bedarf es einer Normalisierung des Signals über die MVC (Halaki & Gi, 2012; Konrad, 2005; Meldrum et al., 2007). In dieser Studie wurden die Messpunkte des sEMG auf Höhe des Processus spinosus von Wirbelkörper L3 und T12 je 1,5 cm nach lateral auf beiden Seiten gewählt. Es wurden einfache Silberchlorid-Elektrodenpaare (Kendall H124SG Elektroden) mit 15 mm Durchmesser für eine bipolare Ableitung genutzt. Der Interelektrodenabstand eines Elektrodenpaares betrug jeweils 2,5 cm. Damit entsprachen die Ableitungen denen einer vorherigen sEMG-Studie unserer Arbeitsgruppe und einer Position über Teilen des Musculus erector spinae (Margraf et al., 2017). Für diese Studie wurde das kabellose sEMG-Telemetrie DTS Desktop System der Firma Noraxon® aus den USA und die Software Noraxon® MyoResearch MR 3.6 zur Speicherung und

Verarbeitung der aufgezeichneten Signale genutzt. Die Rohsignale wurden rektifiziert, d.h. gleichgerichtet, und mit einem quadratischen Mittelwert-Bewegungsfenster (auch Effektivwert, engl. Root Square Mean = RMS) von 100 ms geglättet, um kleine ausreißende Spitzen auszugleichen, sodass eine Hüllkurve der EMG-Amplitude über die Zeit entsteht (vgl. Abb. 3) (Burden, 2010).

## 2.4 MVC - maximum voluntary contraction

Hierbei handelt es sich um eine gängige Methode, um für EMG-Signale eine interindividuelle Vergleichbarkeit zu erreichen. Das abgeleitete EMG-Signal während einer maximalen Kontraktion eines Muskels (100 % MVC) wird als maximal mögliche EMG-Amplitude gesetzt. So lassen sich später alle submaximalen Aktionen als Anteil der MVC angeben und die EMG-Signale in Beziehung zueinander bringen, da die absolute Höhe keine Rolle mehr spielt (Halaki & Gi, 2012; Meldrum et al., 2007). Da



**Abbildung 2. Schematischer Versuchsaufbau.** Die Probanden drückten im Sitzen ihren Rücken oder ihre Brust gegen die Messpolster (1). Die Hüfte wurde durch weitere Haltepolster stabilisiert (2). Der benutzte Hocker (3) war höhenverstellbar und wurde an die Körpergröße der Probanden so angepasst, dass die Knie wie auf dem Bild zu sehen, angewinkelt waren. Damit die Beinmuskeln nicht zur Unterstützung benutzt werden konnten, wurde die Beine zusätzlich mit einer Gymnastikrolle angewinkelt (4). Gleichzeitig wurden sEMG-Signale auf Höhe der Wirbelkörper T12 und L3 1,5cm lateral der Processi spinosi über der paravertebralen Muskulatur abgeleitet. Über einen zusätzlichen Monitor wurde ein Feedbacksignal der aufgebrauchten Kraft gezeigt.

sich die Beziehung zwischen Kraft und EMG-Signal nicht unbedingt linear gestaltet, lassen sich auf diese Weise Rückschlüsse auf das Rekrutierungsverhalten bei der Kraftausübung ableiten. Allein aus der EMG-Aktivität Rückschlüsse auf die ausgeübte Kraft zu ziehen, ist aufgrund der non-linearen Beziehung beider Parameter und der Varianz dieser Beziehung bei unterschiedlichen Muskeln nicht sicher möglich (Disselhorst-Klug et al., 2009; Konrad, 2005).

## **2.5 Feedbacksystem**

Um die Motivation der Patienten zur Partizipation und zum Erreichen ihrer tatsächlichen maximalen Kraft zu steigern, wurde die Kraftausgabe des Rückenpolsters des Backcheck<sup>®</sup> als grafisches Feedback für den Patienten auf einem Bildschirm dargestellt. Dabei handelte es sich um einen farbigen, vertikal verlaufenden Balken, welcher entsprechend der Kraftausübung anstieg. So ließen sich auch vom Patienten zu haltende Kraftniveaus im weiteren Verlauf der Untersuchung vorgeben.

## **2.6 Versuchsablauf und Datenaufzeichnung**

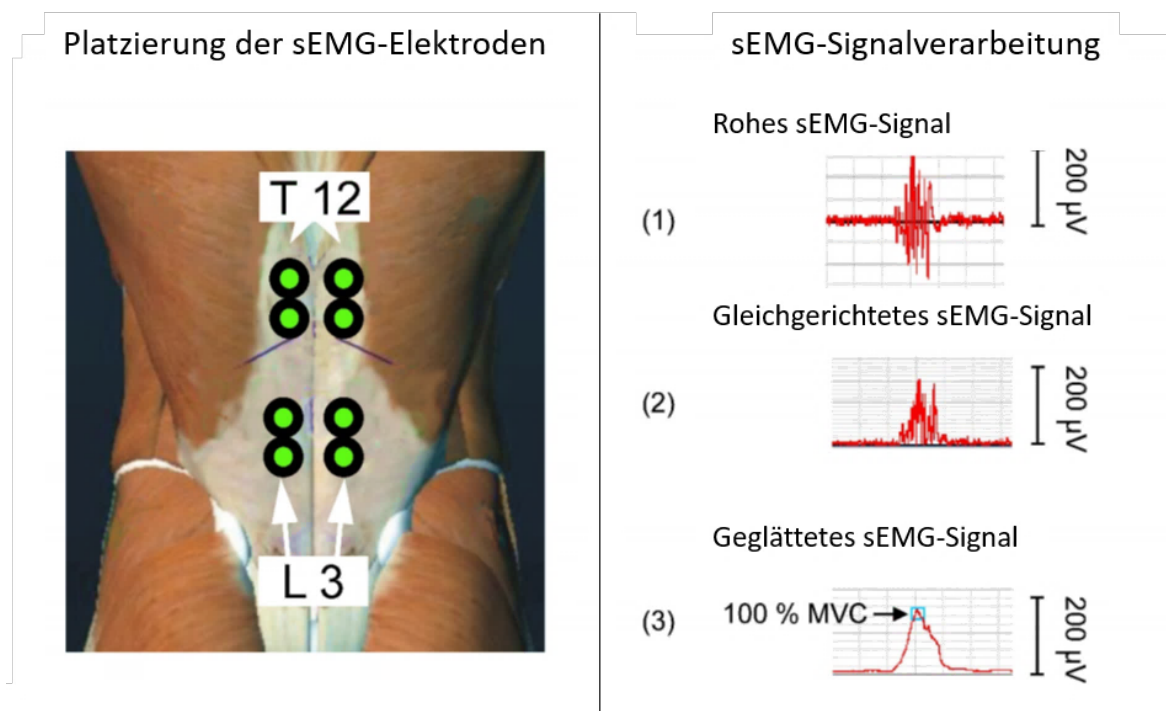
### **2.6.1 Vorbereitungen**

Als Erstes erfolgte die Aufklärung der Patienten über die oben genannten Ziele der Studie, mögliche Risiken, insbesondere die zu erwartende körperliche Anstrengung sowie den zu erwartenden gruppenspezifischen Nutzen der Studie. Nach dem schriftlichen Einverständnis bezüglich der Teilnahme erfolgte eine ausführliche Anamneseerhebung, klinisch-neurologische Untersuchung, Erhebung des aktuellen UPDRS III Scores und im Falle von Probanden mit CC + PD die Messung des Beugungswinkels. Danach wurde die Haut der Probanden an den Messpunkten des sEMG gründlich mit einer Peeling-Paste gesäubert, um die Leitfähigkeit zu erhöhen und die sEMG-Gelelektroden und Sensoren angebracht (Konrad, 2005).

### **2.6.2 Erhebung der MVC-Werte der Rumpfextension und -flexion**

Die Probanden wurden zunächst aufrecht in der Messposition auf dem Dynamometer platziert, ohne Druck auf die Messpolster auszuüben. Der Versuchsleiter forderte

dann dazu auf, den Rumpf nach Ertönen eines Signals mit der für den Probanden größtmöglichen Kraft nach dorsal zu drücken. Ein Messzyklus dauerte maximal zehn Sekunden bis zum Erklingen eines weiteren Signals. Sobald die Probanden dem Versuchsleiter mitteilten, dass sie für eine weitere Messung mit maximaler Kraft bereit seien, wurde diese Messung insgesamt dreimal wiederholt. Die Messung der Flexion folgte demselben Ablauf wie bei der Extension, es wurden ebenfalls drei Messungen durchgeführt. Die so erhobenen Kraftdaten wurden aus dem direkten Speicher des Backcheck<sup>®</sup> entnommen, um eventuelle Abweichungen bei der Übertragung und der Digitalisierung des analogen Ausgangssignals zu vermeiden. Die zeitgleich aufgezeichneten sEMG-Aktivitäten dienten als Referenz zur Normalisierung der im Folgenden aufgezeichneten sEMG-Signale auf das Aktivitätsniveau bei 100 % MVC. Dazu wurde der quadratische Mittelwert in einem Zeitfenster von 200 ms um die maximale sEMG-Amplitude als Referenz für 100 % MVC gesetzt.



**Abbildung 3. sEMG-Signalverarbeitung und Normalisierung.** Es wurden 4 Elektrodenpaare mit pro Elektrode 15 mm Durchmesser, 1,5 cm links und rechts neben dem Processus Spinosus von Wirbelkörper T12 und L3 mit 2,5 cm Abstand zwischen den Mittelpunkten der Elektroden eines Paares platziert. Die Rohsignale des sEMG (1) wurden rektifiziert (2) und mit einem RMS von 100 ms geglättet (3). Die maximale sEMG-Amplitude während einer maximalen Kontraktion (100 % MVC) wurde bestimmt und in einem Fenster von 200 ms um diesen Wert gemittelt. Im Folgenden aufgezeichnete sEMG-Amplituden konnten so in Relation zu diesem maximalen Wert gesetzt werden und ermöglichten eine Vergleichbarkeit.

### **2.6.3 Neuromuskuläre Effizienz bei Steigerung auf 50 % MVC**

Zur Messung der neuromuskulären Effizienz wurde dem jeweiligen Probanden auf dem Feedback-Bildschirm ein ansteigender Balken gezeigt, der nach 10 s sein Maximum erreichte. Das Maximum wurde für jeden Probanden auf seine persönliche 50 % MVC (halbmaximale Kraft) skaliert. Dem Verlauf dieses Referenzbalkens sollte der Proband mit dem zweiten, durch die Kraftentwicklung bei Extension zu steuernden Balken möglichst genau folgen. Auf diese Art und Weise sollte eine kontinuierliche Steigerung der Kraft im Sinne einer Rampe erreicht werden.

Zur Analyse wurden die Rampen am Beginn und am Maximum markiert und durch das Analyseprogramm (MyoResearch 3.0) ein zeitnormalisiertes Mittel des Kraftverlaufs gebildet, um kleinere Abweichungen von der vorgegebenen Länge von 10 s auszugleichen. Die sEMG-Amplituden wurden auf die 100 % MVC (maximale Aktivität) aus dem Maximalkraft-Versuch normiert. Die korrespondierenden sEMG-Amplituden und Kraftwerte wurden gegeneinander aufgetragen und eine Steigung ( $\Delta \text{Kraft (kg)} / \Delta \text{sEMG (\% MVC)}$ ) der resultierenden Funktion errechnet. Diese wurde für alle Ableitungen einzeln, für die Mittelwerte der Amplituden der jeweiligen Körperhälfte und für die Mittelwerte der beiden lumbalen und thorakalen Ableitungen ermittelt. Je kleiner die Steigung der Funktion der sEMG-Amplitude gegen die Kraft ist, desto neuromuskulär ineffizienter ist der untersuchte Bereich zu bewerten, da die Auftragung der sEMG-Amplitude gegen die Kraft Rückschlüsse auf die Effizienz der Muskeln zulässt. Ausgehend davon, dass die sEMG-Amplitude bei der Rekrutierung motorischer Einheiten zunimmt, würde eine geringe Steigung der Kurve, trotz neuer mobilisierter motorischer Einheiten, einen geringen Kraftgewinn bedeuten (Larivière et al., 2002).

### **2.6.4 Halteversuch bei 25 % MVC über 90 Sekunden**

Aus den zuvor gewonnenen Maximalwerten für die Extensionskraft wurde der Wert von 25 % MVC errechnet und auf dem Feedback-Bildschirm gut sichtbar markiert. Die Probanden wurden aufgefordert, den Balken durch Extension bis zum

vorgegebenen Wert hoch zu schieben und dieses Kraftniveau aufrecht zu halten. Nach 30 Sekunden wurde der Feedback-Bildschirm ausgeschaltet; die Probanden sollten jedoch weiterhin das Kraftniveau von 25 % über eine Zeit von 60 Sekunden konstant halten. Während des Versuchs wurde ein sEMG nach dem zuvor beschriebenen Schema abgeleitet. Für die Auswertung des Versuchs wurde das Plateau der gehaltenen Kraft in Millivolt (mV) durch Marker eingegrenzt und die Varianzkoeffizienten (CV) wie folgt berechnet:  $CV = (SD/Mittelwert) \times 100$ . Durch den Einfluss des Mittelwertes auf den CV ist außerdem eine Berücksichtigung der unterschiedlichen Kraftniveaus gewährleistet. Der CV wurde für die gesamten 90 Sekunden, für die ersten 30 Sekunden mit Feedback und die letzten 60 Sekunden ohne Feedback, berechnet. Der CV wird hier als Maß der sensomotorischen Integrationsleistung der Probanden bezüglich der Propriozeption der Rückenextensoren betrachtet. Ein möglichst geringer CV ist demnach ein Hinweis auf eine gute sensomotorische Integrationsleistung (Nogaki et al., 2001; Sosnoff & Newell, 2006; Svendsen & Madeleine, 2010; Todd et al., 2004).

### **2.6.5 Halteversuch bei 50 % MVC über 60 Sekunden**

Die weiterhin in Messposition sitzenden Probanden wurden danach aufgefordert, 50 % ihrer MVC über einen Zeitraum von mindestens 60 Sekunden möglichst konstant zu halten. Das Erreichen der 50 % MVC wurde wie zuvor über den steuerbaren Balken auf dem Feedback-Bildschirm verifiziert. Da im Vorfeld der Studie dieser Teil des Versuchs als körperlich sehr herausfordernd identifiziert werden konnte, blieb der Feedback-Bildschirm die gesamten 60 Sekunden für den Probanden sichtbar. Für diese Aufgabe wurden die CVs des Kraftplateaus auf dieselbe Weise wie im vorherigen Versuchsteil berechnet.

## **2.7 Statistische Auswertung**

Sämtliche Statistiken wurden mit dem Programm „R“ erstellt (R Development Core Team, 2008; RStudio Team, 2020). Auf eine Normalverteilung von Daten wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test geprüft. Da keines der erhobenen Datensets einer

Normalverteilung entsprach, wurden Vergleiche non-parametrisch mit dem Whitney-Mann-U-Test berechnet. Korrelationen wurden aufgrund der nicht normalverteilten Daten und der kleinen Gruppengrößen mittels Kendall's Tau (Rankkorrelationstest) beschrieben. Das globale Signifikanzniveau auf wurde  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Klinische Daten**

In dieser Studie wurden insgesamt 60 Teilnehmer und je 20 Probanden pro Gruppe eingeschlossen. Fast drei Viertel der Probanden je Gruppe waren männlich und ein Viertel weiblich. Es handelte sich um ältere Personen (> 68 Jahre) und im Falle der Parkinsonpatienten um eher länger erkrankte Personen (> 4 Jahre), welche alle zum Zeitpunkt der Studienteilnahme eine medikamentöse dopaminerge Behandlung erhielten. Die Werte UPDRS III unterschieden sich signifikant zwischen der PD + CC und PD Gruppe. Ohne das Item 28 „Körperhaltung“ der UPDRS-Skala beim Gruppenvergleich ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied der UDPRS III Punktzahlen nachweisen. Andere Items der Skala, wie etwa „Gang“, „Aufstehen vom Stuhl“ und „posturale Instabilität“ werden ebenfalls durch das Vorhandensein einer Kamptokormie beeinflusst. Die genannten Items werden im PIGD Subscore zusammengefasst. Die PD + CC-Gruppe hatte einen dreifach, signifikant höheren medianen PIGD Subscore als die PD-Gruppe (vgl. Tabelle 1). In einer Korrelationsanalyse zeigte sich eine signifikante Korrelation (Kendall's Tau = - 0.37,  $p = 0.0008$ ) zwischen der maximalen Extensionskraft der an Parkinson Erkrankten und deren UPDRS III Punktezahlen (alle Items). Bei einer separaten Betrachtung der Gruppen zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den genannten Parametern in der PD Gruppe (Kendall's Tau = -0.44,  $p = 0.007$ ), aber nicht in der PD + CC Gruppe. Alle anderen klinischen Charakteristika korrelierten nicht signifikant mit der Extensions- oder Flexionskraft.

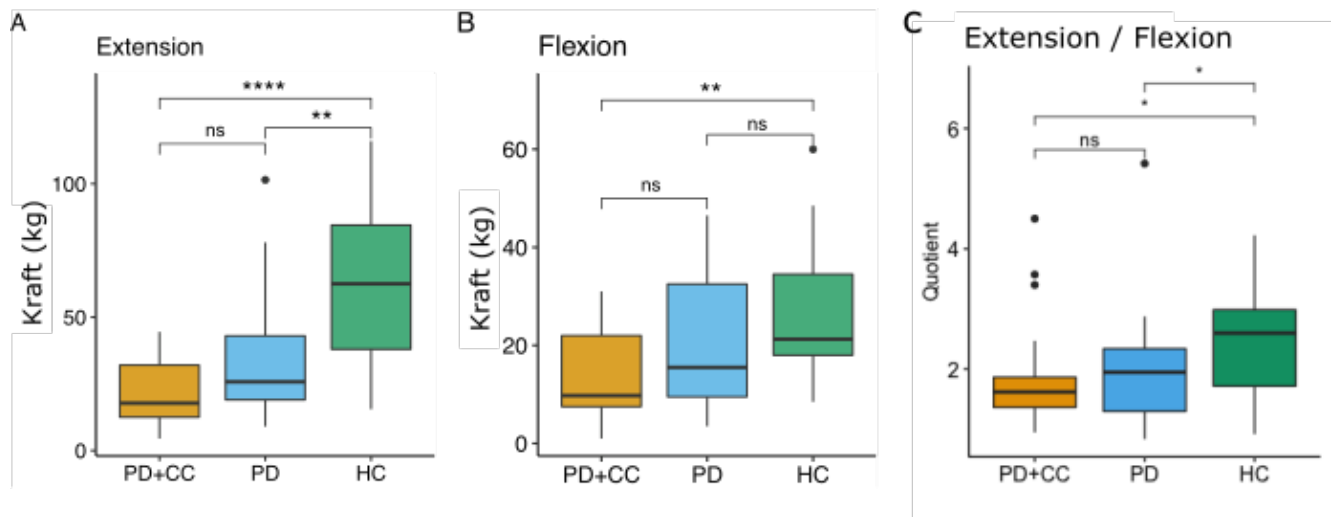
Gruppe	PD + CC (n = 20)	PD (n = 20)	HC (n = 20)	p-Werte
Geschlecht (m/w)	14/6	14/6	15/5	ns
Alter (Jahre)	72.5 (68.8-79.0)	70.0 (68.3-76.0)	74.5 (70.5-76.8)	ns
BMI	23.8 (22.2-24.4)	25.1 (23.4-29.1)	24.6 (23.6-26.1)	ns
PD Erkrankungsdauer (Jahre)	11.0 (6.8-14.3)	5.0 (4.0-9.5)	---	ns
CC Symptombdauer (Jahre)	4.0 (1.8-6.0)	---	---	---
L-Dopa Äquivalenzdosis (mg/d)	830.0 (585.0-1012.5)	795.0 (590.0-947.5)	---	ns
UPDRS III alle Items	30.0 (21.5-36.3)	21.0 (12.0-30.0)	---	0.035
UPDRS III ohne Item 28 (Haltung)	27.0 (17.8-33.0)	20.0 (11.0-27.5)	---	ns
PIGD Subscore	9.0 (6.8-10.5)	3.0 (1.8-5.3)	---	0.00001
Winkel der Rumpfflexion (Grad)	40.0 (37.2-45.1)	---	---	---

**Tabelle 1: Klinische Daten der Probanden.** Die Gruppenvergleiche wurden mit dem non-parametrischen Whitney-Mann-U-Test durchgeführt. PD + CC = Parkinson mit Kamptokormie, PD = Parkinson, HC = Gesunde Kontrollen, BMI = Body-Mass-Index, UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, PIGD = Postural Instability and Gait Disorder (Summe aus Item 13, 14, 15, 29 und 30 des UPRDS), Gruppenvergleiche wurden mit dem non-parametrischen Whitney-Mann-U-Test durchgeführt. Es werden die Mediane und die 25-75 IQR gezeigt. n = Zahl der Probanden, ns = nicht signifikant.



### 3.2 Maximale Rumpfextension und -flexion

Eine Übersicht der Ergebnisse der isometrischen Rumpfextension ist in Abbildung 4 dargestellt. Die im Versuch erreichte mittlere Extensions-MVC der Gruppen PD + CC (Median = 17.8 kg, IQR<sub>25-75</sub> = 11 kg – 32.4 kg) und PD (Median = 25.8 kg, IQR<sub>25-75</sub> = 17.5 kg – 42,5 kg) unterschied sich jeweils signifikant von der mittleren MVC der Gruppe HC (Median = 62.5 kg, IQR<sub>25-75</sub> = 32 kg - 86 kg). Die Extensions-MVC Werte von PD + CC waren im Vergleich zu PD tendenziell reduziert ( $p = 0.1$ , Whitney-Mann-U-Test). Das Verhältnis zwischen der maximalen Extensionskraft und der korrespondierenden sEMG-Aktivität der PD + CC-Gruppe war, im Vergleich zu HC und PD, signifikant vermindert (vgl. Tab. 2). Bezüglich der Flexion zeigte PD + CC (im Mittel 13.7 kg) signifikant kleinere MVC-Werte als HC (26.0 kg), unterschied sich aber nicht signifikant von PD (19.8 kg). Somit waren die mittleren MVC-Werte von PD + CC 65 % kleiner bei der Extension des Rumpfes und 47 % kleiner bei Flexion als die MVC-Werte von HC. PD erreichte 43 % kleinere MVC-Extensionswerte und 25 % kleinere MVC-Flexionswerte als die gesunde Kontrollgruppe (vgl. Abb. 4). Die Quotienten von Extension/Flexion waren für PD + CC (Median = 1.62, IQR<sub>25-75</sub> = 1.36 – 1.86), PD (Median = 1.95, IQR<sub>25-75</sub> = 1.30 – 2.34) und HC (Median = 2.6, IQR<sub>25-75</sub> = 1.72 – 2.99) signifikant unterschiedlich kleiner. Die Quotienten der PD + CC Gruppe und der PD Gruppe unterschieden sich nicht signifikant.



**Abbildung 4. Willkürliche maximale Kraft bei Extension (A), Flexion (B) und der Quotient Extension/Flexion (C).** Die Box-Whisker-Plots zeigen die Ergebnisse der Kraftprüfung nach den einzelnen Gruppen aufgetrennt mit Median (horizontale Linie), der 10. und 90. Perzentile (Whisker) und Ausreißern (Punkte). Gruppenvergleiche wurden mit dem non-parametrischen Whitney-Mann-U-Test durchgeführt. Signifikante Unterschiede wurden mit Sternchen markiert (\*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$ , ns = nicht signifikant). PD+CC = Parkinson mit Kamptokormie, PD = Parkinson, HC = Gesunde Kontrollen.

Gruppe	PD + CC	PD vs. PD + CC	PD	PD vs. HC	HC	HC vs. PD + CC
Maximale Kraft während isometrischer Rumpfextension [kg].						
Kraft[kg]	17.8 (11 - 32.4)	[+]	25.8 (17.5 - 42.5)	**	62.5 (32 - 86)	**
sEMG während maximaler isometrischer Rumpfextension.						
T12 bds. [ $\mu$ V]	141 (81 - 207.8)	ns	133 (70.3 - 169.5)	ns	159 (116.5 - 325)	ns
L3 bds. [ $\mu$ V]	97.5 (48.5 - 137)	ns	78.5 (53.5 - 142.5)	ns	127.5 (61.3 - 178.8)	ns
Summe(T12+L3) [ $\mu$ V]	241.5 (132 - 310.3)	ns	199.5 (135.5 - 362.3)	ns	302.5 (201 - 498.8)	ns
Verhältnis der Rumpfextension zur sEMG Aktivität der paravertebralen Muskulatur.						
Kraft / sEMG [kg / $\mu$ V]	0.10 (0.05 - 0.13)	*	0.15 (0.09 - 0.18)	ns	0.17 (0.12 - 0.25)	**

**Tabelle 2: Maximale Extension und Flexion mit korrespondierenden absoluten und normalisierten sEMG-Amplituden.** Die Gruppenvergleiche wurden mit dem non-parametrischen Whitney-Mann-U-Test durchgeführt. Signifikante Unterschiede wurden mit Sternchen markiert (\* $p < 0.05$ \*\*,  $p < 0.01$ , ns = nicht signifikant). Die maximale Extension von PD + CC und PD unterschieden sich nicht signifikant, aber tendenziell ([+]  $p < 0.1$ ). PD + CC = Parkinson mit Kamptokormie, PD = Parkinson, HC = Gesunde Kontrollen. Es werden die Mediane und die IQR<sub>25-75</sub> gezeigt.

Bei allen drei Gruppen kam es während der Ausübung der maximalen Flexion zu zeitgleichen sEMG-Aktivitäten der Extensoren (vgl. Abb. 5). Da die Bauchmuskulatur nicht abgeleitet wurde, gab es keine Daten über eine Kokontraktion der Flexoren während der Extension. Die mediane sEMG-Aktivität der Extensoren bei maximaler Flexion betrug 20,2 % MVC ( $IQR_{25-75} = 16,3 \% - 30,3 \%$ ) bei der HC-Gruppe, 22,6 % ( $IQR_{25-75} = 16,0 \% - 28,2 \%$ ) bei der PD-Gruppe und 25,3 % ( $IQR_{25-75} = 22,3 \% - 32,6 \%$ ) bei der PD + CC-Gruppe.

(1) Flexionskraft

(2) Thorakale Ableitungen

(3) Lumbale Ableitungen

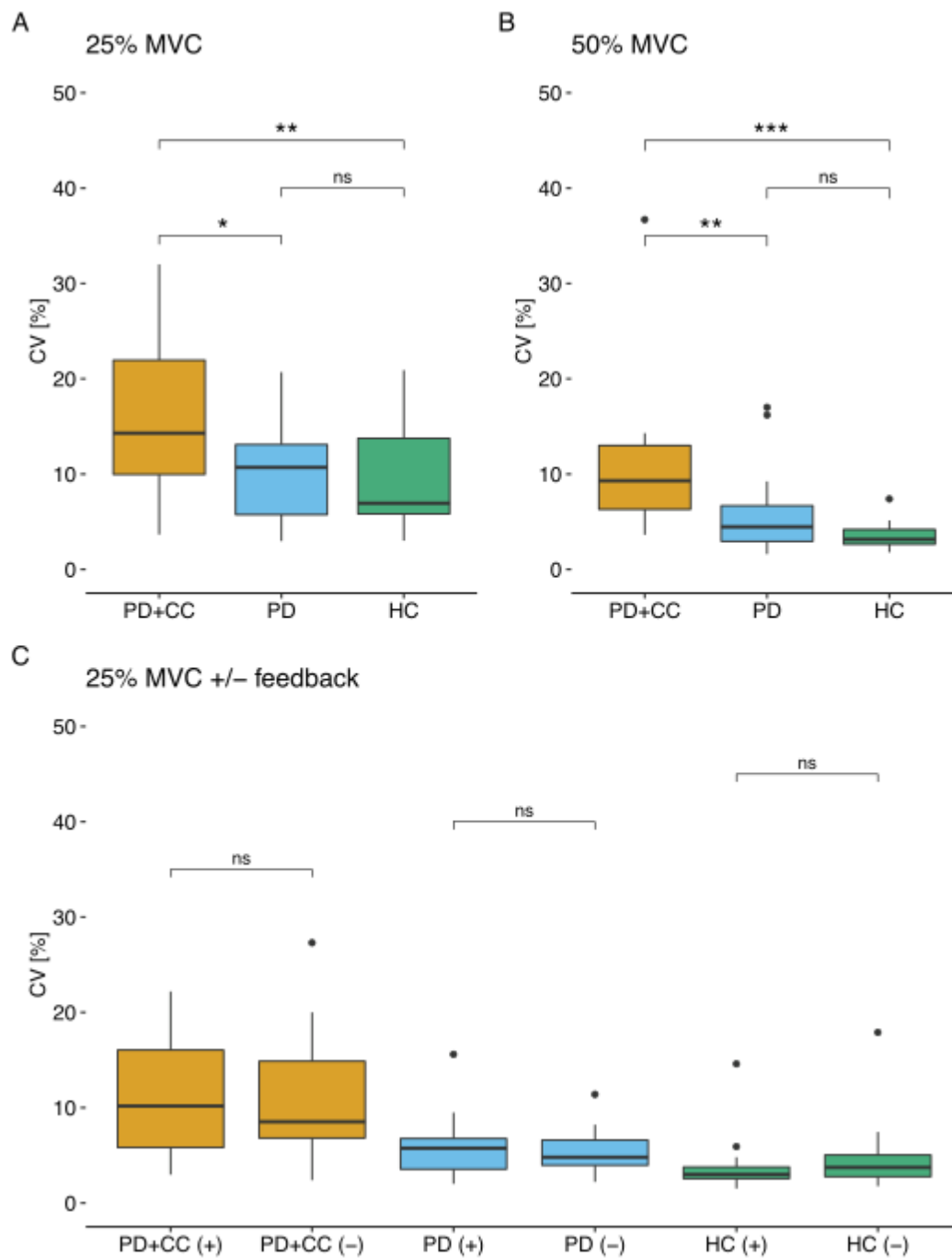


**Abbildung 5. Koaktivierung der Extensoren bei maximaler Flexion.** Diese beispielhafte Aufnahme beim Applizieren der maximalen Flexionskraft (1) zeigt eine deutliche muskuläre Aktivierung der thorakalen und lumbalen Rückenmuskulatur (2,3). Dieser Befund zeigte sich regelhaft während der Testung der maximalen Flexionskraft in allen Gruppen.

### **3.3 Variabilitätskoeffizienten bei konstanten 25 % MVC**

Die Variabilitätskoeffizienten (CV) von PD + CC während des Haltens einer 25 % MVC entsprechenden Extension über 90 Sekunden (30 Sekunden mit Feedback und 60 Sekunden ohne Feedback) waren signifikant größer als die CVs der anderen Gruppen. Eine Berechnung der CVs für die ursprünglich zur Analyse der Medianfrequenz erhobenen Daten, das heißt, 60 Sekunden Extension bei 50 % MVC, führten zum gleichen Ergebnis. Es gab keinen signifikanten Unterschied der CV-Werte innerhalb der Gruppen mit oder ohne Feedback. Es wurden der CV für je 30 Sekunden mit Feedback und 30 Sekunden ohne Feedback berechnet (vgl. Abb. 6).

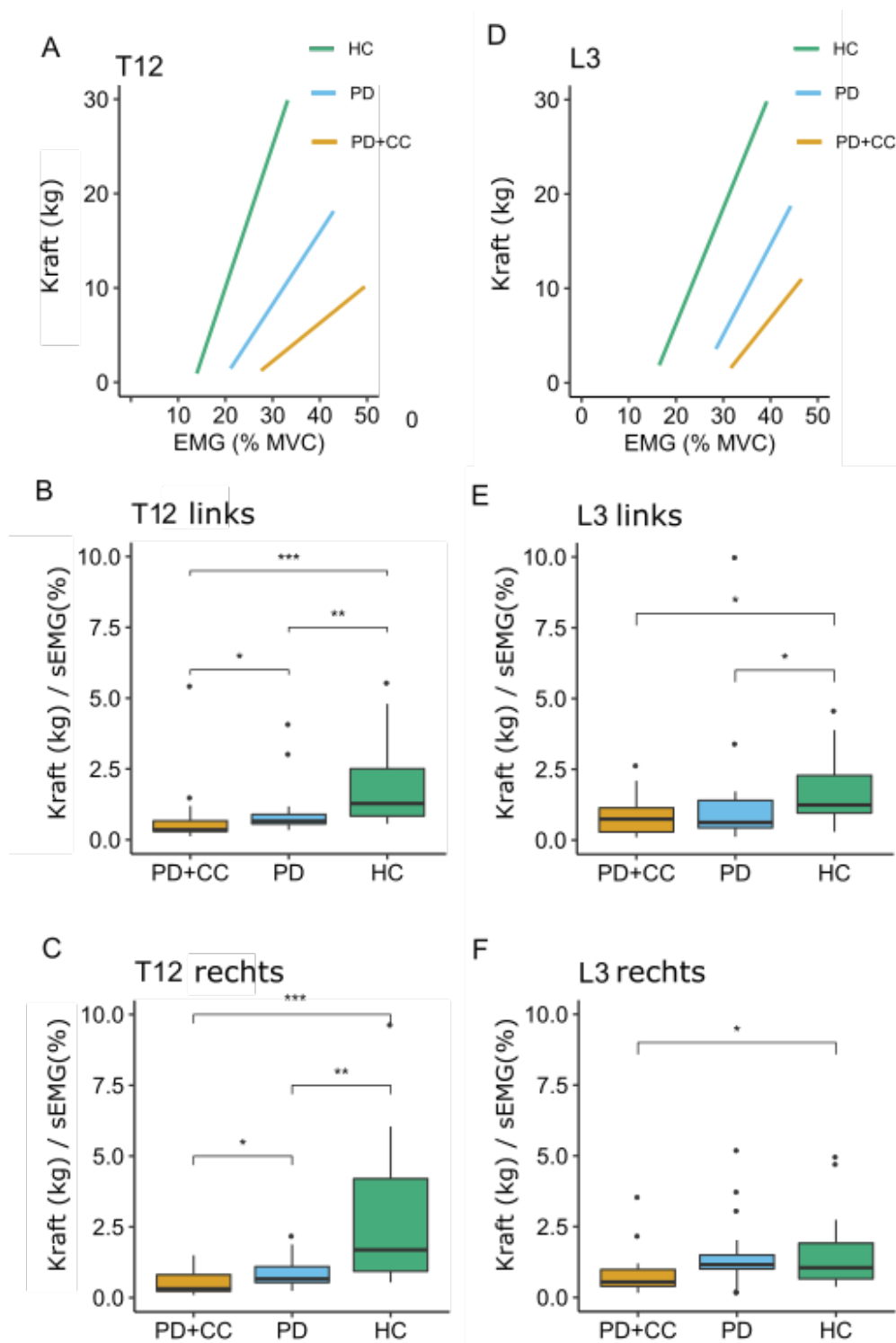
In der PD + CC-Gruppe waren drei Patienten nicht in der Lage, 25 % MVC oder 50 % MVC wenige Sekunden zu halten. Diese Patienten wurden bei der Analyse dieses Versuchsteils nicht berücksichtigt (CC, n = 17).



**Abbildung 6. Variabilität der gehaltenen Kraft bei 25% MVC.** Die Boxplots zeigen die Verteilung des CV bei 25% MVC (A), 50% MVC (B) und bei 25% MVC mit und ohne visuelles Feedback (C). Die Box-Whisker-Plots zeigen die Ergebnisse einschließlich des Medians (horizontale Linie), der 10. und 90. Perzentile (Whisker) und Ausreißern (Punkte). Gruppenvergleiche wurden mit dem non-parametrischen Whitney-Mann-U-Test durchgeführt. Signifikante Unterschiede wurden mit Sternchen markiert (\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$ , ns = nicht signifikant). PD + CC = Parkinson mit Kamptokormie, PD = Parkinson, HC = Gesunde Kontrollen. (+) = mit Feedback, (-) ohne Feedback.

### **3.4 Neuromuskuläre Effizienz**

Alle ermittelten Steigungen der T12 sEMG-Ableitungen unterschieden sich signifikant im Gruppenvergleich. PD + CC hatte die geringste Steigung, gefolgt von PD und HC mit der größten Steigung. Zwischen den L3 sEMG-Ableitungen unterschieden sich nur PD + CC und HC auf beiden Seiten der Wirbelsäule signifikant voneinander. (vgl. Abb. 7) Ein Patient der PD + CC war nicht in der Lage, die erforderliche langsame Kraftsteigerung durchzuführen und konnte deshalb nicht in die Analyse einbezogen werden (PD + CC, n = 19 für diesen Versuchsteil).



**Abbildung 7. Neuromuskuläre Effizienz.** Die Regressionsgeraden in A und D zeigen die gemittelte lineare Korrelation zwischen der Extensionskraft und der sEMG Aktivität für die Ableitungen auf Höhe T12 (A) und L3 (D). Die Box-Whisker-Plots (B, C, E, F) zeigen die Verteilung der Steigungen dieser Regressionen für jede Gruppe (delta Kraft / delta sEMG) für die linke (B, E) und rechte Körperseite (C, F). Die Box-Whisker-Plots zeigen die Ergebnisse einschließlich des Medians (horizontale Linie), der 10. und 90. Perzentile (Whisker) und Ausreißern (Punkte). Gruppenvergleiche wurden mit dem non-parametrischen Whitney-Mann-U-Test durchgeführt. Signifikante Unterschiede wurden mit Sternchen markiert (\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$ , ns = nicht signifikant). PD + CC = Parkinson mit Kamptokormie, PD = Parkinson, HC = Gesunde Kontrollen.

## 4. Diskussion

Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des zu dieser Dissertationsschrift gehörenden Publikation handelte es sich um die erste Studie, welche die Extensions- und Flexionskraft von Patienten mit Parkinson und Kamptokormie im Vergleich zu Parkinsonpatienten ohne Kamptokormie und gesunden Kontrollprobanden untersucht hat. Die Messung der absoluten Extensionskraft des Rumpfes wurde durch die Ableitung eines Oberflächen-EMG auf Höhe der thorakalen und der lumbalen paravertebralen Muskulatur ergänzt. Die maximale Extensionskraft während einer isometrischen Kontraktion zeigte sich signifikant verringert in der Kamptokormiegruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Verglichen mit der Parkinsonkontrollgruppe ergab sich allerdings keine signifikant geringere maximale Extensionskraft (vgl. Abb. 4). Die Flexionskraft des Rumpfes war im Vergleich zu den anderen Gruppen ebenfalls in der Kamptokormiegruppe reduziert, diese Reduktion erreichte aber nicht das Signifikanzniveau. Der Quotient der maximalen absoluten Kraft und der zugehörigen absoluten, nicht normierten Oberflächen-EMG Aktivität (Kraft [kg]/sEMG in [ $\mu$ V]) war bei Kamptokormiepatienten im Vergleich zu Gesunden und Parkinsonpatienten ohne Kamptokormie signifikant erhöht (vgl. Tabelle 2). Jedoch haben viele Faktoren (z.B. Dicke der Haut, Schweiß, Haare, Crosstalk, Muskeldicke usw.) direkten Einfluss auf die absolute Amplitude des aufgezeichneten sEMG (Konrad, 2005). Erst zusammen mit den in der PD + CC Gruppe signifikant verringerten Quotienten aus absoluter Kraft und der auf die MVC normalisierten sEMG-Aktivität beim langsamen Steigern einer applizierten Kraft auf 50 % MVC können die Befunde als kompensatorische motorneuronalen Überaktivität bei relativer muskulärer Insuffizienz interpretiert werden (vgl. Abb. 7). Auch die Fluktuationen des Kraftniveaus, während der Krafthalteaufgabe mit submaximaler Kraft, ausgedrückt als Variationskoeffizient, waren in der Kamptokormiegruppe signifikant größer als in den Vergleichsgruppen. Dies könnte als ein Hinweis auf eine verminderte Sensibilität der Rückenextensoren, eine veränderte efferente Kontrolle



der Extensoren oder eine Abweichung der sensomotorischen Integration bei Patienten mit PD + CC interpretiert werden.

#### **4.1 Ineffizienz der Rumpfextension**

Im Folgenden sollen nun drei mögliche Kausalitäten der in dieser Studie beobachteten ineffizienten Rumpfextension bei Kamptokormiepatienten im Besonderen diskutiert werden. Dies sind eine myopathische Veränderung der Rückenmuskulatur, eine mögliche Kokontraktion der abdominellen Beuger und/oder eine verminderte zentrale Aktivierung im Sinne einer inadäquaten motorischen Aktivierung in Bezug auf die aufrechte Körperhaltung. Die genannten möglichen Ursachen schließen sich weder gegenseitig aus, noch kann aus heutiger Sicht aufgrund des Mangels an Empirie der Anspruch auf Vollständigkeit erhoben werden.

##### **4.1.1 Myopathische Veränderung der Rumpfextensoren**

Eine Schwäche der distalen Muskeln, vor allem der Extremitätenmuskulatur, wurde im Rahmen der Parkinsonkrankheit mehrfach untersucht und berichtet (Cano-de-la-Cuerda et al., 2010; Falvo et al., 2008; Koller & Kase, 1986; Nogaki et al., 1995, 1999, 2001). Die Zahl der Studien, die sich mit der Rumpfmuskulatur beschäftigten, ist hingegen übersichtlich. So untersuchten Bridgewater und Sharpe 1998 die Torsionskraft sowie die Extensions- und Flexionskraft des Rumpfes von Parkinsonpatienten im Vergleich mit einer Kontrollgruppe. Insgesamt 11 Parkinsonpatienten, davon 5 männlich und 6 weiblich, wurden mithilfe eines Dynamometers untersucht. Neben dem möglichen Bewegungsausmaß nach vorne, hinten und in Rotation, wurde auch die isometrische Kraft bei Extension, Flexion und Rotation gemessen. Außerdem wurden ähnliche Aufgaben mit submaximalem Kraftaufwand durchgeführt. Die Autoren konnten für alle Bewegungsrichtungen eine Schwäche der Rumpfmuskulatur bei der Parkinsongruppe nachweisen, wobei hervorzuheben ist, dass die Schwäche der Rumpfextensoren akzentuierter als jene der Flexoren war. Diese Betonung der Extensoren korrelierte laut Autoren mit dem Krankheitsprogress, gemessen als Höhn und Jahr Stadium (Bridgewater & Sharpe,

1998). Nallegowda et al. wiesen ebenfalls eine reduzierte Muskelkraft der paravertebralen Muskulatur mittels eines Dynamometers nach. In der Studie wurden 30 Parkinsonpatienten mit einer entsprechenden gesunden Kontrollgruppe verglichen. Bemerkenswerterweise war die Rumpfextension der Parkinsongruppe signifikant schwächer als in der Kontrollgruppe, die Flexion allerdings nicht. Zusätzlich zeigte sich, dass die Hüftextensoren und -flexoren der Parkinsonpatienten schwächer waren als jene der Kontrollgruppe (Nallegowda et al., 2004). In den genannten Studien wurden keine Patienten mit Kamptokormie eingeschlossen. Die Ergebnisse der aktuellen Studie zeigten sich für Parkinsonpatienten mit und ohne Kamptokormie weitestgehend kongruent mit den Beobachtungen von Bridgewater, Sharpe und Nallegowda. Sowohl die Parkinsonpatienten als auch die Patienten mit Kamptokormie zeigten eine geringere maximale Kraft als die gesunden Kontrollen und so wie bei Bridgewater und Sharpe berichtet, war die Schwäche der Rückenextensoren in Relation zu gesunden Personen ausgeprägter als jener der Flexoren. Eine Differenzierung von Kamptokormiepatienten und Parkinsonpatienten ohne Kamptokormie konnte folglich nicht allein auf der maximalen Rumpfkraft basierend vorgenommen werden. Bezüglich des sEMG der Rumpfmuskulatur beobachteten Margraf et al. stark erhöhte Aktivitäten der paravertebralen Muskulatur bei Patienten mit Kamptokormie. Diese Patienten benötigten fast die Hälfte ihrer maximal möglichen EMG-Aktivität (EMG-Amplitude bei MVC) der paravertebralen Muskeln in ihrer alltäglichen kamptokormen, vorgebeugten Haltung. Die gesunde Vergleichsgruppe, die eine derartige Haltung imitierte, benötigte hingegen dreimal weniger sEMG-Aktivität, beziehungsweise nur circa 15 % ihrer maximal möglichen Aktivität (EMG-Amplitude bei MVC) (Margraf et al. 2017). Durch die in der aktuellen Studie zusammen durchgeführte Messung der Extensions- und Flexionskraft lässt sich dieser Befund weiter einordnen. Die erhöhten Quotienten der PD + CC Gruppe aus absoluten sEMG-Amplituden und maximaler Kraft und die erniedrigten Quotienten der normalisierten Amplituden des sEMG und der Kraft im

Kraftsteigerungsversuch repräsentieren die größere Zahl an rekrutierten Muskeleinheiten pro Einheit Kraft in der PD + CC Gruppe (vgl. Tab. 2, Abb. 7). Diese Abweichung des Verhältnisses zwischen Kraft und EMG-Amplitude ist letztlich elektrophysiologischer Ausdruck einer funktionellen Schwäche der paravertebralen Muskulatur und ist bei myopathisch veränderten Muskeln beschrieben (Fuglsang-Frederiksen, 2006). Myopathische Muster und eine Veränderung der Muskelfaserzusammensetzung konnten in Biopsien der paravertebralen Muskulatur von Kamptokormiepatienten nachgewiesen werden (Wrede et al., 2012). Bei Patienten mit explizit oberer Kamptokormie konnten als weiteres elektromyografisches Korrelat der myopathischen Veränderungen auch in der Einzelpotenzialanalyse (Motor Unit Potential, MUP) mittels Nadel-EMG signifikant kleinere und kürzere MUPs als bei Parkinsonpatienten ohne Kamptokormie nachgewiesen werden (Magrinelli et al., 2020). Ferner war die Reduktion der neuromuskulären Effizienz war im Bereich des thorakalen M. erector spinae (T12) im Vergleich zur lumbalen Messhöhe (L3) betont, sodass sich signifikante Unterschiede der Quotienten aus Kraft und des MVC-normalisierten sEMG ergaben. Diese Insuffizienz deckt sich mit MRT-Befunden verschiedener Autoren bei Kamptokormiepatienten, welche muskuläre Ödeme, Schwellungen und eine fettige Degeneration im Bereich der paravertebralen Muskulatur nachweisen konnten (Gillardin et al., 2014; Margraf et al., 2010; Wanschitz et al., 2011). Margraf et al. berichteten zusätzlich über eine ausgeprägtere fettige Durchsetzung der Rückenmuskulatur von Kamptokormiepatienten auf Höhe des Wirbelkörpers T12, die im Vergleich zu Parkinsonpatienten ohne Kamptokormie prozentual stärker ausgeprägt sei als auf der Höhe L3.

Zusammenfassend legt dies nahe, dass die Ineffizienz der Rumpfextension eine zentrale Rolle bei der Pathophysiologie einer Kamptokormie spielt. Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass sich diese elektrophysiologische Beobachtung im Verlauf einer Parkinsonerkrankung bei solchen Patienten, die ein Risiko haben eine

Kamptokormie zu entwickeln, progredient zeigen könnte. Um dies zu überprüfen, ist allerdings die Durchführung von longitudinal angelegten Studien notwendig.

#### **4.1.2 Kokontraktion der Rumpfflexoren**

Ein anderer in der Literatur diskutierte Aspekt ist die Rolle einer möglichen Kokontraktion der Rumpfmuskulatur bei der Pathophysiologie der Kamptokormie. Es ist denkbar, dass über einen solchen Pathomechanismus auch die willkürlich applizierbare Muskelkraft reduziert wird. In der zuvor erwähnten Studie von Margraf et al., in der gesunde Kontrollprobanden die Haltung von Kamptokormie-Probanden imitierten, konnte ebenfalls eine zeitgleiche Aktivierung der Bauch- und Rückenmuskulatur beobachtet werden. Die aufgezeichneten sEMG-Amplituden der Mm. obliqui abdominis waren in der Kamptokormiegruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht (Margraf et al., 2017). Furusawa untersuchte die Aktivität der Rumpfmuskeln von insgesamt 22 Kamptokormiepatienten (11 mit oberer Kamptokormie, 11 mit unterer Kamptokormie) unter Zuhilfenahme eines Kipptisches. Während die Probanden aus einer liegenden Position in eine aufrechte Position gekippt wurden, zeigte sich eine Aktivierung der Bauchmuskulatur, bevor sich der Rumpf der Probanden vom Tisch löste und nach vorn, in die kamptokorme Haltung, beugte. Dies wurde von den Autoren als Hinweis darauf interpretiert, dass die Flexoren des Rumpfes diesen initial nach vorne ziehen. Daraufhin wurde mit Lidocain-Injektionen (Natriumkanal-Blocker und Muskelrelaxans) in die Rumpfbeuger experimentiert, was zu einer signifikanten, aber absolut oft nur wenige Grad betragenden Verbesserung der Beugungswinkel der Probanden führte. Keiner der Probanden besserte sich soweit, dass die 30° Flexions-Definition der Kamptokormie nicht mehr erfüllt war. Eine Kontroll- oder Placebogruppe gab es nicht (Furusawa et al., 2015). Eine andere aktuelle Studie berichtete ebenfalls über eine Überaktivität und Kokontraktion der Rumpfflexoren bei Patienten mit oberer Kamptokormie. 10 Patienten mit oberer Kamptokormie und Parkinson sowie eine ebenfalls 10 Probanden umfassende Kontrollgruppe mit Parkinson, aber ohne

Kamptokormie, wurden unter anderem mittels Nadelelektromyografie der Rumpfmuskeln während des entspannten Stehens und der maximal kräftigen Extensionsbewegung untersucht. Furusawa und Magrinelli interpretierten diese Beobachtung als Ausdruck einer fixierten Dystonie des Rumpfes (Furusawa et al., 2015; Magrinelli et al., 2020). Angesichts dessen ist es eine Limitation der vorliegenden Studie, dass das EMG-Signal der Bauchmuskeln nicht aufgezeichnet wurde, da sich die Fragestellung auf den Nachweis eines elektrophysiologischen Korrelats der bildmorphologischen und histologischen Pathologien konzentrierte. Darüber hinaus ist bei der Interpretation der Aktivität der Bauchmuskeln bei vorgebeugten Probanden zu beachten, dass eine Kokontraktion der Extensoren und Flexoren physiologische Gründe haben kann. Die Anstrengung, die für einen Patienten mit Kamptokormie notwendig ist, um den Rumpf aufrecht zu halten, könnte mit dem Heben einer schweren Last aus der vorgebeugten Position verglichen werden, insbesondere angesichts der Ineffektivität der Rumpfextensoren. Eine solche geartete Anstrengung ist physiologisch mit dem Ausführen eines Valsalva-Manövers verbunden und somit mit einem Anspannen der Bauchmuskeln. Dies erhöht bei gleichzeitiger Kontraktion der Rückenmuskulatur den intraabdominellen Druck und stabilisiert die Wirbelsäule ventralseitig, sodass eine suffiziente Hebelwirkung entlang der Wirbelsäule entsteht (Hackett & Chow, 2013) Deshalb ist zu vermuten, dass die als Überaktivierung interpretierte Aktivität der Bauchmuskeln zumindest teilweise der bei Gesunden beschriebenen physiologischen Aktivierung bei forcierter Rumpfextension entspricht. Ein weiteres, nebenbefundliches Indiz stellt die Beobachtung dieser Studie dar, dass es während der maximalen Flexion des Rumpfes zu einer Koaktivierung der Extensoren kommt (vgl. Abb. 5). Dass es im umgekehrten Fall ebenfalls zu einer Koaktivierung der Flexoren kommt, erscheint aus biomechanischer Sicht nachvollziehbar. Inwiefern die parkinsontypische Rigidität der Muskulatur zu einer Kokontraktion der Rumpfmuskeln beitragen kann, bleibt unklar,

da es, anders als für die Extremitätenmuskulatur, bis dato keine Studien gibt, die dieses Phänomen in Bezug auf die Rumpfmuskeln untersuchten (Kwon et al., 2014).

#### **4.1.3 Unzureichende zentrale motorische Aktivierung**

Überdies scheint eine ungenügende zentrale Aktivierung ein diskutabler Grund für die Schwäche der Rumpfextensoren bei der PD + CC und PD-Gruppe. Gruet et al. stellten 2013 in einem Review dar, dass die muskuläre Ermüdung bei anhaltenden maximalen Kontraktionen der Extremitätenmuskulatur von gesunden Probanden mit einer Abnahme der zentralmotorischen Erregbarkeit, sozusagen einer zentralen Ermüdung, einhergeht. In den im Review aufgeführten Experimenten wurde die willkürlich zentrale Aktivierung durch transkranielle Magnetstimulation über dem motorischen Kortex dargestellt. Bei andauernd wiederholten maximalen oder submaximalen muskulären Anstrengungen nahm die Stärke der gemessenen motorisch evozierten Potenziale nach transkranieller Stimulation stetig ab (Gruet et al., 2013). Der Nachweis einer zentralen Komponente bei der Entwicklung einer muskulären Schwäche könnte bei Parkinson eine Rolle spielen. Es ist möglich, dass die im zentralen Nervensystem generierten motorischen Efferenzen aufgrund der progredienten neuronalen Degeneration bei Parkinson abgeschwächt sind und so einer maximalen Kontraktion entgegenstehen. Für diese Möglichkeit sprechen auch die Beobachtungen von Yanagawa et al.. Parkinsonpatienten hatten zunächst die Aufgabe, die Fußhebermuskeln willkürlich maximal anzuspannen. Danach wurde eine Kontraktion derselben Muskeln durch eine periphere Stimulation herbeigeführt. Beim Vergleich der daraus resultierenden Kräfte zeigte sich, dass die willkürliche Kontraktion zu geringeren Kräften führte als jene durch Stimulation. Die prinzipiell funktionell mögliche Kraft konnte also nicht willkürlich genutzt werden, was als ein weiterer Hinweis auf eine mögliche zentralnervöse Komponente bei der Entwicklung muskulärer Schwäche bei Parkinson zu werten ist (Yanagawa et al., 1990).

Die hier vorliegenden Daten zeigen allerdings, dass sich die sEMG-Amplituden bei Aktivierung zwischen der PD + CC und PD Gruppe nicht unterscheiden, also die

Aktivierung der Muskeln gleichwertig stattfand und demnach die motorische Aktivierung ebenfalls vergleichbar gewesen sein müsste. Dies schließt einen Beitrag einer zentralen motorischen Ermüdbarkeit bei der Pathogenese der Kamptokormie bei Morbus Parkinson allerdings keineswegs aus. Eine experimentelle Überprüfung mittels transkranieller Stimulation ist bei der paravertebralen Muskulatur leider zum jetzigen Zeitpunkt technisch nicht umsetzbar.

## **4.2 Defizite der sensomotorischen Integration und Regulation**

Im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe war nicht nur die maximale Extensionskraft der PD + CC Gruppe, sondern auch die der PD-Vergleichsgruppe signifikant verringert, wenngleich sich die Schwäche der PD + CC Gruppe betonter darstellte. Deshalb ist es naheliegend, dass noch andere Faktoren, abgesehen von der reinen muskulären Kraft, die Entwicklung einer Kamptokormie entscheidend begünstigen. Es ist denkbar, dass eine inadäquate Regulation der Rumpfmuskeln zur Pathophysiologie der Kamptokormie beiträgt. In der aktuellen Studie hatte die PD + CC Gruppe verglichen mit den anderen beiden Gruppen signifikante Schwierigkeiten eine submaximale Kraft möglichst konstant zu halten, unabhängig davon, ob es ein Feedbacksignal gab oder nicht. Zwischen der PD-Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe ergab sich hingegen kein Unterschied bezüglich der Fähigkeit, eine Kraft konstant zu halten (vgl. Abb. 6). Neben den hier beschriebenen Schwierigkeiten eine submaximale Kraft konstant zu halten, gibt es noch weitere Hinweise auf Defizite der sensorisch-motorischen Verarbeitung bei Parkinsonpatienten in Bezug auf die Rumpfmuskulatur. Die histologischen Veränderungen in den paravertebralen Muskeln von Kamptokormiepatienten ähneln solchen in Muskeln nach experimenteller Tendotomie, wobei die Durchtrennung der Sehne das Generieren sinnvoller, afferenter Informationen durch die Golgi-Sehnenorgane verhindert, also die Propriozeption eingeschränkt ist (Schulz-Schaeffer, 2016; Wrede et al., 2012). Des Weiteren konnte in experimentellen Studien gezeigt werden, dass die axiale Kinästhesie und Propriozeption von Parkinson verschlechtert

ist (Vaugoyeau et al., 2011; Wright et al., 2010). Die Wahrnehmungsschwelle für passive Bewegungen des Rumpfes zeigte sich bei Parkinsonpatienten signifikant höher als bei vergleichbaren gesunden Personen (Wright et al., 2010).

Beim aufrechten Stand und Gang handelt es sich um eine hochkomplexe, aber größtenteils unbewusst erbrachte sensomotorische Leistung. Dies deckt sich in Bezug auf die Kamptokormie bei iPD mit der klinischen Beobachtung, dass viele Patienten durchaus in der Lage sind, den Rumpf unter Anstrengung und vor allem willkürlich ein wenig aufzurichten (de Sèze et al., 2015). Nach heutigem Wissensstand sind am Aufrechterhalten der Körperposition viele verschiedene neuronale Systeme und Organisationsebenen beteiligt. Dazu gehören basale spinale Reflexbögen, Bereiche der Hirnstammregion, das Cerebellum, die Basalganglien und kortikale Bereiche. Als funktionelle Gesamtheit werden so sensorische Informationen über Propriozeption, Muskelspannung, vestibuläre und visuelle Eindrücke integriert und motorische Efferenzen entsprechend der „Soll-Position“ des Körpers reguliert (Massion, 1994). Es wird ebenfalls vermutet, dass die Basalganglienschleife in ihrer Funktion als Regelschleife, ähnlich wie sie im Falle der Willkürmotorik verstärkend oder inhibierend regulieren kann, auch die zuvor beschriebene sensomotorische Integration, wenn nötig, „beschleunigen, antreiben“ (engl. drive, gain) kann, und diese Leistung bei Parkinson beeinträchtigt sein kann (Conte et al., 2013; Konczak et al., 2009). Ein relativer Dopaminmangel der BGS könnte so die sensomotorische Integrationsleistung verschlechtern und die initiale Störung der Körperhaltung begünstigen. Mögliche klinische Korrelate wären die parkinsontypische Haltung mit nach vorn hängenden Schultern oder im Extremfall eine Kamptokormie. Der, in der Retrospektive, positive Effekt von DBS und dopaminerger Medikation auf die Haltung von Parkinsonpatienten unterstützt diese These (Schlenstedt et al., 2019). Kamptokormiepatienten könnten sich hypothetisch im Grad der zentralen Affektion einer solchen posturalen Regulationsschleife von Parkinsonpatienten ohne Kamptokormie abheben und/oder zusätzliche Pathologien in anderen regulativen



Stationen der posturalen Kontrolle entwickelt haben. Aktuelle Studien mit Parkinsonpatienten und an Affen mit Parkinsonismus konnten beispielsweise zeigen, dass eine neuronale Degeneration im Bereich des pedunculo-pontinen Nucleus (PPN) mit einer Verschlechterung der Balance, des Gangbildes und der Körperhaltung assoziiert ist (Karachi & Francois, 2018; Sébille et al., 2019).

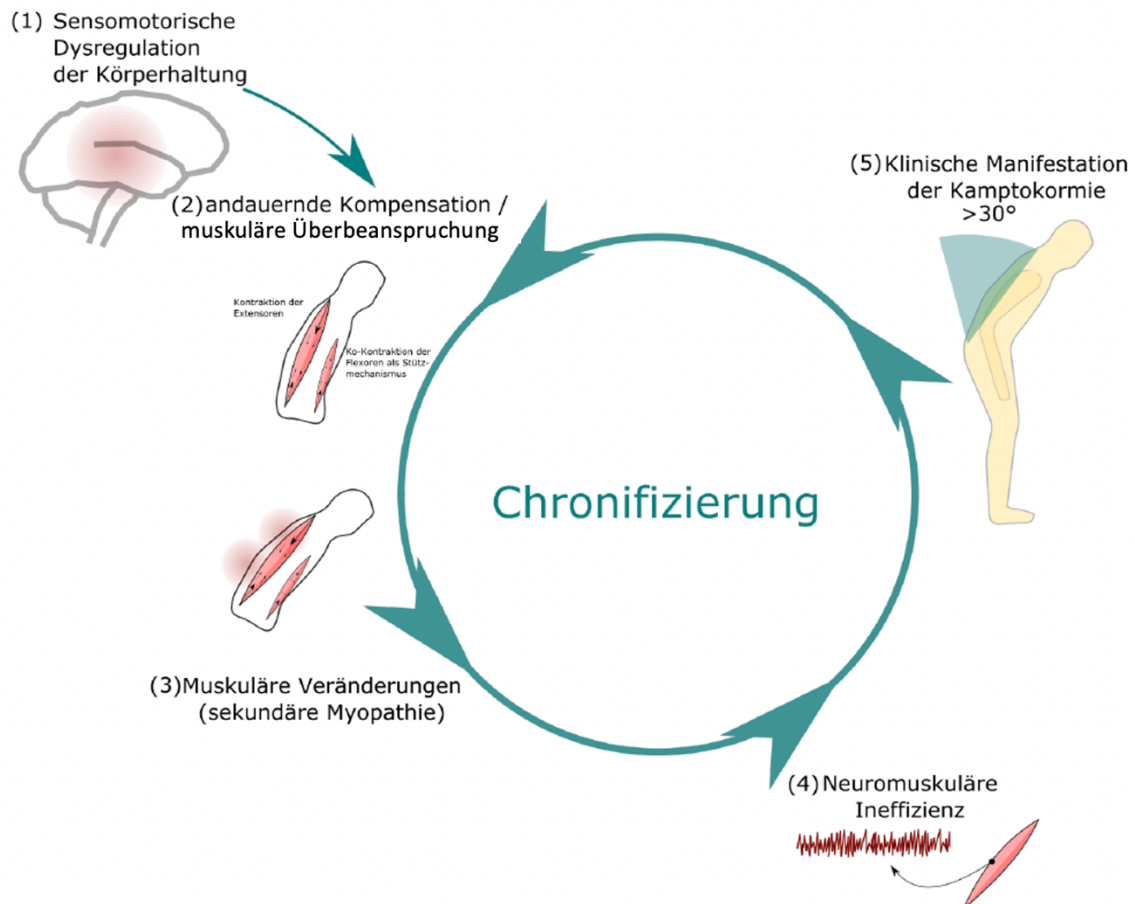
### **4.3 Bedeutung der Ergebnisse**

Zusammenfassend könnte eine defizitäre sensomotorische Integration im Zusammenspiel mit anderen durch die Neurodegeneration bedingte Einschränkungen sowohl einen möglichen Ausgangspunkt für den Beginn einer Körperhaltungsstörung als auch einen entscheidenden Faktor für das Aufrechterhalten und letztlich der Chronifizierung einer Kamptokormie darstellen. Durch die degenerativ bedingte Dysregulation könnten zunächst Kompensationsmechanismen, wie zum Beispiel eine Hypertrophie von Muskelfasern oder eine vermehrte stabilisierende Kokontraktion der Bauchmuskeln, initiiert werden. Mittelfristig könnte dies zu sekundären Schädigungen und Umbauprozessen der paravertebralen Muskulatur führen und letztlich zu einer fortschreitenden klinischen Ausprägung einer Kamptokormie. Durch einen „Teufelskreis“ zwischen Dysregulation, (möglicher Über-) Kompensation und muskulären Umbauprozessen könnte eine Chronifizierung der Kamptokormie begünstigt werden. (vgl. Abb. 8)

Um diese hier entwickelten Hypothesen zu überprüfen, sind weitere Longitudinalstudien zum Symptomverlauf, insbesondere zu Transition zwischen akutem und chronischem Stadium und möglichen Therapien notwendig.

Des Weiteren sollte erwogen werden, wie in der vorliegenden Studie beschrieben, die muskuläre Effizienz und Kraftregulation der paravertebralen Muskeln prospektiv auf ihre Tauglichkeit als Prädiktionsfaktoren für die Entwicklung einer Kamptokormie bei Parkinson zu evaluieren. Die maximale willkürliche

Extensionskraft für sich genommen, scheint, zumindest mit den vorliegenden Ergebnissen, die PD + CC und PD Gruppen nicht eindeutig zu differenzieren. Sich hingegen den zentralen Pathomechanismen der Kamptokormie bei iPD zu nähern, stellt, angesichts der derzeit noch beschränkten Möglichkeiten zentralnervöse Informationsverarbeitung zu untersuchen, eine große Herausforderung dar.



**Abbildung 8. Pathophysiologische Konzeption.** Diese Abbildung illustriert eine mögliche pathophysiologische Einordnung einer gestörten sensomotorischen Regulation und Integration in Bezug auf die Kamptokormie bei Parkinson. Eine durch zentrale neuronale Degeneration bedingte sensomotorische Dysregulation der posturalen Kontrolle und letztlich des Zusammenspiels von Extensoren und Flexoren des Rumpfes (1) könnte eine reflektorische kompensatorische Kontraktion des jeweiligen Antagonisten bedingen (2). Über einen längeren Zeitraum begünstigt diese „Überkompensation“ eine damit sekundäre (in Abgrenzung zu z.B. akut entzündlichen Myopathien) myopathische Veränderungen der Extensoren (3), das Verhältnis von neuromuskulärer Aktivierung und Muskelkraft wird ungünstiger (4) und letztlich manifestiert sich langsam die Kamptokormie, welche selbst wiederum unphysiologische Kokontraktionen der Rumpfmuskeln zur Folge haben könnte.

## **4.4 Limitationen**

### **4.4.1 Visuelles Feedback**

Insgesamt funktionierte das Feedbacksystem, welches den Probanden die ausgeübte Kraft als ansteigenden Balken zeigt, gut und die geforderten Kraftniveaus (50 %, 25 %, Kraftrampe) ließen sich so vorgeben. Der fehlende Einfluss des visuellen Feedbacks auf den Variationskoeffizienten der bei 25 % gehaltenen Kraft lässt sich allerdings nicht sicher einordnen. In der Literatur wurde wiederholt berichtet, dass ein visuelles Feedback einen stärkeren Einfluss auf die Kraft und generelle Motorik von Parkinsonpatienten als von Vergleichsgruppen zu haben scheint (Vaillancourt et al. 2001; J.D. Cooke et al. 1978). Ob dieses auch für die Rumpfmuskulatur gilt, ist nicht klar. So wird zum Beispiel nur von marginalen positiven Effekten eines Feedbacks auf das Ausführen einer Aufgabe zur Verlagerung des Körpergewichtes, welche eine dezidierte Kontrolle der Rumpfmuskeln erfordert, berichtet (van den Heuvel et al., 2014). Weitere Studien zum Einfluss eines visuellen Feedbacks sollten längere Zeitperioden, Display An-Aus und Display Aus-An Bedingungen sowie das konstante Halten auf verschiedenen Kraftniveaus beinhalten (z. B. 25 % MCV, 50 % MVC, 75 % MVC).

### **4.4.2 Fehlendes sEMG der Flexoren**

Während der Vorbereitung und Planung der Studie stellte sich heraus, dass eine Platzierung von EMG-Elektroden über den optimalen Ableitorten der Bauchmuskeln aufgrund der Position des Hüfthaltepolsters des Dynamometers im Sitzen nicht praktikabel war. Eine Reproduktion der Ergebnisse mit einem anders gestalteten Dynamometer und Ableitungen der abdominellen Muskulatur wäre wünschenswert, um die These des bei der isometrischen Kontraktion einsetzenden Valsalva-Manövers auch im Falle von Kamptokormiepatienten belegen zu können.

#### **4.4.3 Kleine Gruppengrößen**

Wie in den meisten Studien zur Pathophysiologie der Kamptokormie bei Parkinson war die Zahl der Probanden relativ klein (Furusawa et al., 2015; Magrinelli et al., 2020; Margraf et al., 2017). Dies ist bei der Interpretation der aktuellen Studienergebnisse als Limitation zu berücksichtigen. Es ist wünschenswert, dass bei zukünftigen Studien die hier beschriebenen Experimente im Sinne der Reproduzierbarkeit erneut durchgeführt werden.

#### **4.4.4 Abhängigkeit der Kraft von Tagesform und Motivation**

Die Durchführung der vorliegenden Studie war zu großen Teilen von der jeweiligen Tagesform und Motivation der Probanden abhängig. Obwohl sich die Parkinsonpatienten bei der Teilnahme weder in einem klinisch detektierbaren hyperkinetischen oder besonders hypokinetischen Zustand befanden, ist ein Einfluss von Wirkschwankungen der Medikation auf die Motivation und/oder auf die ausgeübte Kraft, direkt oder indirekt, nicht auszuschließen (Chong et al., 2015; McGuigan et al., 2019).

## 5. Zusammenfassung

Kamptokormie bezeichnet eine unwillkürliche Vorneigung des Rumpfes von mehr als 30°, die sich im Gegensatz zu orthopädisch bedingten Kyphosen im Liegen als reversibel darstellt. Diese tritt bei verschiedenen neurologischen Krankheiten auf; in Bezug auf ihre absolute Inzidenz wahrscheinlich am häufigsten im Zuge des idiopathischen Parkinsonsyndroms. Die zugrunde liegende Pathophysiologie der Kamptokormie ist bis dato nicht vollständig erfasst. Es gibt die Hypothese, dass Störungen der zentralen sensomotorischen Regulation der Körperhaltung konsekutiv zu sekundär-myopathischen Schädigungen der paravertebralen Muskulatur führen und letztlich zu einer Schwächung der Rückenmuskulatur. Andere Autoren sehen eine übermäßige Kokontraktion der Bauchmuskeln als mögliche Ursache der Fehlhaltung an.

Dies ist die erste vorliegende Studie in welcher Probanden mit einem idiopathischen Parkinsonsyndrom und Kamptokormie bezüglich der Kraft, der Aktivität und Regulation der Rumpfmuskulatur im Vergleich zu Parkinsonpatienten ohne Kamptokormie mit gleicher Krankheitsschwere, Alter, Geschlecht und BMI sowie einer gesunden Kontrollgruppe untersucht wurden. Es wurden die maximalen, durch willkürliche isometrische Kontraktion erreichbaren Kräfte der Rumpfextension und -flexion mittels eines Dynamometers bestimmt. Als Maß für die neuromuskuläre Effizienz der paravertebralen Muskulatur wurde das Verhältnis zwischen elektromyografischer Aktivierung und tatsächlich aufgebrachtener Kraft erhoben. Außerdem wurden Kraftfluktuationen beim Halten einer definierten submaximalen Kraft als eine komplexe sensomotorische Integrationsleistung untersucht.

Die maximale Rumpflexions- und Extensionskraft von Parkinsonpatienten mit und ohne Kamptokormie war signifikant geringer als jene der gesunden Kontrollgruppe. Die von Kamptokormie betroffenen Patienten waren tendenziell etwas schwächer bezüglich der Extensionskraft als Patienten ohne Kamptokormie; allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Die neuromuskuläre Effizienz der

paravertebralen Muskeln zeigte sich bei Patienten mit Kamptokormie im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen signifikant reduziert und die relativen Fluktuationen beim Halten einer submaximalen Kraft signifikant größer.

Der Nachweis einer neuromuskulären Schwäche bei der Kamptokormie beim idiopathischen Parkinsonsyndrom und Defizite bei der Kraftregulation stellen experimentelle Hinweise auf eine gestörte sensomotorische Regulation der Körperhaltung dar, welche die Ausprägung und Chronifizierung sekundärer myopathischer Veränderungen der paravertebralen Muskulatur begünstigen könnten.

## 6. Literaturverzeichnis

Ali, F., Matsumoto, J. Y., & Hassan, A. (2018). Camptocormia: Etiology, diagnosis, and treatment response. *Neurology. Clinical practice*, 8(3), 240–248.

<https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000453>

Azher, S. N., & Jankovic, J. (2005). Camptocormia: Pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurology*, 65(3), 355–359.

<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000171857.09079.9f>

Bridgewater, K. J., & Sharpe, M. H. (1998). Trunk muscle performance in early Parkinson's disease. *Physical therapy*, 78(6), 566–576.

Burden, A. (2010). How should we normalize electromyograms obtained from healthy participants? What we have learned from over 25 years of research. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, 20(6), 1023–1035.

<https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2010.07.004>

Cano-de-la-Cuerda, R., Pérez-de-Heredia, M., Miangolarra-Page, J. C., Muñoz-Hellín, E., & Fernández-de-Las-Peñas, C. (2010). Is there muscular weakness in Parkinson's disease? *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 89(1), 70–76.

<https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3181a9ed9b>

Chan, A. K., Chan, A. Y., Lau, D., Durcanova, B., Miller, C. A., Larson, P. S., Starr, P. A., & Mummaneni, P. V. (2018). Surgical management of camptocormia in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Journal of neurosurgery*, 131(2), 368–375.

<https://doi.org/10.3171/2018.4.JNS173032>

Chieng, L. O., Madhavan, K., & Wang, M. Y. (2015). Deep brain stimulation as a treatment for Parkinson's disease related camptocormia. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 22(10), 1555–1561.

<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.05.018>

Chong, T. T., Bonnelle, V., Manohar, S., Veromann, K. R., Muhammed, K., Tofaris, G. K., Hu, M., & Husain, M. (2015). Dopamine enhances willingness to exert effort for reward in Parkinson's disease. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 69.

<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.04.003>

Conte, A., Khan, N., Defazio, G., Rothwell, J. C., & Berardelli, A. (2013). Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease. *Nature reviews. Neurology*, 9(12). <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.224>

de Sèze, M. P., Guillaud, E., Slugacz, L., & Cazalets, J. R. (2015). An examination of camptocormia assessment by dynamic quantification of sagittal posture. *Journal of rehabilitation medicine*, 47(1), 72–79. <https://doi.org/10.2340/16501977-1888>

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Günther Deuschl, Wolfgang Oertel, Heinz Reichmann. (2016). *S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom*. <https://doi.org/10.1055/b-0036-132669>

Disselhorst-Klug, C., Schmitz-Rode, T., & Rau, G. (2009). Surface electromyography and muscle force: Limits in sEMG–force relationship and new approaches for applications. *Clinical Biomechanics*, 24(3), 225–235. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2008.08.003>

Falvo, M. J., Schilling, B. K., & Earhart, G. M. (2008). Parkinson's disease and resistive exercise: Rationale, review, and recommendations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 23(1), 1–11. <https://doi.org/10.1002/mds.21690>

Fietzek, U. M., Schroeteler, F. E., & Ceballos-Baumann, A. O. (2009). Goal attainment after treatment of parkinsonian camptocormia with botulinum toxin. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 24(13), 2027–2028. <https://doi.org/10.1002/mds.22676>

Fuglsang-Frederiksen, A. (2006). The role of different EMG methods in evaluating myopathy. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 117(6), 1173–1189. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.018>

Furusawa, Y., Hanakawa, T., Mukai, Y., Aihara, Y., Taminato, T., Iawata, Y., Takei, T., Sakamoto, T., & Murata, M. (2015). Mechanism of camptocormia in Parkinson's disease analyzed by tilt table-EMG recording. *Parkinsonism & related disorders*, 21(7), 765–770. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.02.027>

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 & related disorders*, 19(3), 350–354. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.09.008>



- Gillardin, P., Lemmerling, M., & van der Linden, C. (2014). MRI findings in camptocormia. *Acta neurologica Belgica*, 114(4), 315–317. <https://doi.org/10.1007/s13760-014-0288-9>
- Gruet, M., Temesi, J., Rupp, T., Levy, P., Millet, G. Y., & Verges, S. (2013). Stimulation of the motor cortex and corticospinal tract to assess human muscle fatigue. *Neuroscience*, 231. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.10.058>
- Hackett, D. A., & Chow, C. M. (2013). The Valsalva maneuver: Its effect on intra-abdominal pressure and safety issues during resistance exercise. *Journal of strength and conditioning research*, 27(8). <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e31827de07d>
- Halaki, M., & Gi, K. (2012). Normalization of EMG Signals: To Normalize or Not to Normalize and What to Normalize to? In T. Tsujimura, K. Izumi, & S. Yamamoto (Hrsg.), *Hand Sign Classification Employing Myoelectric Signals of Forearm*. INTECH Open Access Publisher. <https://doi.org/10.5772/49957>
- Jankovic, J., & Tintner, R. (2001). Dystonia and parkinsonism. *Parkinsonism & related disorders*, 8(2), 109–121.
- J.D. Cooke, J.D. Brown, & V.B. Brooks. (1978). Increased Dependence on Visual Information for Movement Control in Patients with Parkinson's disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 5(4), 413–415. <https://doi.org/10.1017/S0317167100024197>
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessel, T. M., Siegelbaum, S. A., Hudspeth, A. J., & Mack, S. (Hrsg.). (2013). *Principles of neural science* (5. edition). McGraw-Hill Medical.
- Karachi, C., & Francois, C. (2018). Role of the pedunculo-pontine nucleus in controlling gait and sleep in normal and parkinsonian monkeys. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 125(3), 471–483. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1678-y>
- Kashihara, K., Ohno, M., & Tomita, S. (2006). Dropped head syndrome in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 21(8), 1213–1216. <https://doi.org/10.1002/mds.20948>
- Koller, W., & Kase, S. (1986). Muscle strength testing in Parkinson's disease. *European neurology*, 25(2), 130–133. <https://doi.org/10.1159/000115998>
- Konczak, J., Corcos, D. M., Horak, F., Poizner, H., Shapiro, M., Tuite, P., Volkmann, J., & Maschke, M. (2009). Proprioception and motor control in Parkinson's disease. *Journal of motor behavior*, 41(6), 543–552. <https://doi.org/10.3200/35-09-002>

Konrad, P. (2005). *EMG-Fibel—Eine praxisorientierte Einführung in die kinesiologische Elektromyographie*.

Kwon, Y., Kim, J.-W., Ho, Y., Jeon, H.-M., Bang, M.-J., Eom, G.-M., & Koh, S.-B. (2014). Analysis of antagonistic co-contractions with motorized passive movement device in patients with Parkinson's disease. *Bio-medical materials and engineering*, *24*(6), 2291–2297. <https://doi.org/10.3233/BME-141042>

Lai, Y., Song, Y., Su, D., Wang, L., Zhang, C., Sun, B., Nonnekes, J., Bloem, B. R., & Li, D. (2021). Pallidal stimulation as treatment for camptocormia in Parkinson's disease. *Npj Parkinson's Disease*, *7*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41531-020-00151-w>

Larivière, C., Arsenault, A. B., Gravel, Gagnon, & Loisel, P. (2002). Evaluation of measurement strategies to increase the reliability of EMG indices to assess back muscle fatigue and recovery. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, *12*(2), 91–102. [https://doi.org/10.1016/S1050-6411\(02\)00011-1](https://doi.org/10.1016/S1050-6411(02)00011-1)

Magrinelli, F., Geroin, C., Squintani, G., Gandolfi, M., Rizzo, G., Barillari, M., Vattemi, G., Morgante, F., & Tinazzi, M. (2020a). Upper camptocormia in Parkinson's disease: Neurophysiological and imaging findings of both central and peripheral pathophysiological mechanisms. *Parkinsonism & related disorders*, *71*, 28–34. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.01.004>

Margraf, N. G., Rogalski, M., Deuschl, G., & Kuhtz-Buschbeck, J. P. (2017). Trunk muscle activation pattern in parkinsonian camptocormia as revealed with surface electromyography. *Parkinsonism & related disorders*, *44*, 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.08.028>

Margraf, N. G., Rohr, A., Granert, O., Hampel, J., Drews, A., & Deuschl, G. (2015). MRI of lumbar trunk muscles in patients with Parkinson's disease and camptocormia. *Journal of Neurology*, *262*(7), 1655–1664. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7726-3>

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 & related disorders*, *52*, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.06.013>

Margraf, N. G., Wrede, A., Deuschl, G., & Schulz-Schaeffer, W. J. (2016).

Pathophysiological Concepts and Treatment of Camptocormia. *Journal of Parkinson's disease*, 6(3), 485–501. <https://doi.org/10.3233/JPD-160836>

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. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 25(5), 542–551. <https://doi.org/10.1002/mds.22780>

Massion, J. (1994). *Postural control system: Current Opinion in Neurobiology*, 4(6), 877–887. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(94\)90137-6](https://doi.org/10.1016/0959-4388(94)90137-6)

McGuigan, S., Zhou, S.-H., Brosnan, M. B., Thyagarajan, D., Bellgrove, M. A., & Chong, T. T.-J. (2019). Dopamine restores cognitive motivation in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 142(3), 719–732. <https://doi.org/10.1093/brain/awy341>

Meldrum, D., Cahalane, E., Conroy, R., Fitzgerald, D., & Hardiman, O. (2007). Maximum voluntary isometric contraction: Reference values and clinical application. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 8(1), 47–55. <https://doi.org/10.1080/17482960601012491>

Nallegowda, M., Singh, U., Handa, G., Khanna, M., Wadhwa, S., Yadav, S. L., Kumar, G., & Behari, M. (2004). Role of Sensory Input and Muscle Strength in Maintenance of Balance, Gait, and Posture in Parkinson's Disease. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 83(12), 898–908. <https://doi.org/10.1097/01.PHM.0000146505.18244.43>

Nogaki, H., Fukusako, T., Sasabe, F., Negoro, K., & Morimatsu, M. (1995). Muscle strength in early Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 10(2), 225–226. <https://doi.org/10.1002/mds.870100218>

Nogaki, H., Kakinuma, S., & Morimatsu, M. (1999). Movement velocity dependent muscle strength in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 99(3), 152–157. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1999.tb07337.x>

Nogaki, H., Kakinuma, S., & Morimatsu, M. (2001). Muscle weakness in Parkinson's disease: A follow-up study. *Parkinsonism & related disorders*, 8(1), 57–62. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(01\)00002-5](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(01)00002-5)

Ochs, S., et al. (1998). \textquotedblEinsatzmöglichkeiten und perspektiven eines neuen

screeningsystems zur objektivierung des funktionszustandes der rumpfmuskulatur (IPN-Back Check). *Gesundheitssport und Sporttherapie*, 14(5), 144–150.

O’Gorman Tuura, R. L., Baumann, C. R., & Baumann-Vogel, H. (2018). Beyond Dopamine: GABA, Glutamate, and the Axial Symptoms of Parkinson Disease. *Frontiers in neurology*, 9, 806. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00806>

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. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>

R Development Core Team. (2008). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing. <http://www.R-project.org>.

RStudio Team. (2020). *RStudio: Integrated Development for R*. RStudio, PBC, Boston, MA. URL <http://www.rstudio.com/>

Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(7), 435–450. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.62>

Scheuer, R., & Friedrich, M. (2010). Reliability of isometric strength measurements in trunk and neck region: Patients with chronic neck pain compared with pain-free persons. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 91(12), 1878–1883. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.09.009>

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. *Frontiers in Neurology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01254>

Schulz-Schaeffer, W. J. (2016). Camptocormia in Parkinson’s Disease: A Muscle Disease Due to Dysregulated Proprioceptive Polysynaptic Reflex Arch. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 128. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00128>

Sébillé, S. B., Rolland, A.-S., Faillot, M., Perez-Garcia, F., Colomb-Clerc, A., Lau, B., Dumas, S., Vidal, S. F., Welter, M.-L., Francois, C., Bardinnet, E., & Karachi, C. (2019). Normal and pathological neuronal distribution of the human mesencephalic locomotor region. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 34(2), 218–227.

<https://doi.org/10.1002/mds.27578>

Sosnoff, J. J., & Newell, K. M. (2006). Aging, visual intermittency, and variability in isometric force output. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, *61*(2), P117-24. <https://doi.org/10.1093/geronb/61.2.p117>

Svendsen, J. H., & Madeleine, P. (2010). Amount and structure of force variability during short, ramp and sustained contractions in males and females. *Human movement science*, *29*(1), 35–47. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2009.09.001>

Tinazzi, M., Fasano, A., Geroin, C., Morgante, F., Ceravolo, R., Rossi, S., Thomas, A., Fabbrini, G., Bentivoglio, A., Tamma, F., Cossu, G., Modugno, N., Zappia, M., Volontè, M. A., Dallochio, C., Abbruzzese, G., Pacchetti, C., Marconi, R., Defazio, G., ... Vitale, C. (2015). Pisa syndrome in Parkinson disease: An observational multicenter Italian study. *Neurology*, *85*(20), 1769–1779. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002122>

Todd, G., Gorman, R. B., & Gandevia, S. C. (2004). Measurement and reproducibility of strength and voluntary activation of lower-limb muscles. *Muscle & nerve*, *29*(6). <https://doi.org/10.1002/mus.20027>

Vaillancourt, D. E., Slifkin, A. B., & Newell, K. M. (2001). Visual control of isometric force in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *39*(13), 1410–1418. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(01\)00061-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00061-6)

van den Heuvel, M. R. C., Kwakkel, G., Beek, P. J., Berendse, H. W., Daffertshofer, A., & van Wegen, E. E. H. (2014). Effects of augmented visual feedback during balance training in Parkinson's disease: A pilot randomized clinical trial. *Parkinsonism & related disorders*, *20*(12), 1352–1358. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.09.022>

Vaugoyeau, M., Hakam, H., & Azulay, J.-P. (2011). Proprioceptive impairment and postural orientation control in Parkinson's disease. *Human movement science*, *30*(2), 405–414. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2010.10.006>

von Coelln, R., Raible, A., Gasser, T., & Asmus, F. (2008). Ultrasound-guided injection of the iliopsoas muscle with botulinum toxin in camptocormia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, *23*(6), 889–892. <https://doi.org/10.1002/mds.21967>

Wanschitz, J. V., Sawires, M., Seppi, K., Boesch, S., Loescher, W. N., Schocke, M., &

- Poewe, W. (2011). Axial myopathy in parkinsonism. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 26(8), 1569–1571. <https://doi.org/10.1002/mds.23492>
- Wolke, R., Kuhtz-Buschbeck, J. P., Deuschl, G., & Margraf, N. G. (2020). Insufficiency of trunk extension and impaired control of muscle force in Parkinson's disease with camptocormia. *Clinical Neurophysiology*, 131(11), 2621–2629. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.07.019>
- 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 neuropathologica*, 123(3), 419–432. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0927-7>
- Wright, W. G., Gurfinkel, V. S., King, L. A., Nutt, J. G., Cordo, P. J., & Horak, F. B. (2010). Axial kinesthesia is impaired in Parkinson's disease: Effects of levodopa. *Experimental neurology*, 225(1), 202–209. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.06.016>
- Yanagawa, S., Shindo, M., & Yanagisawa, N. (1990). Muscular weakness in Parkinson's disease. *Advances in neurology*, 53, 259–269.
- Zhang, L. Y., Cao, B., Wei, Q.-Q., Ou, R. W., Zhao, B., Yang, J., Wu, Y., & Shang, H. F. (2021). Camptocormia in patients with multiple system atrophy at different disease durations: Frequency and related factors. *BMC Neurology*, 21(1), 181. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02210-y>

## Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Dipl.-Psych. Nils G. Margraf für seine außerordentlich gute wissenschaftliche und methodische Betreuung während des gesamten Projektes. Unsere zahlreichen inspirierenden Diskussionen auf fachlicher und persönlicher Ebene haben meine Arbeit zielführend begleitet und unterstützt.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Günther Deuschl für die fortwährende konstruktive Zusammenarbeit und sein Mentoring auf meinem Weg in die neurologische Forschung bedanken.

Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Dr. med. Johann Kuhtz-Buschbeck für seine immerwährende Unterstützung in allen neurophysiologischen Fragestellungen dieser Dissertation.

Mein Dank gilt auch Frau Prof. Dr. med. Daniela Berg und allen ärztlichen und nicht-ärztlichen Kollegen der Klinik für Neurologie am UKSH Kiel für die logistische und konstruktive Unterstützung bei meinem Forschungsvorhaben.

Besonders möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern und meinem Bruder und geschätzten Arztkollegen Marius Wolke für die unermüdliche Stärkung und Motivierung auf meinem Weg zur Approbation und die uneingeschränkte Unterstützung beim Erstellen dieser Dissertation danken.

Meiner Lebensgefährtin und Wissenschaftlerin Shauni Doms danke ich für ihre stets sachkundigen, fachlichen Ratschläge sowie für ihr stets offenes Ohr für meine Gedanken.