

**Differenzierung neurodegenerativer Parkinsonsyndrome mittels vestibulär
evozierter myogener Potentiale und Gleichgewichtsprüfung**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Dietrich Klunk

Geburtsdatum / Geburtsort: 22.11.1993 in Karaganda, Kasachstan

angefertigt an der Universität Leipzig, Medizinische Fakultät, Klinik und Poliklinik für
Neurologie

Betreuer: Prof. Dr. med. Joseph Claßen

Co-Betreuer: Priv.-Doz. Dr. med. habil. David Weise

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 16.05.2023

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	3
2. Publikationsmanuskript.....	17
3. Zusammenfassung	29
4. Literaturverzeichnis.....	32
5. Anlage	36
6. Darstellung des eigenen Beitrages und Ko-Autoren	39
7. Selbstständigkeitserklärung	41
8. Lebenslauf	42
9. Danksagung	43

1. Einleitung

1.1. Parkinsonsyndrom

Die Parkinsonkrankheit wurde erstmals 1817 von James Parkinson beschrieben und ausgehend von dieser Beschreibung wurde das ihr zugrunde liegende motorische Syndrom ebenfalls nach ihm benannt. Es besteht nach aktueller Definition aus einer Verlangsamung der körperlichen Bewegungen (Bradykinesie) oder Verminderung der Bewegungsamplitude (Hypokinesie) in Kombination mit einer oder mehreren weiteren Symptomen: geschwindigkeitsunabhängige Muskeltonuserhöhung (Rigor) oder rhythmische und unwillkürliche Aktivierung von Agonist und Antagonist in Ruhe an Extremitäten (Tremor). Zu diesen klinischen Hauptmerkmalen können noch weitere Symptome hinzutreten, die eine Unterscheidung und Einteilung in ein idiopathisches, atypisches, genetisches oder sekundäres Parkinsonsyndrom ermöglichen (Postuma et al., 2015).

1.1.1. Idiopathisches Parkinsonsyndrom

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) ist eine neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems, bei dem es zu einer intraneuronalen Ablagerung von alpha-Synuclein Aggregaten kommt. Nach dem pathogenetischen Modell von Braak beginnt dieser Prozess zuerst in der Medulla oblongata und breitet sich langsam transsynaptisch nach kranial über Pons und Mesencephalon ins Cerebrum aus. Die für die klinische Diagnose notwendige Bradykinesie tritt dabei erst nach fortgeschrittener Degeneration der Substantia nigra Pars compacta im Mesencephalon auf (Braak et al., 2003). Denn die Pars compacta moduliert Bewegungsabläufe, konkret Bewegungsamplitude und -geschwindigkeit, über dopaminerge Synapsen zum Striatum, das wiederum inhibitorische Bahnen zum Globus pallidus über einen direkten (über den Globus pallidus Pars interna) oder indirekten (über den Globus pallidus Pars externa) Pfad besitzt. So kommt es beim IPS mit Destruktion der Substantia nigra Pars compacta zur vermehrten Inhibition der Pars externa bzw. verminderten Inhibition der Pars interna des Globus pallidus, was schlussendlich zu einer Bewegungshemmung führt (Fazl und Fleisher, 2018). Ein weiterer, klinischer Symptomkomplex beim IPS umfasst nicht-motorische Beschwerden. Mehrere dieser Symptome treten dabei in ihrer zeitlichen Manifestation deutlich vor den motorischen Symptomen auf, was unter anderem die

REM-Schlafverhaltensstörung, Hyposmie und Obstipation umfasst (Williams und Litvan, 2013). Letztere begründet sich auf der histologisch primären Beteiligung der viszeralen Fasern des Nervus vagus und der präsynaptischen sympathischen Neuronen des Myelons. Im Laufe der Erkrankung folgen weitere nicht-motorische Symptome, wie z.B. eine orthostatische Dysregulation, kognitive Störungen bis hin zur Demenz und psychotische Störungen (Pfeiffer, 2016).

Zur Behandlung (vor allem der motorischen Symptome) erfolgt eine dopaminerge Ersatztherapie. Dies kann mit Levodopa (in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer) erfolgen oder mit Agonisten an den Dopamin-Rezeptoren. Weitere Substanzen verlängern die Dauer der Wirkung von Dopamin an der Synapse durch Hemmung seines Abbaus. Neben der gewünschten Wirkung auf die motorischen Symptome treten auch frühe Nebenwirkungen in Form einer hypotonen Blutdruckregulationsstörung oder Impulskontrollstörungen (v.a. durch Dopaminrezeptoragonisten), nach langjähriger Therapie auch Wirkfluktuationen (Dong et al., 2016). Letzteres umfasst motorische Beschwerden, die entweder durch ein früheres Wirkende der dopaminergen Medikation ausgelöst werden und in ein schnelleres Wiederauftreten der Bradykinesie münden oder in überbewegliche Phasen durch relativ zu hohe Wirkspiegel kurz nach Medikamenteneinnahme enden. Dabei ist unklar, ob eine gesteigerte Sensitivität für Levodopa, eine krankheitsbedingt verminderte, intraneuronale Speicherkapazität für Dopamin oder beides ursächlich ist.

1.1.2. Genetisches Parkinsonsyndrom

Aus retrospektiven Studien zu analysierten Genomen von IPS konnten einzelne Punktmutationen herausgearbeitet werden, die für eine Erkrankung ursächlich sind oder das Risiko für eine Erkrankung erhöhen. Eine genetische Ursache wird bei fünf bis zehn Prozent aller Patienten mit einem Parkinsonsyndrom vermutet (Kim and Alcalay, 2017) und ein früher Krankheitsbeginn vor dem 40. Lebensjahr oder eine positive Familienanamnese gelten als Hinweise hierfür (Berardelli et al., 2013). Entsprechende Mutationen treten sowohl als autosomal dominante oder rezessive Erbgänge auf. Für erstere sind seltene Mutation am alpha-Synuclein-Gen (SNCA) selbst zu nennen, die neben einem frühen Beginn auch mit einem schnell fortschreitenden Verlauf assoziiert sind. Die Erkrankung durch die deutlich häufiger vorkommende Mutationen des Gens der Leucinreicher-Repeat-

Serin/Threoninkinase 2 (LRRK2) unterscheidet sich dabei in Bezug auf das Erkrankungsalter und die Symptomatik nicht vom sporadischen IPS. Als am häufigsten vorkommende Beispiel für rezessive Erbgänge ist die Mutation im PRKN(Parkin)-Gen zu nennen. Kennzeichen sind hierfür ein Erkrankungsbeginn im dritten Lebensjahrzehnt sowie ein anhaltend gutes Ansprechen auf dopaminerge Medikation. Manche der rezessiven Mutationen verursachen aber auch atypische Symptome wie Pyramidenbahn- oder Augenbewegungsstörungen. Des Weiteren konnten auch einzelne Genvarianten für das Enzym Glucocerebrosidase (GBA) mit einem früherem Erkrankungsalter assoziiert werden, da es früher zu einer alpha-Synuclein-Aggregation komme, und als GBA-Varianten bezeichnet werden (Kim and Alcalay, 2017).

1.1.3. Atypisches Parkinsonsyndrom

Der Begriff des atypischen Parkinsonsyndroms (AP) rührt prinzipiell aus dem zusätzlichen Auftreten von über das klassische Parkinsonsyndrom hinausgehende klinischen Zeichen, die nicht auf eine sekundäre Ursache zurückführen sind. Im engeren Sinne umfassen sie die Krankheitsentitäten der Multisystematrophie (MSA), progressiven supranukleären Blickparese (engl. progressive supranuclear palsy, PSP) und corticobasalen Degeneration (CBD). In Abhängigkeit von einzelnen Autoren zählt auch die Lewy-Body-Demenz zu dieser Kategorie, jedoch ist nicht klar, ob diese nicht eher einem Extrem der Lewy-Körperchen-Krankheiten entspricht, zu denen auch das IPS als anderes Extrem gehört (Respondek et al., 2010). Allen atypischen Entitäten ist dabei ein deutlich rascherer Krankheitsverlauf und ein vermindertes oder fehlendes Ansprechen auf die dopaminerge Medikation gemein (Strzelczyk et al., 2008).

Die MSA ist (wie IPS) ebenfalls eine alpha-Synucleinopathie, folgt jedoch einem anderen Ausbreitungsmuster. Histopathologisch umfasst die rasche Degeneration neben der Substantia nigra auch das Striatum, Cerebellum, Nucleus olivaris, Pons und die präsynaptischen sympathischen Neuronen des Myelons (Ahmed et al., 2012). Das Erkrankungsalter liegt typischerweise zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr. Kernkriterium ist ein oder mehrere Zeichen einer autonomen Funktionsstörung wie eine Urininkontinenz, erektile Dysfunktion oder eine ausgeprägte, orthostatische Hypotonie bereits zu Beginn der Erkrankung. In der weiteren klinischen Einteilung besteht ein cerebelläres Syndrom mit Gangataxie,

cerebellärer Dysarthrie, Extremitätenataxie oder cerebellärer Okulomotorikstörung (MSA-C) oder ein schlecht Levodopa-responsibles Parkinsonsyndrom (MSA-P). Weitere Zusatzmerkmale der Erkrankung sind Pyramidenbahnzeichen (Babinski-Zeichen oder Hyperreflexien), ein inspiratorischer Stridor und ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung. Innerhalb von drei bis fünf Jahren können auch posturale Instabilität (spontane Fallneigung), Schluck- und Sprechstörungen auftreten. Daneben gibt es auch weitere unterstützende Symptome wie eine orofaziale Dystonie oder ein irregulärer, myokloniformer Aktionstremor (Gilman et al., 2008).

Die PSP beruht auf einer intrazellulären Aggregation des Tau-Proteins und nachfolgender Degeneration entsprechender Neurone und Gliazellen. Neben der Beteiligung der Basalganglien und des Kleinhirns ist die besondere Betonung des Hirnstammes im Tegmentum und des frontalen Cortex zu erwähnen (Daniel et al., 1995). Durch die Degeneration des Tegmentum kommt es zum namensgebenden Symptom der vertikalen Blickparese und beim frontalen Cortex zu dysexekutiven und sprachlichen Störungen. Nahezu pathognomonisch ist auch die schwere posturale Instabilität und eine Gangstörung mit gehäuften, unprovzierten Stürzen und ein Freezing des Ganges, also „Einfrieren“ der gerade vorstatten findenden Bewegung, jeweils erstmalig innerhalb der ersten drei Jahren nach Erkrankungsbeginn auftretend. Hier teilt man die klinischen Unterformen nach den initial dominierenden Symptomen ein: 1. bei Okulomotorikstörungen PSP-OM, 2. bei posturaler Instabilität PSP-PI, 3. bei Parkinsonsyndrom PSP-P, 4. bei dysexekutiven Störungen PSP-F, 5. bei Freezing PSP-PGF, 6. bei corticobasalem Syndrom PSP-CBS, 7. bei Sprech-/Sprachstörungen PSP-SL und 8. bei Richardsonssyndrom (posturale Instabilität und vertikale Blickparese) PSP-RS. Die Heterogenität wäre am ehesten vom zeitlichen Ablauf und Verteilungsmuster des fehlerhaften Tau-Proteins abhängig. Das Erkrankungsalter beginnt ab dem 40. Lebensjahr und darf nicht von einer positiven Familienanamnese begleitet sein (Höglinger et al., 2017). Die sich klinisch teilweise ähnlich präsentierende CBD ist ebenfalls eine Tauopathie in Neuronen und Gliazellen. Histopathologisch gibt es viele Gemeinsamkeiten zur PSP, zeichnet sich aber durch eine besonders betonte Seitenasymmetrie in der Degeneration der betroffenen Cortexareale aus (Saranza et al., 2019). Daraus folgt klinisch eine deutliche Asymmetrie und Schwere der Parkinsonsymptome, die in der betroffenen Extremität häufig von Dystonie, Apraxie oder Myoklonien begleitet sind.

Zusätzlich wird von den Betroffenen das Gefühl eines alien-limb berichtet, also das Gefühl, dass diese Extremität nicht mehr Teil des eigenen Körpers ist und seinem eigenem Willen folgt. Verstärkt wird dies durch begleitende, zentral bedingte, sensible Defizite. Das Erkrankungsalter beginnt hier typischerweise ab dem 50. Lebensjahr (Armstrong et al., 2013).

1.1.4. Sekundäres Parkinsonsyndrom

Dieses Syndrom unterscheidet sich dabei von den anderen Kategorien durch seine nicht-neurodegenerative Pathogenese. Hieraus ergeben sich somit eine Vielzahl an Ursachen, teils auch reversibel. So kann z.B. die langjährige und/oder hochdosierte Einnahme von Neuroleptika wie Haloperidol oder antidopaminergere Antiemetika wie Metoclopramid zu einem Parkinsonsyndrom (Parkinsonoid) führen. Eine hochgradige, cerebrale Mikroangiopathie, die unter anderem als Folge vieler Schlaganfälle auftritt, ist eine gehäufte Ursache, bei der es auch zur Schädigung der Basalganglien kommt (vaskuläres Parkinsonsyndrom). Eine weitere Kategorie umfasst Intoxikationen, die regional bzw. beruflich gehäuft oder akzidentiell auftreten. Eine chronische Exposition mit Mangan als Staub oder Rauch sorgt für Ablagerungen im zentralen Nervensystem und kann extrapyramidale Störungen verursachen. Wiederum kann bereits eine akute Kohlenmonoxidvergiftung in schweren Fällen ein Parkinsonsyndrom bewirken. Weitere Ursachen können entzündlicher, traumatischer oder metabolischer Natur oder auch neoplastisch bedingt sein. Zur Diagnose bzw. zum Ausschluss eines sekundären Parkinsonsyndroms bedarf es (neben einer gezielten Anamnese und ggf. speziellen Laboruntersuchungen) vor allem einer cerebralen Bildgebung, als Computertomographie oder besser als Magnetresonanztomographie (MRT) (Höllerhage, 2019).

1.1.5. Differentialdiagnostik zwischen idiopathischen und atypischem Parkinsonsyndrom

Unabhängig von der Krankheitsentität ist das Parkinsonsyndrom eine rein klinische Diagnose mit Betonung auf die Bradykinesie. Eine Unterscheidung in idiopathisch oder atypisch erfolgt dabei primär durch den klinischen Befund sowie den zeitlichen Verlauf mit Zunahme der atypischen Symptomatik und dem medikamentösem (Nicht-)Ansprechen. Die sichere Diagnose in allen Kriterienkatalogen ist nur durch

die neuropathologische Autopsie möglich. Durch das aktuelle, histopathologische Verständnis muss von sowohl bei den alpha-Synucleino- als auch Tauopathien von Spektrumerkrankungen ausgegangen werden, die sich durch individuelle Verteilungsmuster deutlich unterscheiden. Eine post-mortem Analyse wies auf ca. 10 atypische Parkinsonsyndrome in 100 als anfänglich IPS diagnostizierten Patienten in für Bewegungsstörungen spezialisierten Ambulanzen hin (Hughes et al., 1992). Anfänglich atypische Zeichen können ohne Dynamik bleiben und/oder durch andere, koexistierende Pathophysiologien begründet sein. Wiederum kann eine typische Präsentation und grenzwertiges medikamentöses Ansprechen rasch progredient sein und nicht mehr positiv auf dopaminerge Medikamente reagieren. Daneben kann weitere Zusatzdiagnostik Hinweise zur differentialdiagnostischen Einordnung geben (Berardelli et al., 2013). Bildgebende Verfahren teilen sich in die transkranielle Sonographie des Mittelhirns, die Magnetresonanztomographie (MRT) sowie Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ein. Weitere Untersuchungen umfassen die olfaktorische Funktion sowie neurophysiologische und -psychologische Testverfahren.

In der transkraniellen Sonographie kann die Substantia nigra als echogene Struktur transversal dargestellt werden. In zahlreichen Studien konnte bei Patienten mit IPS diese vergrößert und als „hyperechogen“ dargestellt werden, was bei AP weniger häufig der Fall ist (Bor-Seng-Shu et al., 2012). Jedoch tritt diese Hyperechogenität auch in zehn Prozent der gesunden Kontrollgruppe auf (Berg et al., 1999). Darüber hinaus ergeben sich anwendungstechnische Probleme, da das Schallfenster zur Darstellung nicht bei jedem Menschen ausreicht und sich die Qualität des Sonographiegerätes als auch der Anwenderfähigkeiten unterscheiden.

In der MRT finden sich beim IPS in der Regel keine Auffälligkeiten. Für AP konnten auch strukturelle Korrelate beschrieben werden, jedoch treten diese erst im späteren Verlauf auf. Beispiele für die MSA sind eine Hypointensität des Putamens und atrophierte mittlere Kleinhirnschenkel, für die PSP eine Atrophie von Mittelhirn und frontalen Cortex und für die corticobasale Degeneration eine meist frontoparietale und asymmetrische Atrophie der Großhirnrinde. In diffusionsgewichteten Sequenzen finden sich beispielsweise Hyperintensitäten im Putamen bei MSA-P und PSP, wobei bei ersterer das posteriore Putamen betont ist. Zu weiteren Abgrenzung spreche eine erhöhte Diffusivität im mittleren Kleinhirnstiel

für die MSA und in den oberen Kleinhirnstielen für eine PSP, die bereits vor der bildmorphologischen Atrophie auftreten könnte. Insgesamt ist den MRT-Veränderungen eine hohe Spezifität aber auch eine geringe Sensitivität zu zuordnen, wobei die diffusionsgewichteten Sequenzen schon frühzeitig bei Vorhandensein der oben beschriebenen Bildmorphologie eine Differentialdiagnostik erlauben (Mahlknecht et al., 2010; Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). Mittels Dopamin-Transporter-SPECT kann semiquantitativ die Integrität der präsynaptischen, von der Substantia nigra zum Striatum ziehenden dopaminergen Neurone mittels radioaktiver Liganden dargestellt werden. Eine Verminderung der Dopamintransporterdichte ist dabei dienlich u.a. zur Unterscheidung zum essentiellen Tremor, jedoch nicht verlässlich zur Differenzierung von IPS und AP, bei denen es ebenfalls zur Minderung der Dopamintransporterdichte kommt. Nutzt man hingegen ein Analogon zum Norepinephrin (MIBG), kann beim IPS typischerweise eine noradrenerge Innervationsstörung des Herzens nachgewiesen werden, welche bei AP oder sekundären Formen in der Regel fehlt. Diese Untersuchung leidet jedoch an einer geringen Spezifität, kann aber zur Unterscheidung von IPS und MSA eingesetzt werden. Die [18F]Fluorodeoxyglucose (FDG)-PET zeigte in Metaanalysen eine Sensitivität und Spezifität von über 90 % in der Unterscheidung von IPS und AP bei einem klinischen Verlauf von ein bis zwei Jahren nach Diagnose eines Parkinsonsyndroms. Auch innerhalb der atypischen Entitäten war eine gute Differenzierung zwischen MSA und beiden Tauopathien (PSP, CBD) möglich. Es fehlen jedoch noch prospektive und post-mortem-Studien (Buchert et al., 2019). Als weitere Nachteile der nuklearmedizinischen Untersuchungen sind weiterhin die geringe Verfügbarkeit und der hohe Kostenpunkt bzw. fehlende Kostenerstattung durch die Krankenkassen zu nennen. Der Geruchssinn ist bei IPS bis zu 90 % der Patienten defizitär und die verminderte Geruchsunterscheidung scheint mit dem Krankheitsprogress zu korrelieren, während bei den AP dieser weniger häufig oder gar nicht betroffen ist. Jedoch ist der Geruchssinn bei bis zu einem Drittel der älteren Bevölkerung ohne bekannten Krankheitswert eingeschränkt (Fullard et al., 2017).

In neurophysiologischen Testungen, vom Elektroenzephalogramm bis Schlafuntersuchungen, finden sich Unterschiede bei einzelnen Entitäten, die hinweisend für die Differentialdiagnostik sind, jedoch aufgrund fehlender randomisierter, doppel-verblindeter Studien keine ausreichende Evidenz haben.

Neuropsychologische Test zielen in der anfänglichen Diagnostik eher auf die Detektion von für IPS atypischen Befunden ab. Eine Demenz könnte zum Beispiel auf eine Lewy-Body-Demenz oder eine dysexekutive Störung auf eine PSP weisen. Eine klare Differentialdiagnostik allein aufgrund dieser Ergebnisse gelingt in der Regel nicht (Berardelli et al., 2013).

1.2. Gleichgewicht

Der Gleichgewichtssinn ist die Fähigkeit, die Stellung des Körpers zu sich selber und zum Raum wahrzunehmen. Anders als die anderen menschlichen Sinne besteht er aus einzelnen Komponenten: das Vestibularorgan, das Auge sowie die somatosensorische Sensibilität. In welchem Verhältnis diese miteinander interagieren, ist abhängig von der geforderten Aufgabe (grob eingeteilt in statisch und dynamisch) und möglicherweise vorliegenden Schädigungen, da die einzelnen Komponenten sich bis zu einem gewissen Maße ergänzen und kompensieren (Taubе W, 2013). Eine zentrale Rolle für den Gleichgewichtssinn übernimmt das Vestibularorgan. Auch Labyrinth genannt, dient es überwiegend der Wahrnehmung von Linear- und Winkelbeschleunigung von Bewegungen. Es besteht aus drei Bogengang- und zwei Makulaorganen und steht in Kommunikation mit der Cochlea. Die drei Bogengänge, die senkrecht zueinander stehen, bestehen jeweils aus einem Bogen und einer Ampulle. Die zwei Makulaorgane werden Sacculus und Utriculus genannt und stehen ebenfalls senkrecht zueinander. Durch diese räumliche Anordnung sind die Bogengänge in der Lage Winkelbeschleunigungen, der Sacculus vertikale und der Utriculus horizontale Linearbeschleunigungen wahrzunehmen. Die Beschleunigung selbst wird dadurch wahrgenommen, dass die Sinneszellen in den einzelnen Abschnitten in Gallertmasse ragen und somit bei Kopfbewegungen Schwerkraftbewegungen durch die Trägheit der Gallertmasse entstehen. Diese Informationen werden dann über den Nervus vestibularis zum Kerngebiet im Hirnstamm weitergeleitet. Ab dann bestehen afferente und efferente Verbindungen zu Großhirn, Cerebellum, Hirnstamm und dem Myelon (Huppelsberg und Walter, 2005). Diese zentralennervösen Strukturen führen die Gesamtheit aller sensorischen Afferenzen zusammen und nutzen diese, um eine motorische Antwort zum Erhalt des Gleichgewicht zu generieren und modifizieren.

1.2.1. Pathologien des Gleichgewichtes

Aus der kurzen Beschreibung der Zusammensetzung, Aufbau und Kommunikation des Gleichgewichts lässt sich erahnen, dass bereits Störungen in einzelnen Komponenten zu erheblichen Beschwerden führen können. In den weiteren Abschnitten folgen Pathologiebeispiele in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation.

1.2.1.1. Peripher-vestibuläre Pathologien

Unter diesem Begriff werden Störungen des Vestibularorganes selbst oder des Nervus vestibularis verstanden. Gemein ist all diesen, dass ein typischerweise Drehschwindel und häufig eine vegetative Begleitsymptomatik wie Übelkeit und Erbrechen bestehen. So wird beim benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel, der häufigsten peripher-vestibulären Schädigung, angenommen, dass gelöste Otolithpartikel in einen Bogengang gelangen und dort durch ihre Trägheit Gegenbewegungen verursachen, die konträr zur sonst wahrgenommenen Bewegung stehen. Diese Fehlwahrnehmung geschieht somit nur bei Bewegung. Bewegungsunabhängig ist wiederum die Neuritis vestibularis. Durch entzündliche Prozesse schwillt der Nervus vestibularis in seinem Knochenkanal an und die Leitungsfunktion ist gestört, was einem einseitigen Ausfall des Gleichgewichtsorganes nahekommt. Der Körper nimmt eine ständige und relative Bewegung zur gesunden Seite wahr (Fallneigung zur kranken Seite), während ein Spontannystagmus zur gesunden Seite schlägt (Dougherty et al., 2021).

1.2.1.2. Zentral-vestibuläre Pathologien

Unter diesem Begriff werden Störungen des zentralen Nervensystems verstanden, die die afferenten und/oder efferenten vestibulären Bahnen betreffen. Die Kategorisierung des empfundenen Schwindels ist dabei variabel. Klinische Hinweise auf einen zentral-bedingten Schwindel sind eine vertikale Divergenz der Augen, ein Fixationsnystagmus, ein Blickrichtungsnystagmus entgegen dem Spontannystagmus und erhaltene vestibulookuläre Reflexe. Die häufigste Ursache ist dabei eine ischämische Läsion im Pons oder im Cerebellum. Ein Beispiel für eine Erkrankung ohne dauerhafte Schädigung wäre die vestibuläre Migräne, die neben ihrer typischen Kopfschmerzen deutliche vestibuläre Beschwerden (Schwindel, Übelkeit, Erbrechen) bis zu 72 Stunden aufweist (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 2021). Eine Schädigung

des Kleinhirns bzw. vestibulocerebellärer Bahnen wird häufiger von Zusatzsymptomen wie eine Ataxie oder Dysarthrie begleitet, sodass ein isolierter cerebellärer Schwindel selten ist, der in seinem Ausmaß typischerweise unabhängig vom Augenschluss ist.

1.2.1.3. Pathologien des sensiblen Systems

Kommt es zu einer Störung der Propriozeption, mindert dies den nach zentral weitergeleiteten Informationsgehalt bezüglich der Stellung von Körper und Extremitäten. Klinisch präsentiert sich das durch einen gestörten Lagesinn und/oder einen positiven Romberg-Stehversuch, bei dem es nach Augenschluss zu einem Schwanken und Angabe von Schwindel kommt. Eine Schädigung der Propriozeption kann zu einer sensiblen Ataxie führen. Die häufigste Ursache in westlichen Ländern hierfür ist eine distale, symmetrische Polyneuropathie bedingt durch einen Diabetes mellitus. Ein Beispiel für die Schädigung der Hinterstränge, in der die epikritische Informationen nach zentral geleitet wird, ist die funikuläre Myelose durch einen Vitamin-B12-Mangel (Mathis et al., 2021).

1.2.2. Gleichgewicht bei Parkinsonsyndromen

1.2.2.1. Gleichgewicht beim idiopathischen Parkinsonsyndrom

Mit Fortschreiten des IPS kommt es zur Störung nahezu aller am Gleichgewicht beteiligter Komponenten und sorgt für zunehmende Stürze (Rinalduzzi et al., 2015), worauf die dopaminerge Therapie nur geringen positiven Einfluss hat. Beim Bewegungsapparat folgen nach anfänglichen Haltungsinstabilitäten in Knie-, Hüft- und Schultergelenken später auch axiale Fehlstellungen wie zum Beispiel Camptocormie, eine Skoliose oder ein Antecollis. Haltungsreflexe verzögern sich deutlich. Störungen des visuellen Systems äußern sich in einer verminderten Pupillenreaktivität, verlangsamten Augenbewegungen, verminderter Wahrnehmung der eigenen Bewegung und Geschwindigkeiten anderer Subjekte und Objekte. Das vestibuläre System sei erst mit weiterem Fortschreiten beteiligt und vor allem durch eine verminderte vestibuläre Reizwahrnehmung geprägt. Im somatosensorischen System vermindert sich die Kinästhesie, die durch dopaminerge Medikation sogar verschlechtert wird. Durch all diese Störungen zeigen sich bei Testungen der posturalen Stabilität zwar normale Latenzen in der Muskelantwort, jedoch mit deutlich erhöhter Bewegungsamplitude und zusätzlich unflexibel koordinierte

Haltungsreaktionen, bedingt durch eine gleichzeitige Aktivierung von ventraler und dorsaler Rumpfmuskulatur.

1.2.2.2. Gleichgewicht bei atypischen Parkinsonsyndromen

Bei den AP werden die Gleichgewichtsstörungen, trotz möglicherweise ähnlichen Phänotyp, auf andere Pathomechanismen zurückgeführt (Raccagni et al., 2020). Bei der MSA zeigt sich neben einem Pisa-Syndrom (laterale Rumpfflexion im Sitzen oder Stehen) ein disproportionierter Antecollis. Durch die autonome Funktionsstörungen besteht eine ausgeprägte orthostatische Hypotension. Zusätzlich ist das Gangbild beim cerebellärem Typ breitbasig ataktisch. Bei der PSP kommt es vor allem zu Stürzen nach hinten. Hierzu tragen ein Retrocollis als auch eine vertikale Blickparese bei. Durch die frontale Dysexekution vermindert sich die Risikowahrnehmung und somit sind trotz merklichen unsicherem Gangbild die eigenen Bewegungen häufig falsch und abrupt. Die Gleichgewichtsstörung bei der CBD ist hauptsächlich durch die deutlich asymmetrische Apraxie und Dystonie der Extremitäten geprägt.

1.3. Vestibulär evozierte myogene Potentiale

Vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMP) sind im weitesten Sinne Reflexantworten des Vestibularorganes auf einen (starken) akustischen oder vibratorischen Reiz, der durch eine hohe Intensität gekennzeichnet ist und somit ebenfalls zu Scherbewegungen in der Gallertmasse führt. Nach Reizwahrnehmung in Sacculus und Utriculus folgt eine Weiterleitung über den Hirnstamm zu verschiedenen motorischen Kerngebieten und Motoneuronen im Myelon, die wiederum eine Muskelantwort hervorrufen. Somit entsprechen diese Potentiale den Kopf- und Körperstellreflexen. 1992 haben als Erste Colebatch und Halmagyi VEMP am Menschen abgeleitet und beschrieben (Colebatch und Halmagyi, 1992).

1.3.1. Cervicale VEMP

Colebatch und Halmagyi applizierten dabei laute Klicktöne und leiteten ipsilateral über den M. sternocleidomastoideus Muskelpotentiale ab und wiesen das Vestibularorgan als Ursprung nach. Weitere Voraussetzungen für die Messung waren noch eine Kontraktion während der Ableitung über den entsprechenden Muskel sowie die Mittelung der einzelnen Muskelpotentiale. Dieses Potential war

durch ein positives Maximum nach einer Latenz von ca. 13 ms (P13) und einem negativen Maximum nach ca. 23 ms (N23) definiert. Da in späteren Studie weitere Ableitungsorte beschrieben werden konnten, wie die äußeren Augenmuskeln oder der M. masseter, nennt man diese Potentiale cervicale VEMP. Der neuroanatomische Weg nach Eingang in den Nucleus vestibularis folgt am ehesten dem Tractus vestibulospinalis medialis zu den spinalen Kerngebieten der spinalen Wurzel des Nervus accessorius und letztlich zum M. sternocleidomastoideus (Rosengren et al., 2010).

1.3.2. Okuläre VEMP

2003 beschrieben Todd et al. (2003) erstmalig Muskelpotentiale nach akustischer Reizung des vestibulären Systems über der oberen Gesichtshälfte. In weiteren Arbeiten wurde der Ursprung aus den äußeren Augenmuskeln detektiert und das Amplitudenmaximum über dem Auge kontralateral zum Stimulationsort gesehen. Aufgrund der Nutzung von Oberflächen Elektroden zur Messung wurde als Ableitungsort der M. obliquus inferior als am nächsten zur Haut gelegener, äußerer Augenmuskel festgelegt. Mit Kontraktion und nach Mittelung erhält man ein Potential mit einer negativen Spitze nach ca. 10 ms Latenz (N10) und eine positive Spitze nach ca. 15 ms (N15). Folgender neuroanatomischer Weg wird dabei für die okulären VEMP vermutet: Nach dem ipsilateralen Vestibulariskerngebiet kreuzen die Fasern auf die Gegenseite über den Fasciculus longitudinalis medialis zum Nucleus oculomotorius, der unter anderem den M. obliquus inferior innerviert (Rosengren et al., 2010).

1.3.3. Anwendung in der Neurologie

Einen routinemäßigen Einsatz für VEMP findet sich aktuell in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde als Ergänzung zur Kalorik und Audiometrie bei der Diagnostik von peripherem Schwindel und Hörschädigungen (Walther et al., 2010). In der Neurologie werden VEMP aktuell nur für wissenschaftliche Fragestellungen angewendet. Kritisch sind dabei jedoch die teils erheblichen Unterschiede in den Messmethoden zu sehen: von der Reizart (akustisch oder vibratorisch) und -intensität, dem Ausmaß und Monitoring der muskulären Kontraktion während der Messung bis hin zum Stimulationsort beim vibratorischen Reiz (Rosengren et al., 2019).

1.3.3.1. Ergebnisse bei Parkinsonsyndromen

Bisher finden sich nur wenige Studien (De Natale et al., 2015a, 2015b; Pollak et al., 2009; Pötter-Nerger et al., 2012, 2015; Shalash et al., 2017) zu VEMP bei Patienten mit Parkinsonsyndromen, umfassen meist nur das IPS und sind in ihren Ergebnissen heterogen. Dabei scheinen cervikale VEMP beim IPS überwiegend nicht pathologisch verändert zu sein. Okuläre VEMP hingegen waren häufig in Amplitude und/oder Latenzen alteriert. Zudem zeigten sich die Ergebnisse nicht signifikant abhängig von Krankheitsstadium (De Natale et al., 2015b) oder bestehender Medikation (Pötter-Nerger et al., 2015). Neuere Studien weisen auch auf einen Zusammenhang von REM-Schlafverhaltensstörung beim IPS und dem Ausmaß der Veränderungen bei VEMP und interpretierten REM-Schlafverhaltensstörungen als Zeichen des Krankheitsprogresses und als Marker für alterierte VEMP (Xie et al., 2022). Einige Autoren (Venhovens et al., 2016; Scarpa et al., 2020; Carpinelli et al., 2020) schlossen auch einzelne AP ein, wobei teilweise die Gruppen heterogen und/oder klein ausfielen oder Vergleiche zum IPS fehlten. Wo Vergleiche stattfanden, konnten keine Unterschiede in den cervikalen oder okulären VEMP zwischen den verschiedenen Parkinsonsyndromen detektiert werden.

1.4. Ziel der Studie

Aus der bisherigen Einleitung und im internationalen Konsens ist die Differenzierung zwischen IPS und AP weiterhin eine diagnostische Herausforderung. Die Notwendigkeit für eine frühere, genauere Differenzialdiagnose liegt vor allem in der unterschiedlichen Prognose, therapeutischen Implikationen und Lebenserwartung der jeweiligen Erkrankungen. Spezifische medikamentöse Therapien sind bei AP gegenwärtig noch sehr limitiert, weshalb man für diese Gruppe meist unnötige, dopaminerge Medikation frühzeitig vermeiden will. Unabhängig von therapeutischen Aspekten ist auch eine möglichst frühe, korrekte Diagnosestellung in der Regel für den Patienten und seine Angehörigen sehr wichtig und Voraussetzung für eine entsprechende Lebensplanung sowie frühe Integration in ein passendes interdisziplinäres Versorgungsteam (Williams und Litvan 2013). Ziel dieser Studie ist die Charakterisierung der VEMP bei IPS und AP. Mittels VEMP soll elektrophysiologisch eine funktionelle Hirnstammteilnahme bei den

unterschiedlichen Parkinsonsyndromen nachgewiesen werden. Als weiterer Parameter der klinischen Beeinträchtigung der Hirnstammfunktion soll eine statische Gleichgewichtstestung erfolgen. Ein Zusammenhang zwischen pathologischen VEMP und einer Beeinträchtigung der posturalen Stabilität soll untersucht werden, die möglicherweise zu einer Differenzierung zwischen den unterschiedlichen Parkinsonsyndromen beiträgt.

2. Publikationsmanuskript

Clinical Neurophysiology 132 (2021) 2808–2819



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Neurophysiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinph



Differentiating neurodegenerative parkinsonian syndromes using vestibular evoked myogenic potentials and balance assessment



Dietrich Klunk^{a,c,1}, Timo B. Woost^{a,b,1}, Christopher Fricke^a, Joseph Classen^a, David Weise^{a,d,*}

^a Department of Neurology, University of Leipzig, Liebigstraße 20, 04103 Leipzig, Germany

^b Department of Psychiatry and Psychotherapy, Center for Psychosocial Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE), Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany

^c Department of Neurology, Altenburger Land Hospital, Am Waldessaum 10, 04600 Altenburg, Germany

^d Department of Neurology, Asklepios Fachklinikum Stadroda, Bahnhofstraße 1A, 07646 Stadroda, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 7 August 2021

Available online 14 September 2021

Keywords:

Vestibular evoked myogenic potentials

Parkinson's disease

Atypical parkinsonism

Posturography

Balance assessment

HIGHLIGHTS

- Ocular Vestibular Evoked Myogenic Potentials (oVEMP) and posturography may help to distinguish between different entities of parkinsonism.
- Cervical VEMP are not significantly altered in patients with parkinsonian syndromes.
- No correlation was found between VEMP and posturographic parameters.

ABSTRACT

Objective: Vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) were investigated to differentiate between parkinsonian syndromes. We correlated balance and VEMP parameters to investigate the VEMP brain-stem circuits as possible origin for postural instability.

Methods: We assessed clinical status, ocular and cervical VEMP (oVEMP, cVEMP) and conducted a balance assessment (posturography, Activities-specific Balance Confidence Scale, Berg Balance Scale, modified Barthel Index) in 76 subjects: 30 with Parkinson's disease (PD), 16 with atypical parkinsonism (AP) and 30 healthy controls. VEMP were elicited by using a mini-shaker on the forehead.

Results: Patients with PD had a prolonged oVEMP n10 in comparison to controls and prolonged p15 compared to controls and AP. Patients with AP showed reduced oVEMP amplitudes compared to PD and controls. cVEMP did not differ between groups. Postural impairment was higher in AP compared to controls and PD, particularly in the rating scales. No correlations between VEMP and posturography were found. A support vector machine classifier was able to automatically classify controls and patient subgroups with moderate to good accuracy based on oVEMP latencies and balance questionnaires.

Conclusions: Both oVEMP and posturography, but not cVEMP, may be differentially affected in PD and AP. We did not find evidence that impairment of the cVEMP or oVEMP pathways is directly related to postural impairment.

Significance: oVEMP and balance assessment could be implemented in the differential diagnostic work-up of parkinsonian syndromes.

© 2021 International Federation of Clinical Neurophysiology. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Abbreviations: ABC-16, Activities-specific Balance Confidence Scale (German Version); AP, atypical parkinsonism; C, control group; CBD, corticobasal degeneration; COP, center of pressure; cVEMP, cervical VEMP; EEG, electroencephalography; EMG, electromyography; MDS, Movement Disorder Society; MDS-UPDRS-III, Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III; MSA, multiple system atrophy; MSA-C, MSA cerebellar subtype; MSA-P, MSA parkinsonian subtype; oVEMP, ocular VEMP; PD, Parkinson's disease; PSP, progressive supranuclear palsy; ROC, receiver operating characteristic; SVM, support vector machine(s); VEMP, vestibular evoked myogenic potential(s).

* Corresponding author at: Department of Neurology, Asklepios Fachklinikum Stadroda, Bahnhofstraße 1A, 07646 Stadroda, Germany.

E-mail address: da.weise@asklepios.com (D. Weise).

¹ These authors contributed equally to the manuscript.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.08.012>

1388-2457/© 2021 International Federation of Clinical Neurophysiology. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder (Lee and Gilbert, 2016) with a rising prevalence with age (Pringsheim et al., 2014). Its cardinal features are bradykinesia in combination with muscular rigidity and/or rest tremor (Postuma et al., 2015). Atypical parkinsonism (AP) collectively refers to less common conditions, and includes a heterogeneous group of neurodegenerative disorders that can be divided into synucleinopathies (multiple system atrophy (MSA), Lewy body dementia) and tauopathies (progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD)) based on the underlying molecular pathology. They are marked with a more extensive degeneration, more rapid disease progression, little to no response to levodopa and additional symptoms. These symptoms include autonomic dysfunction or ataxia (MSA) (Gilman et al., 2008), ocular motor dysfunction, postural instability, akinesia or cognitive dysfunction (PSP) (Höglinger et al., 2017), and cortical signs like apraxia, aphasia, myoclonus or alien limb phenomenon (CBD) (Armstrong et al., 2013).

A correct and early diagnosis of AP is important to inform patients, their relatives and caregivers about the disease and its prognosis and to facilitate further integration in an interdisciplinary care (Williams and Litvan, 2013). Current diagnostic criteria for PD and AP include clinical, autonomic, olfactory, neuropsychological testing and structural and functional neuroimaging as well as neurophysiological assessment (Berardelli et al., 2013). Electrophysiological investigations might be helpful to distinguish between pathophysiological mechanisms underlying PD or AP (for review see Valls-Solé and Valldeoriola, 2002; Valls-Solé, 2005). Such investigations are generally easy and fast to perform, low-cost and without substantial side effects.

Vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) (Colebatch and Halmagyi, 1992; McAngus Todd et al., 2003) can be evoked acoustically or by vibration through stimulation of the vestibular system and are elicited at cervical (M. sternocleidomastoideus, cervical VEMP (cVEMP)) (Papathanasiou et al., 2014) or extraocular muscles (M. obliquus inferior, ocular VEMP (oVEMP)) (Rosengren et al., 2005). While oVEMP is thought to be predominantly governed by the utriculo-ocular reflex, the cVEMP is believed to reflect the sacculo-collic reflex (Murofushi, 2016). However, the distribution of saccular or utricular fibres also depends on the stimulus type (air-conducted or bone-conducted) (Govender et al. 2015). It is reasonable to expect that these brainstem neuronal circuits contribute to postural adjustments (Murofushi et al., 2012; Saka et al., 2014) and may be involved in an increased risk of falling (Venhovens et al., 2016) even though studies by De Natale found an inverse correlation of postural instability and pathological VEMP parameters (De Natale et al., 2015a, 2015b). Although neither peripheral nor central vestibular pathways are prominently involved in the neurodegenerative pattern of any of the parkinsonian syndromes, there is evidence for neuropathological changes in the vestibular nucleus complex and even the root of the vestibular nerve (Seidel et al., 2015). Several recent studies suggest that the neuropathology of PD extends into the central vestibular system and is therefore likely to affect not only some vestibular reflexes but also autonomic, limbic system and cortical projections carrying vestibular information (for review see Smith, 2018).

Studies of VEMP in parkinsonian disorders have revealed mixed results. Pollak et al. (2009) found unaltered air-conducted cVEMP latencies in PD patients compared to a control group, however, cVEMP were more often absent in PD patients. De Natale et al. (2015b) described smaller air-conducted VEMP amplitudes in PD patients compared to controls in masseter and inferior oblique muscles, again with no significant differences of cVEMP latencies;

latency and amplitude differences were independent of the patients' disease stage (De Natale et al., 2015a; Pollak et al., 2009). In another study, air- and bone-conducted oVEMP latencies were delayed and amplitudes were smaller in PD patients, with no difference in cVEMP (Pötter-Nerger et al., 2015). Venhovens et al. (2016) tested air-conducted VEMP in 30 PD patients and in a group of 14 AP patients (including five subjects with vascular parkinsonian syndrome). Patient groups (PD and AP) had a higher rate of abnormal VEMP responses compared to controls (e.g. absent responses), but mean latencies (n10/p13) and mean amplitudes (cVEMP/oVEMP) did not differ significantly between the three groups. Reliable differentiation between both patient groups was not possible. However, a correlation between pathological VEMP and prior falls was found.

In summary, since VEMP utilize reflex arcs passing through the brainstem, assessing VEMP may reveal functional brainstem involvement in different parkinsonian syndromes. In this study, we aimed to comprehensively characterize VEMP in a larger group of PD and AP patients. We hypothesized that oVEMP and cVEMP show smaller amplitudes and prolonged latencies in patients with PD and AP compared to healthy controls. We further addressed the hypothesis that impaired brainstem function (as assessed by oVEMP and cVEMP) may be related to postural disturbances (as assessed with a force platform and balance scores/ratings). Thus, we assumed that different patterns in VEMP and force platform parameters could be useful to distinguish between PD and AP.

2. Methods

2.1. Subjects

Seventy-six subjects participated in this controlled, experimental, cross-sectional study: 30 patients with PD (all fulfilling the MDS criteria for Parkinson's disease (Postuma et al., 2015)), 16 patients with atypical neurodegenerative parkinsonian syndromes (AP; seven with MSA (MSA-C n = 4, MSA-P n = 3), nine with tauopathies (including PSP and CBD)) and 30 age- and sex-matched healthy controls. MSA patients fulfilled the criteria for probable MSA by Gilman et al. (2008), PSP patients the criteria by Höglinger et al. (2017) and CBD-patients the criteria by Armstrong et al. (2013). Patients who were on levodopa (PD = 25, PSP = 1, MSA = 1, CBD = 1), were tested during subjective ON-state. Data from patients under levodopa and not under levodopa was analysed altogether. Healthy controls and patients had no medical history and clinical signs of neurological (except the patients' parkinsonian syndrome), otological or relevant ophthalmological diseases. In particular, there were no signs of sensory impairment. Furthermore, patients with deep brain stimulation and troublesome dyskinesia were excluded. Patients were recruited at the out- and inpatient clinic of the Department of Neurology at the University Hospital Leipzig, healthy controls out of a database of volunteers. Recordings took place from January 2017 until February 2018. The research protocol was in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local Ethics Committee (University of Leipzig, file number 305/16-ek). Written informed consent was obtained from each participant.

2.2. Clinical assessment

All healthy controls and patients were tested by an experienced physician of the Department of Neurology in an overall neurological examination. Patients were asked in detail about their course of disease including the presence of motor fluctuations, freezing of gait and medication (see supplementary table 1). We questioned all participants about previous falls in the last 12 months, and if

falls had occurred, about the detailed circumstances. Balance questionnaires and tests are explained later. MDS-UPDRS-III score was used to estimate the severity of parkinsonian motor symptoms. Screening for global cognitive performance was performed applying the German version of the Montreal Cognitive Assessment (Bartusch and Zipper, 2004).

2.3. Vestibular evoked myogenic potentials (VEMP)

2.3.1. Stimulation and recording

VEMP stimulation and recordings were performed as reported in detail by Rosengren et al. (2010). In brief, subjects were seated in a comfortable reclining chair. Recordings based on noninvasive surface electromyography (EMG). For oVEMP the active electrodes were placed over the infraorbital margin at the level of the inferior oblique muscle and the reference electrodes 1–2 cm below. For cVEMP the active electrodes were placed at the middle of the upper third of the sternocleidomastoid muscle and the reference electrodes on the manubrium. The ground electrode was always placed at the left forearm.

VEMP were triggered by a mini-shaker (Type 4810, Brüel & Kjær), placed on the forehead near Fz (according to the EEG 10/20 system). One stimulus had a frequency of 500 Hz and a duration of 4 ms. The acceleration of a stimulus equaled 0.1–0.2 g measured by an accelerometer (DTS 3D Accelerometer, Noraxon) using software myoResearch 3 (Version 3.4.5, Noraxon). For oVEMP we applied 150 stimuli, for cVEMP 200 stimuli at a frequency of 5 Hz. EMG responses to each stimulus were recorded from –20 ms to 80 ms using Signal (version 4.08) and a CED Micro1401 A/D converter (Cambridge Electronic Design). For oVEMP, participants were asked to look upwards maximally for preinnervation. If upward gaze was impaired the examiner asked the patient to fix a fixed point and bent the patient's head forward. oVEMP were measured on both sides simultaneously. We assessed cVEMP on both sides separately. Therefore, the head was turned to the opposite side and tilted over and the participants were asked to push the head further against the examiner's hand. Participants were instructed to exert a force equaling 30 to 40 % of their individual maximum force as established beforehand for preinnervation. This was monitored online by the examiner using the EMG readings recorded in Signal.

2.3.2. Analysis

Latencies (n10 and p15 for oVEMP; p13 and n23 for cVEMP) and peak-to-peak amplitudes were determined semi-automatically in custom written software (MatLab 2011, Mathworks), which then were used for further statistical analyses. The analysis of amplitudes and latencies was performed offline with the investigators (DK, DW) blinded for the identity and clinical status of the participants. The cVEMP amplitude was corrected as suggested by Nguyen et al. (2010), dividing the raw peak-to-peak amplitude by the rectified background EMG activity recorded during the 10 ms interval immediately prior to stimulus onset. For the oVEMP amplitude we used the raw values. The EMG was amplified (10000x for oVEMP, 1000x for cVEMP), bandpass-filtered (low-pass 2 kHz, high-pass 5 Hz) and digitized (Power 1401, Cambridge Electronic Design, Cambridge UK; sampling rate 10 kHz for oVEMP, 5 kHz for cVEMP). As no differences between sides were found, the results for each side were used to calculate mean cervical and ocular VEMP amplitudes and latencies.

2.4. Balance assessment

For posturography we used a pressure distribution measurement platform (FDM-S, Zebris medical Ltd.). Participants were asked to stand still and barefoot for thirty seconds on this platform,

first with eyes opened and then with eyes closed. We recorded the path length and the area of the center of pressure (COP) during 30 s. Both path length and area increase with the extent of sway. Furthermore, we used an assessment of questionnaires and rating instruments. We used the Activities-specific Balance Confidence Scale (ABC-16) (German version by Schott, 2008) and the Berg Balance Scale (German version by Scherfer et al., 2006), that are characterized by a good correlation with static posturography in PD patients (Johnson et al., 2013). The modified Barthel Index (Collin et al., 1988) was determined due to simple execution and known prediction of falls (von Renteln-Kruse et al., 2006).

2.5. Prediction of pathological state using VEMP and posturography data

In order to quantify the usefulness of the investigated parameters for classifying healthy controls and patients as well as patients according to the type of underlying pathology we employed an automatic classification by linear support vector machines (SVM). The classifiers were trained repeatedly on VEMP and/or posturography parameters (COP) as well as on ABC-16 and Berg Balance Scale data. The SVM were automatically optimized with respect to their hyperparameters. We used a two-stage approach where we first trained the classifier to detect the healthy and pathological condition. SVM were trained using or omitting combinations of parameters in order to uncover which parameters are most useful for driving the automatic classification. In particular, as only oVEMP data showed statistically significant differences, we excluded cVEMP data from the analysis and as we found that classification accuracy decreased using oVEMP amplitudes we also excluded these. Further alterations of the parameter combinations used for training the classifier are reported in the corresponding results section for clarity reasons. The analysis was implemented using Matlab 2020a (Mathworks).

2.6. Statistical analysis

To determine normal distribution we used the Shapiro-Wilks test, histograms and Q-Q plots. Because of these results (skewed distribution for most variables) we decided to perform non-parametric tests (Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U test as appropriate) and chi-squared test for nominal values. Two-tailed Spearman correlation was used to detect a correlation between VEMP parameters, posturographic assessment and questionnaires/rating instruments. Post hoc analysis was performed using Mann-Whitney U tests (exact, two-tailed significance p). These statistical analyses were performed with SPSS version 25.0 (IBM Corporation; New York, NY, USA). Effects were considered significant, if $p < 0.05$ and p was robust after using the false discovery rate correction procedure for multiple comparisons (Curran-Everett, 2000) at a false discovery rate of 0.05. To interpret the significant p -values we reported the effect sizes η^2 and r for significant results of the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U, depending on ordinal or continuous data.

3. Results

Age and sex distribution did not differ between the groups. The PD group had a longer disease duration compared to the AP group (see Table 1).

3.1. Clinical assessments

Group differences for the clinical assessments are shown in Table 1 and results of the post hoc tests in Table 2. MDS-UPDRS-

Table 1

Demographic and clinical characteristics of the subject groups. Note: Values in the columns C, PD and AP given in mean \pm standard deviation (n and sex are absolute values), 95% confidence interval is given in brackets. ^aAs tested with Kruskal-Wallis test: H, df, p (asymptotic significance). ^bAs tested with two-tailed Chi-Square test: χ^2 , df, p (exact significance). ^cAs tested with two-tailed Mann-Whitney U test: z, p (exact significance). ^dThe result of one subject had to be excluded. ABC-16 = Activities-Specific Balance Confidence Scale (German version), AP = atypical parkinsonism, C = control group, f = female, m = male, MDS-UPDRS-III = Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, n = number of participants, PD = Parkinson's disease.

	C	PD	AP	Group difference
n	30	30	16	
age	63.4 \pm 11.8	65.1 \pm 10.8	67.8 \pm 8.5	H = 0.912, df = 2, p = 0.634 ^a
sex (f/m)	12/18	12/18	7/9	$\chi^2 = 0.074$, df = 2, p = 1.000 ^b
duration of disease (years)	-	7.7 \pm 4.9 [5.9–9.6]	3.5 \pm 3.6 [1.6–5.4]	z = -3.280, p < 0.001 ^c
MDS-UPDRS-III	-	19.7 \pm 8.9 [16.4–23.0]	38.7 \pm 17.1 [29.6–47.8]	z = -3.923, p < 0.001 ^c
Hoehn & Yahr	-	2.1 \pm 0.7 [1.9–2.4]	3.6 \pm 1.3 [2.9–4.2]	z = -4.132, p < 0.001 ^c
MoCA	27.8 \pm 1.9 [27.1–28.5]	25.9 \pm 4.1 [24.4–27.5]	19.9 \pm 7.1 [15.9–23.8] ^d	H = 27.069, df = 2, p < 0.001 ^a
ABC-16	94.7 \pm 4.8 [92.9–96.5]	77.9 \pm 19.3 [70.7–85.1]	41.2 \pm 26.5 [27.1–55.3]	H = 38.834, df = 2, p < 0.001 ^a
Berg Balance Scale	55.8 \pm 0.6 [55.5–56.0]	54.6 \pm 2.2 [53.8–55.5]	34.7 \pm 22.7 [22.6–46.8]	H = 37.253, df = 2, p < 0.001 ^a
Modified Barthel Index	19.9 \pm 0.7 [19.6–20.1]	19.4 \pm 1.0 [19.0–19.8]	14.3 \pm 6.8 [10.7–18.0]	H = 21.669, df = 2, p < 0.001 ^a

Table 2

Post hoc test results for clinical characteristics. Note: ^aAs tested with two-tailed Mann-Whitney U test: z, p (exact significance), r (effect size). * = Significance preserved after false discovery rate correction for multiple comparisons at a false discovery rate of 0.05. ABC-16 = Activities-Specific Balance Confidence Scale (German version), AP = atypical parkinsonism, C = control group, f = female, m = male, MDS-UPDRS-III = Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, PD = Parkinson's disease.

		Post hoc test ^a
MDS-UPDRS-III	PD vs. AP	z = -3.923, p < 0.001*, r = -0.58
Hoehn & Yahr	PD vs. AP	z = -4.132, p < 0.001*, r = -0.61
MoCA	C vs. PD	z = -2.194, p = 0.028*, r = -0.28
	C vs. AP	z = -4.949, p < 0.001*, r = -0.74
	PD vs. AP	z = -3.738, p < 0.001*, r = -0.56
ABC-16	C vs. PD	z = -3.577, p < 0.001*, r = -0.46
	C vs. AP	z = -5.542, p < 0.001*, r = -0.82
	PD vs. AP	z = -4.164, p < 0.001*, r = -0.61
Berg Balance Scale	C vs. PD	z = -2.712, p = 0.006*, r = -0.35
	C vs. AP	z = -5.597, p < 0.001*, r = -0.83
	PD vs. AP	z = -4.483, p < 0.001*, r = -0.66
Modified Barthel Index	C vs. PD	z = -2.643, p = 0.012*, r = -0.34
	C vs. AP	z = -4.441, p < 0.001*, r = -0.65
	PD vs. AP	z = -2.883, p = 0.003*, r = -0.43

III scores and Hoehn & Yahr stages were higher in AP compared to the PD group. The MoCA score was higher in the control group compared to AP and PD groups and higher in PD compared to AP group. The result of one AP patient's MoCA had to be excluded since he was not able to hold a pen, leading to an artificially low score.

3.2. oVEMP

All participants had responses in oVEMP testing. Group differences are shown in Table 3A. N10 was delayed in PD compared to control group. There was only a trend of a longer n10 latency in AP compared to controls and in the PD compared to the AP group. P15 was delayed in PD patients compared to controls and in PD compared to AP patients, but there was no difference between AP and the control group. oVEMP amplitude was lower in AP group compared to control and PD groups, controls and PD patients did not differ (see Table 3B and Fig. 1). No differences were found between patients with tauopathy (PSP and CBD) and MSA (data not shown).

3.3. cVEMP

All participants had responses in cVEMP testing. Group differences are shown in Table 3A. Post hoc testing did not reveal significant differences between groups after correction for multiple comparisons. However, there was a strong statistical trend for

the difference between the control group, and AP and PD, respectively, for a delayed p13 latency, for the difference between the control group and the PD group for a delayed n23 latency and for a lower cVEMP amplitude between control and PD group (see Table 3B and Fig. 2).

3.4. Posturography and questionnaires/rating scales

Group differences in posturography are shown in Table 3A. We considered only trials with open eyes to minimize any influence of otherwise subclinical sensory impairments. We had to exclude the data of two PD patients since they had dyskinesia due to medication and five AP patients who were unable to stand due to the advanced disease progression. We found significant group differences for both COP area and COP path length. Post hoc testing (see Table 3B) revealed a larger COP area in AP group compared to controls (see Fig. 3A) and a larger COP path length both in AP group compared to control group and to PD group (see Fig. 3B). We did not find any differences in the remaining post hoc tests.

Between all groups, differences were revealed concerning the ABC-16 score, the Berg Balance Scale and the modified Barthel Index (see Table 2), with AP patients being affected more severely than PD patients. Based on the effect sizes (see Table 2) ABC-16 and Berg Balance Scale seem to differ widely between the control and the AP group as well as between the PD and the AP group. Between the control and the PD group, we saw only a moderate effect size. Even though the modified Barthel Index generated significant results, the discriminatory power was lower compared to the other two.

As expected, ABC-16, Berg Balance Scale and modified Barthel Index had a negative correlation with COP area and path length, each with open eyes (see Table 4). Except for a missing correlation between cVEMP amplitude and ABC-16, oVEMP and cVEMP amplitudes had a moderate positive correlation with the Berg Balance Scale, the ABC-16 and the modified Barthel Index, respectively (see Table 4). We found no correlation between COP area and path length with open eyes and any oVEMP or cVEMP parameter (data not shown).

3.5. Automatic classification of healthy controls and patient subgroups using SVM

We trained optimized linear support vector machines on VEMP and posturography data as well as on ABC-16 and Berg Balance Scale scores to classify healthy controls, patients and patient subgroups. The first classifier was trained with oVEMP latencies n10 and p15 as well as on posturography COP data and was able to label the datasets correctly as "healthy" or "patient" with an

Table 3

A VEMP and posturography parameters of the subject groups. **B** Post hoc analysis. Note: All values in the columns C, PD and AP given in mean ± standard deviation, 95 % confidence interval is given in brackets. ^aAs tested with Kruskal-Wallis test: H, df, p (asymptotic significance). ^bAs tested with two-tailed Mann-Whitney U test: z, p (exact significance), η^2 (if p-value < 0.05). ^cThe data of two PD subjects and five AP subjects had to be excluded. AP = atypical parkinsonism, C = control group, COP = center of pressure, cVEMP = cervical vestibular evoked myogenic potentials, oVEMP = ocular vestibular evoked myogenic potentials, PD = Parkinson's disease.

A	C	PD	AP	Group difference ^a
oVEMP				
n10 [ms]	10.5 ± 1.2 [10.1–11.0]	12.4 ± 2.1 [11.6–13.2]	11.2 ± 1.7 [10.3–12.1]	H = 12.064, df = 2, p = 0.002
p15 [ms]	14.1 ± 1.6 [13.5–14.7]	16.4 ± 2.3 [15.6–17.3]	14.8 ± 2.1 [13.7–15.9]	H = 17.322, df = 2, p < 0.001
amplitude [µV]	8.5 ± 5.0 [6.6–10.4]	9.1 ± 5.5 [7.0–11.1]	5.2 ± 2.8 [3.7–6.7]	H = 8.571, df = 2, p = 0.014
cVEMP				
p13 [ms]	14.5 ± 1.1 [14.1–14.9]	15.5 ± 1.9 [14.8–16.2]	15.3 ± 1.6 [14.4–16.1]	H = 6.414, df = 2, p = 0.040
n23 [ms]	21.4 ± 1.9 [20.7–22.1]	22.6 ± 2.4 [21.7–23.5]	22.2 ± 2.3 [20.9–23.4]	H = 4.412, df = 2, p = 0.110
amplitude corrected	1.5 ± 0.7 [1.2–1.8]	1.1 ± 0.4 [1.0–1.3]	1.3 ± 0.7 [0.9–1.6]	H = 5.055, df = 2, p = 0.080
posturography^c				
COP area (eyes open) [mm ²]	29.6 ± 26.8 [19.6–39.6]	55.5 ± 60.2 [32.1–78.8]	107.8 ± 101.2 [39.8–175.8]	H = 10.047, df = 2, p = 0.007
COP path length (eyes open) [mm]	102.5 ± 47.3 [84.8–120.2]	143.6 ± 111.0 [100.5–186.7]	244.3 ± 143.5 [147.9–340.7]	H = 11.796, df = 2, p = 0.003
B				
	PD vs. C ^b	AP vs. C ^b	PD vs. AP ^b	
oVEMP				
n10	z = -3.261, p < 0.001, η^2 = 0.18	z = -1.742, p = 0.082	z = -1.788, p = 0.075	
p15	z = -4.037, p < 0.001, η^2 = 0.28	z = -1.177, p = 0.245	z = -2.422, p = 0.015, η^2 = 0.13	
amplitude	z = -0.384, p = 0.708	z = -2.768, p = 0.005, η^2 = 0.17	z = -2.514, p = 0.011, η^2 = 0.14	
cVEMP				
p13	z = -2.196, p = 0.028, η^2 = 0.08	z = -2.065, p = 0.039, η^2 = 0.09	z = -0.346, p = 0.736	
n23	z = -2.011, p = 0.044, η^2 = 0.07	z = -1.361, p = 0.177	z = -0.358, p = 0.728	
amplitude corrected	z = -2.277, p = 0.022, η^2 = 0.09	z = -1.245, p = 0.220	z = -0.254, p = 0.811	
posturography^c				
COP area (eyes open)	z = -1.525, p = 0.130	z = -3.149, p = 0.001, η^2 = 0.24	z = -1.935, p = 0.054	
COP path length (eyes open)	z = -1.572, p = 0.117	z = -3.355, p < 0.001, η^2 = 0.27	z = -2.278, p = 0.022, η^2 = 0.13	

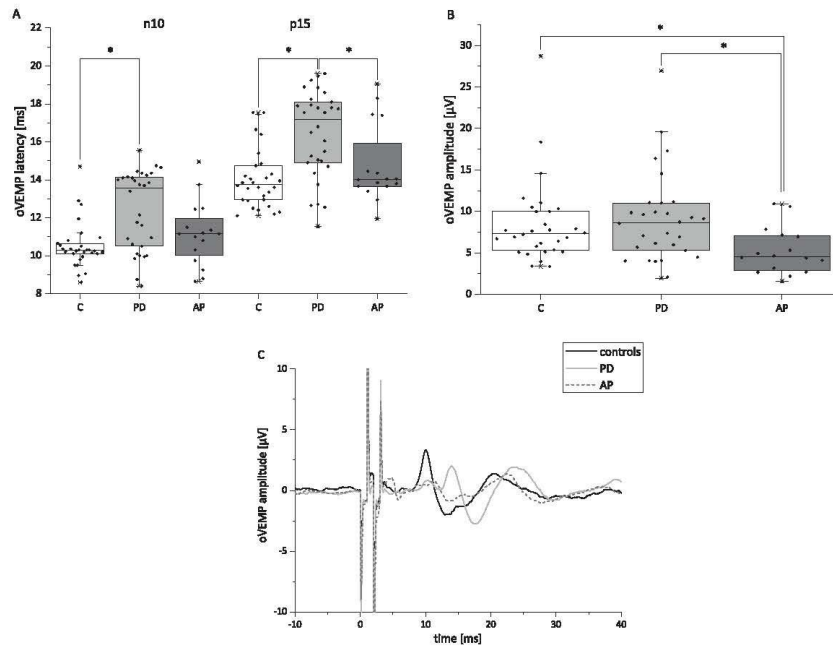


Fig. 1. A oVEMP latencies. B oVEMP amplitudes. C Grand-averaged oVEMP data of each group. Note: ◆ subject data, × 1 or 99 percent of data, - minimum/maximum, * = Significance preserved after false discovery rate correction for multiple comparisons between the three groups at a false discovery rate of 0.05. AP = atypical parkinsonism, C = control group, oVEMP = ocular vestibular evoked myogenic potential, PD = Parkinson's disease.

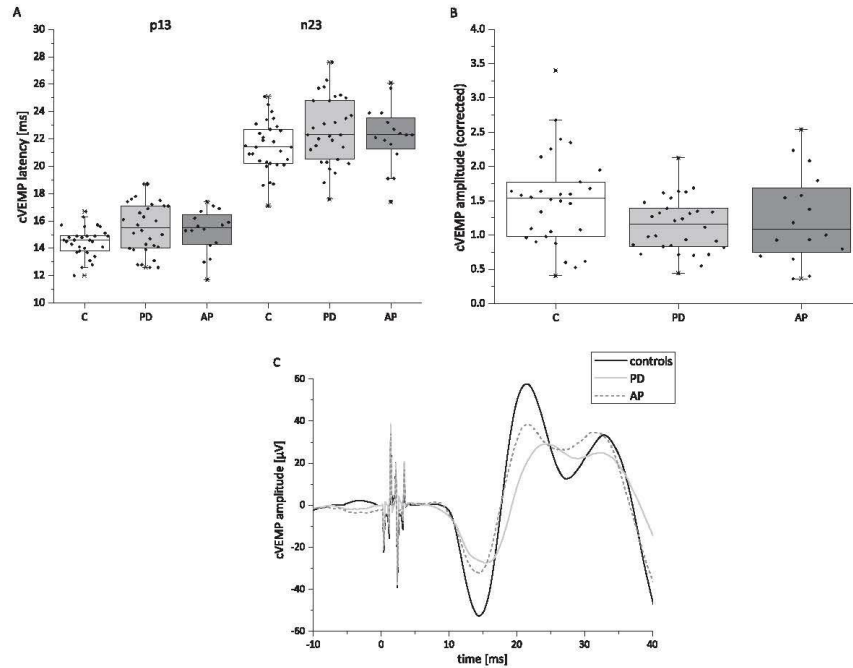


Fig. 2. A cVEMP latencies. B cVEMP amplitudes. C Grand-averaged cVEMP data of each group. Note: ◆ subject data, × 1 or 99 percent of data, - minimum/maximum, * = Significance preserved after false discovery rate correction for multiple comparisons between the three groups at a false discovery rate of 0.05. AP = atypical parkinsonism, C = control group, cVEMP = cervical vestibular evoked myogenic potential, PD = Parkinson's disease.

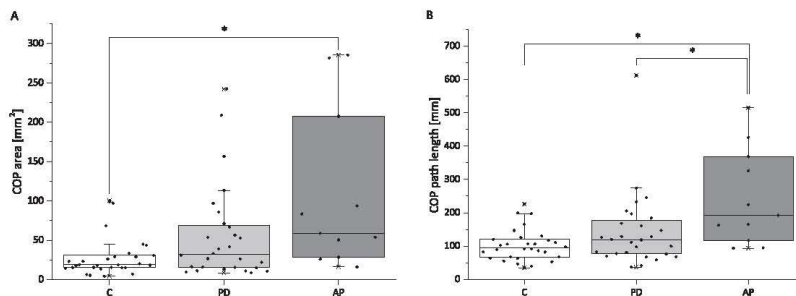


Fig. 3. A COP area. B COP path length. Note: ◆ subject data, × 1 or 99 percent of data, - minimum/maximum, * = Significance preserved after false discovery rate correction for multiple comparisons between the three groups at a false discovery rate of 0.05. AP = atypical parkinsonism, C = control group, COP = center of pressure, PD = Parkinson's disease.

accuracy of 75.4 %, reaching a sensitivity of 69.2 % and a specificity of 83.3 %. When excluding the posturography data we found that accuracy decreased to 65.8 % while sensitivity and specificity decreased to 58.7 % and 76.7 % respectively. Using only posturography the sensitivity decreased to 59.0 % while specificity remained at 76.7 %. Interestingly, when replacing the posturography data with the ABC-16 and Berg Balance Scale scores we found that the accuracy of the classifier increased markedly to 90.8 % with a sensitivity of 93.5 % and specificity of 86.7 %. When excluding oVEMP latencies we found that the sensitivity dropped to 76.1 % while specificity remained stable at 90.0 % (see Fig. 4A).

When training the linear SVM classifier on only PD and AP patient data in order to classify the type of disease we found that accuracy actually was higher when training with only the oVEMP latency data and excluding posturography data. The classifier using oVEMP latencies and posturography had an accuracy of 79.5 % and a high true positive rate for PD (96.4 %) but a low true positive rate for AP (36.4 %). Excluding posturography, the classifier reached an accuracy of 80.4 % with true positive rates for PD of 83.3 % and for AP of 75.0 %. When training with oVEMP and balance questionnaire scores we again achieved a markedly higher classification accuracy of 89.1 % with true positive rates for PD of 96.7 % and for AP of 75.0

Table 4

Spearman correlation between VEMP and COP parameters and questionnaires/rating scales pooled from the three groups (ABC-16, Berg Balance Scale, MoCA, modified Barthel Index) and clinical scores pooled from the patient groups (Hoehn & Yahr, MDS-UPDRS-III). Note: Two-tailed significance. * = Significance preserved after false discovery rate correction at a false discovery rate of 0.05. ABC-16 = Activities-Specific Balance Confidence Scale (German version), COP = center of pressure, cVEMP = cervical vestibular evoked myogenic potentials, MDS-UPDRS-III = Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, oVEMP = ocular vestibular evoked myogenic potentials, r_s = Spearman correlation coefficient.

	MoCA		MDS-UPDRS-III		Hoehn & Yahr		ABC-16		Berg Balance Scale		Modified Barthel Index	
	r_s	<i>p</i>	r_s	<i>p</i>	r_s	<i>p</i>	r_s	<i>p</i>	r_s	<i>p</i>	r_s	<i>p</i>
n10	-0.273	0.018	-0.019	0.900	0.072	0.635	-0.090	0.439	-0.172	0.137	-0.183	0.114
p15	-0.247	0.033	-0.151	0.316	0.021	0.888	-0.093	0.426	-0.116	0.319	-0.189	0.103
oVEMP amplitude	0.349	0.002*	-0.437	0.002*	-0.389	0.008*	0.331	0.004*	0.369	0.001*	0.259	0.024*
p13	-0.186	0.111	0.026	0.866	0.168	0.265	-0.075	0.520	-0.034	0.772	-0.080	0.492
n23	-0.202	0.083	< 0.001	0.998	0.009	0.951	-0.006	0.957	0.082	0.481	-0.050	0.669
cVEMP amplitude corrected	0.199	0.087	-0.236	0.115	-0.329	0.025	0.215	0.062	0.364	0.001*	0.317	0.005*
COP area (eyes open)	-0.234	0.055	0.442	0.005*	0.318	0.048	-0.325	0.007*	-0.328	0.006*	-0.339	0.004*
COP path length (eyes open)	-0.351	0.003*	0.428	0.007*	0.317	0.050*	-0.424	< 0.001*	-0.408	< 0.001*	-0.414	< 0.001*

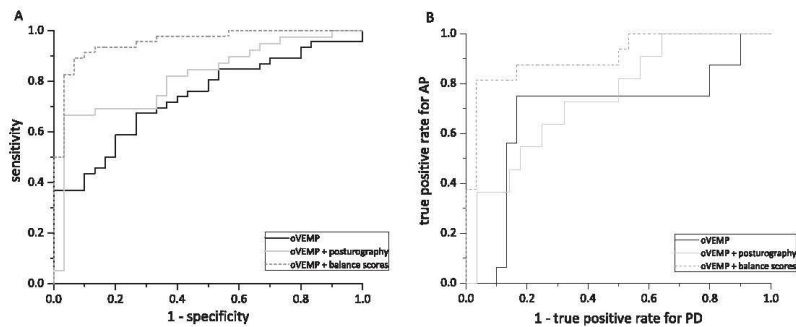


Fig. 4. A ROC curves for classifiers to differentiate between healthy controls and patients. B ROC curves for classifiers to differentiate between AP and PD patients. Note: AP = atypical parkinsonism, oVEMP = ocular vestibular evoked myogenic potential, PD = Parkinson's disease, ROC = receiver operating characteristic.

%. Excluding oVEMP latencies, the classifier demonstrated a slightly reduced overall accuracy of 87.0 % and the positive predictive value for PD decreased to 90.0 % while the positive predictive value for AP increased to 81.3 % (see Fig. 4B). In summary, ABC-16 and Berg Balance Scale were most useful for driving the automatic classifier. oVEMP latencies but not posturography improved classification performance.

4. Discussion

In this controlled, cross-sectional study, we aimed to characterize the vibration induced ocular and cervical VEMP in patients with PD, different AP and healthy controls. Moreover, we investigated the correlation of VEMP with posturographic measures and other balance parameters. To the best of our knowledge, this is the first study that uses bone-conducted vibration on the forehead to elicit VEMP in PD and AP patients, and focuses on the differentiation of PD and AP patients by ocular and cervical VEMP in combination with balance assessment using posturography and questionnaires/rating scales.

4.1. Parameters of VEMP and balance assessment can distinguish between PD, AP and healthy controls

We hypothesized that oVEMP and cVEMP show smaller amplitudes and prolonged latencies in patients with PD and AP compared to healthy controls and that VEMP could also help to distinguish between PD and AP.

These hypotheses could be partly verified: prolonged oVEMP n10 and p15 latencies clearly distinguished PD patients from controls, whereas amplitudes were comparable. Vice versa, oVEMP amplitudes were somewhat smaller in AP patients compared to controls (moderate effect size), but latencies did not significantly differ. AP patients were characterized by smaller oVEMP amplitudes compared to PD patients, whereas PD patients showed longer p15 latencies than AP patients (moderate effect size each). By contrast, for cVEMP latencies and amplitudes post hoc analyses did not reveal any significant group differences. Posturographic parameters reliably distinguished healthy controls from parkinsonian syndromes but also differentiated PD from AP patients (moderate effect size). Apart from these quantitative assessments, different balance questionnaires/rating scales showed reliable group differences between healthy controls and parkinsonian syndromes (with moderate effect size for PD and large for AP) but also between both patient groups (moderate to large effect size). Our findings for the differentiation of PD and AP compared to healthy controls are illustrated in Table 5.

Various authors have already found altered VEMP in PD using air- or bone-conducted stimuli. Our results are in line with the majority of unaltered cVEMP parameters regarding mean amplitudes and latencies (De Natale et al., 2015b; De Natale et al., 2015a; Pollak et al., 2009; Pötter-Nerger et al., 2015; Venhovens et al., 2016). Nevertheless, a study of 15 PD patients revealed both, prolonged acoustically induced cVEMP latencies and reduced amplitudes (Shalash et al., 2017), but there might be a limitation in the results, as correction for multiple comparisons is not reported. Considering PD patients compared to controls, Pötter-

Table 5
Differential diagnosis chart for discrimination between AP and PD. The direction of the arrows relates to changes compared to the control group. Note: ABC-16 = Activities-Specific Balance Confidence Scale (German version), AP = atypical parkinsonism, COP = center of pressure, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, oVEMP = ocular vestibular evoked myogenic potential, PD = Parkinson's disease.

	PD	AP
n10	↑	↔
p15	↑	↔
oVEMP amplitude	↔	↓
COP area	↔	↑
COP path length	↔	↑
MoCA	↓	↓ ↓
ABC-16	↓	↓ ↓
Berg Balance Scale	↓	↓ ↓
modified Barthel Index	↓	↓ ↓

Nerger et al. (2012) solely revealed reduced cVEMP amplitudes (*p* reported for the OFF state) but no significant differences in latencies. However, these particular results could not be replicated in a subsequent study in mild to moderate PD (Pötter-Nerger et al., 2015). Considering a medication effect of levodopa, these two studies in summary could find a positive effect on cVEMP amplitude only in strongly affected but not in mild to moderately affected PD patients. This was interpreted as a modulatory effect of levodopa on the excitability of the vestibular nuclei. Nevertheless, as our moderately affected PD patients were in the regular ON state when investigated, we cannot rule out that levodopa treatment might have influenced our results. However, in both studies of Pötter-Nerger et al. (2012, 2015) levodopa did not equalize the significant results compared to healthy controls. Therefore, this circumstance should not relevantly bias our results. Prolonged acoustically induced cVEMP latencies (but normal amplitudes) were found in one study with the same population sample of PD patients as in our study (*n* = 30) but only on the symptomatic side (Venhovens et al., 2016). In a very recent study longer p13 latencies were elicited in PD but not in MSA patients compared to healthy controls (Scarpa et al., 2020). In both studies, no differences in cVEMP parameters between PD and AP were found.

Based on our and previous results, oVEMP seem to be more promising for differentiation of parkinsonian syndromes. Prolonged latencies as in our study but also reduced amplitudes were revealed by Pötter-Nerger et al. (2015) (using both air- and bone-conducted stimuli) and Shalash et al. (2017) (using only air-conducted stimuli). By contrast, De Natale et al. (2015a, 2015b) found reduced oVEMP amplitudes but normal latencies in PD patients. Venhovens et al. (2016) were first to analyse air-conducted or acoustically elicited oVEMP, respectively, in various, not only neurodegenerative parkinsonian syndromes. They also found delayed p15 latencies on a group level in PD and AP patients. However, a differentiated comparison of VEMP amplitude and latencies in AP and PD patients was not performed. Furthermore,

the group of AP included five cases of vascular parkinsonism reducing the number of cases to nine neurodegenerative AP patients. We therefore believe that the combination of oVEMP latencies and amplitudes are really capable to distinguish PD from AP patients (as shown by a moderate effect size in our study).

4.2. No correlation of VEMP parameters with posturography

We hypothesized that amplitudes and latencies in VEMP correlate with postural impairment in parkinsonian syndromes. Different posturographic parameters (Table 3, Fig. 3) and balance questionnaires/rating instruments (Table 2) clearly distinguished not only between controls and parkinsonian syndromes but also between PD and AP patients (Table 5). Different balance parameters based on posturography or questionnaires/rating scales were moderately correlated, in line with previous studies (Johnson et al., 2013). However, we could not find any correlation between VEMP and balance parameters as assessed by posturography. We merely found a moderate correlation between balance questionnaires/rating scales and oVEMP and cVEMP amplitudes. Correlations between VEMP and posturography may have been limited in part due to the different time courses of the postural disturbances that they relate to.

A recent study investigated the correlation between results of computerized dynamic posturography and results of oVEMP and cVEMP in patients with chronic vestibular complaints (Mallinson et al., 2019). Analogous to our study with static posturography, no correlation of posturography and VEMP results was found; the rate of VEMP abnormalities was the same in patients with normal and those with abnormal dynamic posturography results. We agree with the authors that VEMP and posturography may measure two different aspects of balance control, a neurophysiological and a behavioral aspect. Furthermore, static and dynamic posturography may differ in their physiological neuronal circuits (Diener and Dichgans 1988). Neurophysiological brainstem circuits assessed by VEMP probably only reflect a minor part of the circuits involved for static and dynamic balance control, respectively. In other words, pathological VEMP may not necessarily result in balance impairment and vice versa. Nevertheless, the (moderate) correlation of VEMP amplitudes and questionnaires/rating scales underpins the relevance of VEMP in balance control and the risk of falls.

Moreover, the vestibular system, that is well investigated with VEMP, does clearly not cover all aspects of balance (Alexander, 1994). For example impairment of the cerebellum and basal ganglia as integral part of parkinsonian syndromes as well as sensory ataxia and cognitive impairment contribute to balance and postural control (Snijders et al., 2007). Since the questionnaires/rating scales could reliably distinguish between our study groups and correlate with COP parameters, we do not see any additional benefit of posturography for differential diagnosis in clinical practice. The questionnaires/rating scales are much easier in application and more cost-effective. However, objective and clinically-feasible measures of postural instability and gait with accelerometers or body sensors may be helpful for assessment of these symptoms in mild to moderate PD or even may serve as biomarkers (Horak and Mancini, 2013; Kamieniari et al., 2018).

With respect to using VEMP, posturography and clinical scores for data driven classification purposes we found that in fact ABC-16 and Berg Balance Scale were most useful in this regard, being able to separate patients and controls as well as patient subgroups. oVEMP latencies appeared to add extra information to both clinical scores and helped to increase the sensitivity for assessing pathological traits as well as PD when classifying PD vs. AP. Using posturography seemed to yield no benefit or even reduced performance for classification of patient subgroups. The fact that

posturography performed consistently inferior in this application than the questionnaires/rating scales can most likely be attributed to the higher spectrum of disease burdens assessed by the questionnaires/rating scales which therefore demonstrate a larger capability to separate different pathologies. This may also be due to the fact that patients with high balance impairment were not capable to perform posturography anymore but could complete the questionnaires/rating scales. Furthermore, the questionnaires/rating scales represented a more dynamic posturography which may be more capable to detect balance impairment (Rossi-Izquierdo et al., 2016).

4.3. Evidence of vestibulo-ocular and vestibulo-spinal pathology in neurodegenerative parkinsonian syndromes

Neurodegenerative parkinsonian syndromes are not primarily characterized by degeneration of peripheral or central vestibular pathways. However, there is clinical evidence that vestibulo-ocular and vestibulo-spinal reflexes are affected in PD (Lv et al., 2017; Reichert et al., 1982; Vitale et al., 2011). Noteworthy, 10–18 % of patients with parkinsonian syndromes and falls had vestibular dysfunction as the only identifiable cause of falling in a recent study (Venhovens et al., 2016). Huh et al. (2016) investigated the vestibular contribution to postural control in PD patients with and without freezing of gait. On a group level only patients with freezing of gait, but not PD patients without or healthy controls, showed significantly impaired sensory postural processing and especially an inability to integrate vestibular information. The vestibular nuclei together with other sensorimotor inputs have probably a large influence on the basal ganglia and on body and limb control (Stiles and Smith, 2015). Hence, the vestibular nuclei in the brainstem may play a crucial role in integrating multiple sensory information and in tuning the motor output of the basal ganglia for balance adjustment (Venhovens et al., 2016). In a neuropathological study it has been shown that vestibular nuclei but also premotor oculomotor nuclei as well as brainstem fiber tracts were affected by Lewy body pathology in PD and patients with Lewy body dementia (Seidel et al., 2015). It has been proposed that direct disruption of vestibular nuclei and their connections by pathological deposition could result not only in vestibular abnormalities including gait and postural instability but also oculomotor dysfunction.

Based on these studies, it is likely that vestibular system abnormalities are associated with postural instability in neurodegenerative parkinsonian syndromes, especially with disease progression (see also Smith (2018)). However, even when investigating the sacculo-colic reflex as part of lower brainstem neuronal circuits involved in postural adjustments, cVEMP did not reliably reveal differences between healthy controls and different parkinsonian syndromes in our study. Based on our results, we conclude that oVEMP seem to be more suitable than cVEMP to detect impairments in the brainstem of PD patients. As neuronal circuits of cVEMP are located in the lower brainstem (Heide et al., 2010), the lower but not the upper brainstem may be relatively spared from neurodegeneration in PD (Pötter-Nerger et al., 2015). OVEMP represent the vestibulo-ocular reflex and are mediated by a crossed pathway linking vestibular and oculomotor nuclei via the medial longitudinal fasciculus (Rosengren et al., 2010). In PSP atrophy of the rostral midbrain tegmentum strongly suggests the involvement of the rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus resulting in the typical hummingbird sign (Kato et al., 2003), atrophy of the superior cerebellar peduncle and loss of neuromelanin-containing neurons in the substantia nigra: this neural loss should affect several oculomotor and vestibular nuclei including those that are relevant for VEMP (Dickson et al., 2010). Brainstem lesions in MSA affect the olivopontocerebellar and/or

the striatonigral systems especially through atrophy of the cerebellum, middle cerebellar peduncle and pontine base (olivopontocerebellar atrophy) and the substantia nigra and the locus coeruleus (striatonigral degeneration) whereas the outflow of the cerebellum and the superior cerebellar peduncle are preserved, also the spinal cord (Ahmed et al., 2012). The role of the cerebellum, which may be affected in AP and which is always affected in MSA-C, is not clear for VEMP. Su and Young (2011) found that cerebellar lesions do not affect oVEMP. In addition, cVEMP parameters did not differ in 19 patients with cerebellar ischemic stroke and 15 patients with lower brainstem stroke compared to healthy controls in another study (Pollak et al., 2006).

All neurodegenerative parkinsonian syndromes are primarily characterized by axonal damage and not by demyelination that typically results in prolonged latencies. Thus, differences of oVEMP latencies in PD but oVEMP amplitudes in AP found in our study remain unclear. Considering lower oVEMP amplitudes as a sign of more severe neurodegeneration, it would be reasonable to assume lower oVEMP amplitudes in AP, especially in PSP patients in which vestibular and oculomotor nuclei are affected. De Natale and colleagues suggested a pattern of progression of VEMP pathology from prolonged latencies to absence (or amplitude decrease) in early to late stage PD patients (De Natale et al. 2015a), a pattern that could be adapted to neurodegenerative parkinsonian syndromes (including AP) and the degree of neurodegeneration. Disease duration alone cannot be the explanation for the group difference because it was shorter in the AP compared to PD group in our study. However, differentiation between axonal and demyelinating damage as found in the peripheral nervous system cannot be transferred to the central nervous system. The loss of fastest conducting axons and axons in general resulting in a delayed build-up of excitatory postsynaptic potentials could lead to delayed latencies. Hence, more serious neurodegeneration should not result in unaltered oVEMP latencies compared to the controls.

4.4. VEMP in the context of other neurophysiological techniques assessing brainstem excitability in parkinsonian syndromes

Neurophysiological assessment has limited value for the differentiation of parkinsonian syndromes in clinical routine. However, especially blink reflex studies have provided evidence of the pathophysiological involvement of the brainstem in different neurodegenerative parkinsonian syndromes (Bologna et al., 2017; Valls-Sole, 2012; Valls-Solé, 2000). By contrast, when eliciting blink reflexes with three different afferent routes (e. g. the classical trigeminal nerve, the median nerve and the auricular branch of the vagus nerve) no differences between PD patients and healthy controls were found (Weise et al., 2019). Additionally, different patterns of abnormal auditory startle reactions, another brainstem reflex, have been found in patients with PD and AP (Kofler et al., 2001; Vidailhet et al., 1992). It has been suggested that an impaired habituation of the startle response might result in a higher incidence of falls in PD (Nieuwenhuijzen et al., 2006). In a previous study, auditory evoked potentials and somatosensory evoked potentials following stimulation of the trigeminal and the auricular branch of the vagus nerve did not differ between PD patients and healthy controls suggesting intact sensory brainstem (and cortical) pathways in PD (Weise et al., 2015). However, Venhovens et al. (2016) found significantly delayed brainstem auditory evoked potentials I-III and III-V interlatencies in PD only when referred to the clinically more affected side. Of note, auditory evoked potentials seem to be of reduced diagnostic value compared to ocular and cervical VEMP for detection of clinically silent brainstem lesions in patients with multiple sclerosis (Ivanković et al., 2013). However, even if not tested in AP, it has been highlighted that blink

reflex testing (and neurophysiological assessment in general) based on various brainstem pathways/circuits might be promising for both pathophysiological and clinical purposes in different neurodegenerative parkinsonian syndromes (Bologna and Berardelli, 2019).

4.5. Limitations

A major limitation of our study is the lack of a standardized method for bone-conducted VEMP. This may be the reason explaining contrasting findings in previous VEMP studies. The position of electrodes seems to be the only consistent parameter in o-/cVEMP studies. Papathanasiou et al. (2014) summarized a standard for cVEMP but without a more detailed description of bone-conducted stimulation on the forehead. Very recently, Rosengren et al. (2019) published an extensive and detailed paper with a summary of methodological and technical background of VEMP including pitfalls, their effects and solutions. We fulfilled the majority of this guideline, irrespectively of using bone-conducted stimuli instead of acoustically induced cVEMP that may activate the sacculus more specifically. Considering further methodological flaws in VEMP case-control studies, such as age- and gender-unmatched controls or missing blinding of investigators, future studies should consider the Agency for Healthcare Research and Quality criteria in order to get more reliable results (Deriu et al., 2019). For instance, decreasing VEMP amplitudes and response rates as well as increasing latencies are found in elderly people (e.g. Brantberg et al., 2007; Janky and Shepard, 2009). Of note, we fulfill most of the requested criteria in the present study (apart from investigation of re-test reliability or follow-up recordings). A methodological limitation is the condition of a maximally upward gaze for testing oVEMP. Because the amplitude correlates with the muscle activation, we cannot rule out that the between group difference of the oVEMP amplitudes may be due to a (partial pathognomonic) lack of or impaired upward gaze. Furthermore, we cannot rule out that levodopa treatment may have influenced the results. However, the effect of levodopa on cervical and ocular VEMP is inconsistent and rather weak (Pötter-Nerger et al. 2012, 2015). It is also possible that different disease duration of PD and AP patients may have had an impact on the results (De Natale et al., 2015a). Another weakness of our study is that the group of AP was rather small. In fact, AP represents a heterogeneous group of diseases with different underlying pathology. Clinical diagnosis is challenging and histopathological confirmation is often missing. We did not find differences between AP with synucleinopathy or tauopathy in our study, but subgroups were most likely too small to detect differences. Ideally, future analyses of VEMP should be performed in larger cohorts of clearly defined AP patient groups. Another limitation is that we were unable to perform posturography in each subject, as seven patients had an advanced postural impairment and were not able to participate safely in a posturographic measurement. In diseases with AP, early postural impairment and falls are typical symptoms and contribute to diagnostic classification. However, future studies should try to focus on subjects with an earlier stage of disease progression and aim to control diagnosis in a defined time interval.

4.6. Conclusions

In summary, our study shows that oVEMP and posturography, but not cVEMP, may be differentially affected in PD and AP although a direct relation of impairment of the investigated VEMP pathways with postural impairment could not be shown. Of note, balance questionnaires/rating scales were correlated with posturographic parameters and distinguished reliably between all groups of subjects. As they were even most important in driving automatic

classification, surpassing the performance of posturography, the use of these questionnaires/rating scales may be sufficient to help distinguishing the disease entities in a clinical setting while oVEMP latencies may yield additional information, improving the discriminant validity.

Author contributions

D.K.: conception, recruitment, data acquisition, data analysis, writing of the manuscript, T.B.W.: conception, recruitment, data acquisition, data analysis, writing of the manuscript, C.F.: programming for data acquisition, data analysis, writing of the manuscript, J.C.: conception, supervision of the project, D.W.: conception, recruitment, data analysis, writing of the manuscript, supervision of the project. All authors approved the final version of the manuscript.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or non-for-profit sectors.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.08.012>.

References

- Ahmed Z, Asi YT, Sailer A, Lees AJ, Houlden H, Revesz T, et al. The neuropathology, pathophysiology and genetics of multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012;38(1):4–24. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2011.01234.x>
- Alexander NB. Postural Control in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 1994;42(1):93–108. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1994.tb06081.x>
- Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, Boxer AL, Dickson DW, Grossman M, Hallett M, Josephs KA, Kertesz A, Lee SE, Miller BL, Reich SG, Riley DE, Tolosa E, Troster AL, Vidali M, Weiner WJ. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80(5):496–503.
- Bartusch S, Zipper S. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): german version, 2004. www.mocatest.org (accessed August 20, 2020).
- Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS/MDS-ES/ENS corrected recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013;20(1):16–34. <https://doi.org/10.1111/ene.12022>
- Bologna M, Berardelli A. Brainstem avenues in Parkinson's disease research. *Clin Neurophysiol* 2019;130(4):554–5. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.01.013>
- Bologna M, Suppa A, Di Stasio F, Conte A, Fabbri G, Berardelli A. Neurophysiological studies on atypical parkinsonian syndromes. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;42:12–21. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.06.017>
- Brantberg K, Granath K, Scharn N. Age-related changes in vestibular evoked myogenic potentials. *Audiol Neurootol* 2007;12(4):247–53. <https://doi.org/10.1159/000101332>
- Colebatch JG, Halmagyi GM. Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology* 1992;42(8):1635–6. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.8.1635>
- Collin C, Wade DT, Davies S, Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud* 1988;10(2):61–3. <https://doi.org/10.3109/09638288809164103>
- Curran-Everett D. Multiple comparisons: philosophies and illustrations. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol* 2000;279(1):R1–8. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.1.R1>
- De Natale ER, Ginatempo F, Paulus KS, Manca A, Mercante B, Pes GM, Agnetti V, Tolu E, Deriu F. Paired neurophysiological and clinical study of the brainstem at different stages of Parkinson's Disease. *Clin Neurophysiol* 2015a;126(10):1871–8.
- De Natale ER, Ginatempo F, Paulus KS, Pes GM, Manca A, Tolu E, Agnetti V, Deriu F. Abnormalities of vestibular-evoked myogenic potentials in idiopathic Parkinson's disease are associated with clinical evidence of brainstem involvement. *Neuro Sci* 2015b;36(6):995–1001.

- Deriu F, Ginatempo F, Manca A. Enhancing research quality of studies on VEMPs in central neurological disorders: a scoping review. *J Neurophysiol* 2019;122(3):1186–206. <https://doi.org/10.1152/jn.00197.2019>.
- Dickson DW, Ahmed Z, Algom AA, Tsuboi Y, Josephs KA. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol* 2010;23(4):394–400. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32833be924>.
- Diener HC, Dichgans J. Applications and uses of static and dynamic measurement of posture (posturography). *Fortschr Neurol-Psychiatr* 1988;56(8):249–58. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1001789>.
- Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Durr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lees A, Poewe W, Quinn N, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K, Vidailhet M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71(9):670–6.
- Govender S, Dennis DL, Colebatch JG. Vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs) evoked by air- and bone-conducted stimuli in vestibular neuritis. *Clin Neurophysiol* 2015;126(10):2004–13. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.12.029>.
- Heide G, Luft B, Franke J, Schmidt P, Witte OW, Axer H. Brainstem representation of vestibular evoked myogenic potentials. *Clin Neurophysiol* 2010;121(7):1102–8. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.02.007>.
- Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *J Mov Disord* 2017;32(6):853–64. <https://doi.org/10.1002/mds.26987>.
- Horak FB, Mancini M. Objective biomarkers of balance and gait for Parkinson's disease using body-worn sensors. *J Mov Disord* 2013;28(11):1544–51. <https://doi.org/10.1002/mds.25684>.
- Huh YE, Hwang S, Kim K, Chung W-H, Youn J, Cho JW. Postural sensory correlates of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;25:72–7. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.02.004>.
- Ivančević A, Nesež Mađarić V, Starčević K, Krbot Skorčić M, Gabelić T, Adamec I, et al. Auditory evoked potentials and vestibular evoked myogenic potentials in evaluation of brainstem lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013;328(1–2):24–7. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.02.005>.
- Janky KL, Shepard N. Vestibular evoked myogenic potential (VEMP) testing: normative threshold response curves and effects of age. *J Am Acad Audiol* 2009;20(8):514–22. <https://doi.org/10.3766/jaaa.20.8.6>.
- Johnson L, James I, Rodrigues J, Stell R, Thickbroom G, Mastaglia F. Clinical and posturographic correlates of falling in Parkinson's disease. *J Mov Disord* 2013;28(9):1250–6. <https://doi.org/10.1002/mds.25449>.
- Kamieniarz A, Michalska J, Brachman A, Pawlowski M, Słomka KJ, Juras G. A posturographic procedure assessing balance disorders in Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Interv Aging* 2018;13:2301–16. <https://doi.org/10.2147/CIA.S180894>.
- Kato N, Arai K, Hattori T. Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 2003;210(1–2):57–60. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(03\)00014-5](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(03)00014-5).
- Kofler M, Müller J, Wenning GK, Reggiani I, Hollosi P, Bsch S, et al. The auditory startle reaction in parkinsonian disorders. *J Mov Disord* 2001;16(1):62–71. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200101\)16:1<62::AID-MDS1002>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200101)16:1<62::AID-MDS1002>3.0.CO;2-V).
- Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol Clin* 2016;34(4):955–65. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.012>.
- Lv W, Guan Q, Hu X, Chen J, Jiang H, Zhang L, et al. Vestibulo-ocular reflex abnormality in Parkinson's disease detected by video head impulse test. *Neurosci Lett* 2017;657:211–4. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.08.021>.
- Mallinson AI, Kijpers ACM, van Zwieten G, Kakal J, Mullings W, Longridge NS. Computerized Dynamic Posturography does not detect measured CVEMP and OVEMP abnormalities. *Gait Posture* 2019;67:248–50. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.10.019>.
- Murofushi T. Clinical application of vestibular evoked myogenic potential (VEMP). *Auris Nasus Larynx* 2016;43(4):367–76. <https://doi.org/10.1016/j.aul.2015.12.006>.
- Murofushi T, Nakahara H, Yoshimura E. Assessment of the otolith-ocular reflex using ocular vestibular evoked myogenic potentials in patients with episodic lateral tilt sensation. *Neurosci Lett* 2012;515(2):103–6. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.02.084>.
- Nguyen KD, Welgampola MS, Carey JP. Test-retest reliability and age-related characteristics of the ocular and cervical vestibular evoked myogenic potential tests. *Otol Neurotol* 2010;31(5):793–802. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e328181e3d60e>.
- Nieuwenhuijzen PHJA, Horstink MW, Bloem BR, Duysens J. Startle responses in Parkinson patients during human gait. *Exp Brain Res* 2006;171(2):215–24. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-0270-0>.
- Papathanasiou ES, Murofushi T, Akin FW, Colebatch JG. International guidelines for the clinical application of cervical vestibular evoked myogenic potentials: An expert consensus report. *Clin Neurophysiol* 2014;125(4):658–66. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.11.042>.
- Pollak I, Kushnir M, Stryjer R. Diagnostic value of vestibular evoked myogenic potentials in cerebellar and lower-brainstem strokes. *Neurophysiol Clin* 2006;36(4):227–33. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.08.014>.
- Pollak I, Prohorov T, Kushnir M, Rabey M. Vestibulocervical reflexes in idiopathic Parkinson disease. *Neurophysiol Clin* 2009;39(4–5):235–40. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2009.07.001>.
- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler G, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *J Mov Disord* 2015;30(12):1591–601.
- Pötter-Nerger M, Govender S, Deuschl G, Volkman J, Colebatch JG. Selective changes of ocular vestibular myogenic potentials in Parkinson's disease. *J Mov Disord* 2015;30(4):584–9. <https://doi.org/10.1002/mds.26114>.
- Pötter-Nerger M, Reich MM, Colebatch JG, Deuschl G, Volkman J. Differential effect of dopa and subthalamic stimulation on vestibular activity in Parkinson's disease. *J Mov Disord* 2012;27(10):1268–75. <https://doi.org/10.1002/mds.25061>.
- Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Mov Disord* 2014;29(13):1583–90. <https://doi.org/10.1002/mds.25945>.
- Reichert WH, Doolittle J, McDowell FH. Vestibular dysfunction in Parkinson disease. *Neurology* 1982;32(10):1133–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.32.10.1133>.
- von Renteln-Kruse W, Krause T, Dieckmann P, Vogel J. Geriatric patients' mobility status as reflected by the relevant items of the Barthel Index and in-hospital falls. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(6):1012–3. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00755.x>.
- Rosengren SM, Colebatch JG, Young AS, Govender S, Welgampola MS. Vestibular evoked myogenic potentials in practice: Methods, pitfalls and clinical applications. *Clin Neurophysiol Pract* 2019;4:47–68. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2019.01.005>.
- Rosengren SM, McAngus Todd NP, Colebatch JG. Vestibular-evoked extraocular potentials produced by stimulation with bone-conducted sound. *Clin Neurophysiol* 2005;116(8):1938–48. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.03.019>.
- Rosengren SM, Welgampola MS, Colebatch JG. Vestibular evoked myogenic potentials: Past, present and future. *Clin Neurophysiol* 2010;121(5):636–51. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.10.016>.
- Rossi-Izquierdo M, Soto-Varela A, Ernst A, Rubio-Rodríguez JP, Santos-Pérez S, Sesar Á, et al. What Could Posturography Tell Us About Balance Problems in Parkinson's Disease? *Otol Neurotol* 2016;37(9). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27631655/>. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001120>.
- Saka N, Seo T, Ohta S, Sakagami M. Is a pulling sensation in the anteroposterior direction associated with otolith dysfunction? *Acta Otolaryngol* 2014;134(3):233–7. <https://doi.org/10.3109/00016489.2013.861925>.
- Scarpa A, Cassandro C, Vitale C, Ralli M, Pollicastro A, Barone P, Cassandro E, Pellecchia MT. A comparison of auditory and vestibular dysfunction in Parkinson's disease and Multiple System Atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;71:51–7.
- Scherer E, Bohls C, Freiburger E, Heise K-F, Hogan D, Berg-Balance-Scale – deutsche Version. *Physioscience* 2006;2(2):59–66. <https://doi.org/10.1055/S-2006-926833>.
- Schott N. Deutsche Adaptation der "Activities-Specific Balance Confidence (ABC) Scale" zur Erfassung der sturzassoziierten Selbstwirksamkeit. *Z Gerontol Geriatr* 2008;41(6):475–85. <https://doi.org/10.1007/s00391-007-0504-9>.
- Seidel K, Mahlke J, Siswanto S, Krüger K, Heinsen H, Auberger G, Bouzrou M, Mühlberg LT, Wicht H, Korf H-W, den Dunnen W, Rüb U. The brainstem pathologies of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Brain Pathol* 2015;25(2):121–35.
- Shalash AS, Hassan DM, Elrassas HH, Salama MM, Méndez-Hernández E, Salas-Pacheco JM, et al. Auditory- and Vestibular-Evoked Potentials Correlate with Motor and Non-Motor Features of Parkinson's Disease. *Front Neurol* 2017;8:55. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00055>.
- Smith PF. Vestibular Functions and Parkinson's Disease. *Front Neurol* 2018;9:1085. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01085>.
- Snijders AH, van de Warrenburg BP, Giladi N, Bloem BR. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol* 2007;6(1):63–74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70678-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70678-0).
- Stiles L, Smith PF. The vestibular-basal ganglia connection: balancing motor control. *Brain Res* 2015;1597:180–8. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.11.063>.
- Su C-H, Young Y-H. Differentiating cerebellar and brainstem lesions with ocular vestibular evoked myogenic potential test. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268(6):923–30. <https://doi.org/10.1007/s00405-010-1463-0>.
- McAngus Todd NP, Rosengren SM, Colebatch JG. A short latency vestibular evoked potential (VsEP) produced by bone-conducted acoustic stimulation. *J Acoust Soc Am* 2003;114(6):3264–72.
- Valls-Sole J. Assessment of excitability in brainstem circuits mediating the blink reflex and the startle reaction. *Clin Neurophysiol* 2012;123(1):13–20. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.04.029>.
- Valls-Sole J. Neurophysiological characterization of parkinsonian syndromes. *Neurophysiol Clin* 2000;30(6):352–67. [https://doi.org/10.1016/s0987-7053\(00\)00236-7](https://doi.org/10.1016/s0987-7053(00)00236-7).
- Valls-Sole J. Neurophysiological assessment of trigeminal nerve reflexes in disorders of central and peripheral nervous system. *Clin Neurophysiol* 2005;116(10):2255–65. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.04.020>.
- Valls-Sole J, Valldeoriola F. Neurophysiological correlate of clinical signs in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2002;113(6):792–805. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(02\)00080-9](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(02)00080-9).
- Venhovens J, Meulstee J, Bloem BR, Verhagen WIM, Foxe J. Neurovestibular analysis and falls in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Eur J Neurosci* 2016;43(12):1636–46.
- Vidailhet M, Rothwell JC, Thompson PD, Lees AJ, Marsden CD. The auditory startle response in the Steele-Richardson-Olszewski syndrome and Parkinson's disease. *Brain* 1992;115(Pt 4):1181–92. <https://doi.org/10.1093/brain/115.4.1181>.

- Vitale C, Marcelli V, Furla T, Santangelo G, Cozzolino A, Longo K, Allocca R, Amboni M, Marciano E, Barone P. Vestibular impairment and adaptive postural imbalance in parkinsonian patients with lateral trunk flexion. *J Mov Disord.* 2011;26(8):1458–63.
- Weise D, Adamidis M, Pizzolato F, Rumpf J-J, Fricke C, Classen J. Assessment of brainstem function with auricular branch of vagus nerve stimulation in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2015;10(4):e0120786. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120786>.
- Weise D, Pargac C, Pelz JO, Rumpf J-J, Fricke C, Classen J. Assessing blink reflex circuits by three different afferent routes in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2019;130(4):582–7. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.12.009>.
- Williams DR, Litvan I. Parkinsonian syndromes. *Continuum (Minneapolis)*. 2013;19(5 Movement Disorders):1189–212. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000436152.24038.e0>.

3. Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Differenzierung neurodegenerativer Parkinsonsyndrome mittels vestibulär evozierter myogener Potentiale und Gleichgewichtsprüfung

eingereicht von Dietrich Klunk

angefertigt an der Universität Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie

betreut von Prof. Dr. med. Joseph Claßen und Priv.-Doz. Dr. med. habil. David

Weise

Datum der Einreichung: August 2022

Neurodegenerative Parkinsonsyndrome gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen des Alters. Die Notwendigkeit einer zeitnahen und sicheren Diagnosestellung dient dabei nicht nur der medikamentösen Therapie, sondern auch zur bestmöglichen Beratung von Patienten und Angehörigen und letztlich auch Erhalt der Lebensqualität der Patienten. Die Differenzierung von idiopathischem (IPS) und atypischen (AP) Parkinsonsyndromen stellt trotz moderner Zusatzdiagnostik eine medizinische Herausforderung dar. Mittels der Messung von vestibulär evozierten myogenen Potentialen (VEMP) in Kombination mit subjektiven und objektiven Parametern zum Gleichgewicht sahen wir eine bisher wenig untersuchte Methode zur möglichst frühzeitigen Differentialdiagnostik. Dazu schlossen wir 30 Patienten mit einem IPS, sieben mit einer Multisystematrophie, neun mit einer Tauopathie (progressive supranukleäre Blickparese und corticobasale Degeneration) sowie 30 gesunde Kontrollprobanden ein. Mittels vibratorischer Stimulation leiteten wir cervicale und okuläre VEMP ab

und bestimmten die Latenzen und Amplituden. Das Gleichgewicht wurde mittels einer Standprobe auf einer Kraftmessplatte objektiviert und auch mittels Fragebögen und Skalen erfasst.

Wir konnten zeigen, dass okuläre VEMP zu einer Differenzierung zwischen IPS und AP beitragen können. Die Latenzen waren beim IPS verlängert, während bei AP die Amplituden vermindert waren. Im Einklang mit den Ergebnissen der meisten Studien anderer Arbeitsgruppen fanden sich keine Unterschiede bei den cervikalen VEMP zwischen den Gruppen. Patienten mit IPS zeigten milde Veränderungen in der Gleichgewichtsmessung, während beim AP deutliche Defizite nachgewiesen wurden. Interessanterweise fand sich auch mittels Fragebögen und Skalen zum Gleichgewicht eine hohe diskriminatorische Effektivität von Gesunden, IPS und AP. Eine Korrelation von VEMP und Gleichgewichtsparametern fanden sich zwischen den VEMP Amplituden und einzelne Fragebögen und Skalen, jedoch nicht zwischen VEMP und den Parametern der Kraftmessplatte.

Die Integration unserer Ergebnisse der VEMP (verlängerte Latenzen bei IPS, reduzierte Amplituden bei AP) in das aktuelle, histopathologische Verständnis ist schwierig. Es wird davon ausgegangen, dass das Ausmaß der Hirnstammpathologien bei den atypischen Formen deutlich ausgeprägter ist. Denkbar ist, dass es im Rahmen der Neurodegeneration zunächst zu einer Schädigung schnell leitender Axone kommt (wie bei IPS in unserer Studie) und im Verlauf bzw. bei ausgeprägterer Degeneration zu einer ubiquitären axonalen Schädigung (mit in der Folge Amplitudenminderung wie beim APS). Jedoch ist das Konzept der axonalen und demyelinisierenden Schädigungen vom peripheren Nervensystem abgeleitet und womöglich nicht einfach auf alle Prozesse des zentralen Nervensystems zu übertragen.

Im Vergleich zu anderen neurophysiologischen Untersuchungen des Hirnstammes, wie den akustisch evozierten Potentialen, zeigen sich okuläre VEMP geeigneter zur Detektion klinisch asymptomatischer Hirnstammläsionen beim IPS.

Die fehlenden Korrelationen von VEMP und den erhobenen, statischen Gleichgewichtsparametern mittels einer Kraftmessplatte weisen auf die Komplexität der Regulation des Gleichgewichts. Während die Messung von VEMP als Hirnstammreflex einen Aspekt der Neurophysiologie darstellt, verbindet die Posturographie das Ergebnis mehrerer neurophysiologischer Regelkreise und wird zusätzlich noch von verhaltenspsychologischen Aspekten beeinflusst. Des Weiteren

wird sich der anteilige Einfluss des vestibulären Systems am Gleichgewicht aufgabenspezifisch gestalten, also ob es sich um eine rein statische oder verschiedene, dynamische Gleichgewichtsaufgaben handelt. Zudem muss auch beachtet werden, dass bei Parkinsonsyndromen auch Kleinhirn und Basalganglien geschädigt sind und diese Schädigung ebenfalls zu einem gestörten Gleichgewicht beitragen. Aufgrund der Korrelationen der VEMP Amplituden mit einzelnen Gleichgewichtsparametern ist dennoch ein nennenswerter Beitrag zum Gleichgewicht nicht von der Hand zu weisen.

Limitationen unserer Studie ergeben sich aus der verminderten Vergleichbarkeit zu anderen Studien aufgrund heterogener Methodik bei fehlenden, internationalen Standards. Zudem bleibt der Umfang der eingeschlossenen Patientengruppe klein, auch wenn diese im Vergleich zu anderen Studien gleicher Thematik gleich, wenn nicht sogar größer ist.

Zusammenfassend kann eine Empfehlung zur Bestimmung der VEMP zur Differentialdiagnostik von Parkinsonsyndromen erwogen werden. Dies sollte allerdings in Kombination mit Fragebögen und Skalen zum Gleichgewicht erfolgen, welche bereits eine hohe Aussagekraft haben.

4. Literaturverzeichnis

- Ahmed Z, Asi YT, Sailer A, Lees AJ, Houlden H, Revesz T, et al. The neuropathology, pathophysiology and genetics of multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2012;38(1):4–24. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2011.01234.x>.
- Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80(5). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23359374/>. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1>.
- Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS/MDS-ES/ENS corrected recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20(1):16–34. <https://doi.org/10.1111/ene.12022>.
- Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Preier M, et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999;53(5):1026–31. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.5.1026>.
- Bor-Seng-Shu E, Pedroso JL, Andrade DCd, Barsottini OGP, Andrade LAFd, Barbosa ER, et al. Transcranial sonography in Parkinson's disease. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012;10(2):242–6. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082012000200022>.
- Braak H, Tredici KD, Rüb U, Vos RAI de, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197–211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9).
- Buchert R, Buhmann C, Apostolova I, Meyer PT, Gallinat J. Nuclear Imaging in the Diagnosis of Clinically Uncertain Parkinsonian Syndromes. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(44):747–54. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0747>.
- Carpinelli S, Valko PO, Waldvogel D, Buffone E, Baumann CR, Straumann D, et al. Distinct Vestibular Evoked Myogenic Potentials in Patients With Parkinson Disease and Progressive Supranuclear Palsy. *Front Neurol.* 2020;11:598763. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.598763>.
- Colebatch JG, Halmagyi GM. Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology* 1992;42(8):1635–6. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.8.1635>.
- Daniel SE, Bruin VM de, Lees AJ. The clinical and pathological spectrum of Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy): a reappraisal. *Brain.* 1995;118 (Pt 3):759–70. <https://doi.org/10.1093/brain/118.3.759>.
- De Natale ER, Ginatempo F, Paulus KS, Manca A, Mercante B, Pes GM, et al. Paired neurophysiological and clinical study of the brainstem at different stages of Parkinson's Disease. *Clin Neurophysiol.* 2015a;126(10):1871–8. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.12.017>.
- De Natale ER, Ginatempo F, Paulus KS, Pes GM, Manca A, Tolu E, et al. Abnormalities of vestibular-evoked myogenic potentials in idiopathic Parkinson's

- disease are associated with clinical evidence of brainstem involvement. *Neurol Sci.* 2015b;36(6):995–1001. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-2054-4>.
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. S2k-Leitlinie Vestibuläre Funktionsstörungen, 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-078l_S2k_Vestibulaere-Funktionsstoerungen_2021-05.pdf (accessed January 07, 2022).
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom, 2016. https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030010_LL_kurzfassung_ips_2016.pdf (accessed March 12, 2022).
- Dong J, Cui Y, Li S, Le W. Current Pharmaceutical Treatments and Alternative Therapies of Parkinson's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(4):339–55. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666151120123025>.
- Dougherty JM, Carney M, Emmady PD. *StatPearls: Vestibular Dysfunction.* Treasure Island (FL); 2021.
- Fazl A, Fleisher J. Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Semin Pediatr Neurol.* 2018;25:2–9. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2017.12.005>.
- Fullard ME, Morley JF, Duda JE. Olfactory Dysfunction as an Early Biomarker in Parkinson's Disease. *Neurosci Bull.* 2017;33(5):515–25. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0170-x>.
- Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71(9):670–6. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15>.
- Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *J Mov Disord.* 2017;32(6):853–64. <https://doi.org/10.1002/mds.26987>.
- Höllerhage M. Secondary parkinsonism due to drugs, vascular lesions, tumors, trauma, and other insults. *Int Rev Neurobiol.* 2019;149:377–418. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.10.010>.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(3):181–4. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>.
- Huppelsberg J, Walter K. *Kurzlehrbuch Physiologie: 42 Tabellen.* 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2005.
- Kim CY, Alcalay RN. Genetic Forms of Parkinson's Disease. *Semin Neurol.* 2017;37(2):135–46. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601567>.
- Mahlknecht P, Hotter A, Hussl A, Esterhammer R, Schocke M, Seppi K. Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis.* 2010;7(5):300–18. <https://doi.org/10.1159/000314495>.

- Mathis S, Duval F, Soulages A, Solé G, Le Masson G. The ataxic neuropathies. *J Neurol*. 2021;268(10):3675–89. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09994-y>.
- Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22 Suppl 1:S119-22. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.004>.
- Pollak L, Prohorov T, Kushnir M, Rabey M. Vestibulocervical reflexes in idiopathic Parkinson disease. *Neurophysiol Clin*. 2009;39(4-5):235–40. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2009.07.001>.
- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *J Mov Disord*. 2015;30(12):1591–601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>.
- Pötter-Nerger M, Govender S, Deuschl G, Volkmann J, Colebatch JG. Selective changes of ocular vestibular myogenic potentials in Parkinson's disease. *J Mov Disord*. 2015;30(4):584–9. <https://doi.org/10.1002/mds.26114>.
- Pötter-Nerger M, Reich MM, Colebatch JG, Deuschl G, Volkmann J. Differential effect of dopa and subthalamic stimulation on vestibular activity in Parkinson's disease. *J Mov Disord*. 2012;27(10):1268–75. <https://doi.org/10.1002/mds.25061>.
- Raccagni C, Nonnekes J, Bloem BR, Peball M, Boehme C, Seppi K, et al. Gait and postural disorders in parkinsonism: a clinical approach. *J Neurol*. 2020;267(11):3169–76. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09382-1>.
- Rinalduzzi S, Trompetto C, Marinelli L, Alibardi A, Missori P, Fattapposta F, et al. Balance dysfunction in Parkinson's disease. *Biomed Res Int*. 2015;2015:434683. <https://doi.org/10.1155/2015/434683>.
- Rosengren SM, Colebatch JG, Young AS, Govender S, Welgampola MS. Vestibular evoked myogenic potentials in practice: Methods, pitfalls and clinical applications. *Clin Neurophysiol Pract*. 2019;4:47–68. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2019.01.005>.
- Rosengren SM, Welgampola MS, Colebatch JG. Vestibular evoked myogenic potentials: Past, present and future. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(5):636–51. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.10.016>.
- Saranza GM, Whitwell JL, Kovacs GG, Lang AE. Corticobasal degeneration. *Int Rev Neurobiol*. 2019;149:87–136. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.10.014>.
- Scarpa A, Cassandro C, Vitale C, Ralli M, Policastro A, Barone P, et al. A comparison of auditory and vestibular dysfunction in Parkinson's disease and Multiple System Atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;71:51–7. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.01.018>.
- Shalash AS, Hassan DM, Elrassas HH, Salama MM, Méndez-Hernández E, Salas-Pacheco JM, et al. Auditory- and Vestibular-Evoked Potentials Correlate with Motor and Non-Motor Features of Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2017;8:55. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00055>.

- Strzelczyk A, Möller JC, Stamelou M, Matusch A, Oertel WH. Atypische Parkinson-Syndrome. *Nervenarzt* 2008;79(10):1203-20; quiz 1221-2. <https://doi.org/10.1007/s00115-008-2559-2>.
- Taube W. Neuronale Mechanismen der posturalen Kontrolle und der Einfluss von Gleichgewichtstraining. *J. für Neurol. Neurochir. und Psychiatr.* 2013;14(2):55–63. <https://www.kup.at/journals/summary/11532.html>.
- Todd NPM, Rosengren SM, Colebatch JG. A short latency vestibular evoked potential (VsEP) produced by bone-conducted acoustic stimulation. *J Acoust Soc Am.* 2003;114(6 Pt 1):3264–72.
- Venhovens J, Meulstee J, Bloem BR, Verhagen WIM. Neurovestibular analysis and falls in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Eur J Neurosci.* 2016;43(12):1636–46. <https://doi.org/10.1111/ejn.13253>.
- Walther LE, Hormann K, Pfaar O. Recording cervical and ocular vestibular evoked myogenic potentials. Part 2: influencing factors, evaluation of findings and clinical significance. *HNO* 2010;58(11):1129–42. <https://doi.org/10.1007/s00106-010-2184-9>.
- Williams DR, Litvan I. Parkinsonian syndromes. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 2013;19(5 Movement Disorders):1189–212. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000436152.24038.e0>.
- Xie WY, Shen Y, Chen Y, Zhuang S, Wang YL, Jin H, et al. REM sleep without atonia and vestibular-evoked myogenic potentials: clinical brainstem dysfunction in early-stage Parkinson's disease and isolated REM sleep behavior disorder. *Sleep Med.* 2022;89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34974306/>. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.12.00>.

ID	age (years)	sex	duration of disease (years)	clinically more affected side	MDS-UPDRS-III	ABC-16	Berg-Balance scale	modified Barthel Index	MoCA	time since last fall within 1 year	orthostasis	postural instability*	freezing of gait
PD													
1	77	f	22	right	22	56	50	18	27	no falls	-	partial	-
2	63	m	4	right	20	78	54	17	27	no falls	-	-	-
3	84	f	7	right	15	56	47	19	23	no falls	-	-	-
4	68	m	8	left	29	93	55	19	28	3 months	-	-	-
5	75	m	7	left	27	88	54	19	24	no falls	+	-	-
6	68	m	10	right	24	98	56	19	24	6 months	-	-	+
7	43	m	14	left	13	72	56	19	28	no falls	-	-	-
8	70	m	8	right	12	80	56	19	27	no falls	-	-	-
9	63	m	7	right	11	100	56	19	23	no falls	-	-	-
10	74	f	8	left	29	96	54	19	30	no falls	-	-	-
11	73	f	8	left	25	84	56	19	30	no falls	-	-	-
12	56	m	11	left	18	93	56	19	25	no falls	-	-	-
13	75	m	8	left	31	51	52	16	9	3 months	-	partial	-
14	49	m	4	right	8	76	56	19	27	1 month	-	-	-
15	64	m	11	right	11	100	56	19	26	1 month	+	-	-
16	56	f	3	left	17	88	56	19	29	no falls	-	partial	-
17	56	m	3	right	10	100	56	19	30	no falls	-	-	-
18	65	m	10	right	8	99	55	19	27	no falls	-	-	-
19	75	m	19	right	33	48	52	17	24	1 month	-	-	-
20	45	f	1	right	36	46	56	19	27	3 months	-	partial	+
21	75	f	8	left	15	76	55	18	22	no falls	-	-	-
22	67	f	3	right	30	36	51	15	22	1 week	-	severe	-
23	66	f	1	left	15	96	56	19	28	no falls	-	-	-
24	70	f	8	right	25	59	54	18	24	no falls	-	partial	-
25	72	m	10	right	18	99	56	19	28	no falls	-	-	-
26	79	m	3	left	22	79	55	18	24	6 months	-	partial	-
27	49	m	5	left	34	77	56	19	26	1 month	-	-	+
28	52	f	11	left	1	85	56	19	30	6 months	-	-	-
29	70	m	10	left	15	81	55	19	30	6 months	-	-	-
30	53	f	0	left	16	50	56	17	29	1 month	-	-	-
PSP													
1	68	f	2	left	17	46	51	20	25	3 months	-	severe	-
2	82	f	15	left	81	0	0	0	0	wheelchair	-	severe	-
3	74	m	4	right	39	23	52	15	15	1 month	-	severe	-
4	67	m	2	symmetrical	42	53	41	19	25	1 month	-	severe	+
5	48	m	2	symmetrical	26	67	51	20	-	1 week	-	severe	+
6	78	m	0	left	37	79	56	20	21	6 months	-	-	-
CBD													
1	75	f	2	left	57	24	6	7	16	1 week	-	severe	+
2	75	f	6	left	54	6	4	6	24	wheelchair	-	severe	-
3	69	f	5	left	35	59	49	16	10	3 months	-	-	-
MSA													
1	72	f	3	left	24	47	48	18	21	3 months	-	severe	-
2	63	m	1	symmetrical	47	40	5	6	23	1 month	+	severe	-
3	60	m	3	symmetrical	37	21	51	20	26	1 year	-	severe	-
4	62	m	2	symmetrical	28	71	52	20	22	1 month	-	partial	-
5	69	f	3	symmetrical	38	0	0	6	22	3 months	+	severe	-
6	64	m	6	left	48	45	34	16	21	6 months	-	severe	+
7	58	m	0	left	9	77	55	20	27	no falls	-	-	-

Supplementary table 1: Individual clinical characteristics and medication of Parkinson's disease and atypical parkinsonism patients. Note: * Partial = two or more retrogressive steps backward on pulling test; severe = risk of falling without aid on pulling test; ABC-16 = Activities-Specific Balance Confidence Scale (German version), CBD = corticobasal degeneration, f = female, m = male, MDS-UPDRS-III = Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, MSA = multiple system atrophy, PD = Parkinson's disease, PSP = progressive supranuclear palsy.

5. Anlage

PD	ID	parkinson related medication				antihypertensive medication
	1	Levodopa/Benserazide 100+25 mg	Levodopa/Carbidopa/Entacapone 75+18,75+200 mg	Pramipexole 1,4 mg	Pinbedil 150 mg	Quetiapine 25 mg
	2	Pramipexole 2,1 mg	Levodopa/Carbidopa/Entacapone 600+150+1200 mg	Rasagiline 1 mg	Pinbedil 100 mg	Sildenafil 50 mg
	3	Levodopa/Benserazide 100+25 mg	Ropinrole 16 mg	Quetiapine 25 mg	Clonazepam 0,75 mg	
	4	Levodopa/Benserazide 400+100 mg	Ropinrole 6 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg	
	5	Levodopa/Benserazide 650+162,5 mg	Levodopa/Carbidopa/Entacapone 500+125+1000 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg	
	6	Levodopa/Benserazide 300+75 mg	Levodopa/Carbidopa/Entacapone 400+100+1000 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg	
	7	Levodopa/Benserazide 100+25 mg	Levodopa/Carbidopa/Entacapone 475+118,75+1000 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg	
	8	Levodopa/Benserazide 100+25 mg	Pramipexole 1,05 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg	
	9	Levodopa/Benserazide 550+137,5 mg	Pramipexole 2,1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg	
	10	Levodopa/Benserazide 150+62,5 mg	Pramipexole 2,1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg	
	11	Levodopa/Benserazide 300+75 mg	Pinbedil 150 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg	
	12	Levodopa/Benserazide 300+75 mg	Levodopa/Carbidopa/Entacapone 150+37,5+400 mg	Pramipexole 3,15 mg	Clonazepam 0,75 mg	
	13	Levodopa/Benserazide 700+175 mg	Rivastigmine 6 mg	Clonazepam 0,75 mg	Clonazepam 0,75 mg	
	14	Levodopa/Benserazide 200+50 mg	Ropinrole 24 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg	
	15	Levodopa/Benserazide 750+187,5 mg	Ropinrole 16 mg	Pinbedil 150 mg	Clonazepam 0,75 mg	
	16	Levodopa/Benserazide 200+50 mg	Pramipexole 2,8 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg	
	17	Pramipexole 2,1 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg	
	18	Levodopa/Benserazide 50+12,5 mg	Levodopa/Carbidopa/Entacapone 350+87,5+800 mg	Pinbedil 200 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	19	Levodopa/Benserazide 200+50 mg	Levodopa/Carbidopa/Entacapone 500+125+1000 mg	Selelegiline 7,5 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	20	Levodopa/Benserazide 1050+262,5 mg	Opicapone 30 mg	Clonazepam 0,5 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	21	Levodopa/Benserazide 400+100 mg	Pinbedil 150 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	22	Levodopa/Benserazide 850+212,5 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	23	Ropinrole 4 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	24	Levodopa/Benserazide 500+125 mg	Ropinrole 18 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	25	Levodopa/Benserazide 500+125 mg	Ropinrole 8 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	26	Levodopa/Benserazide 300+75 mg	Ropinrole 8 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	27	Levodopa/Benserazide 450+112,5 mg	Pinbedil 150 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	28	Levodopa/Benserazide 200+50 mg	Levodopa/Carbidopa/Entacapone 325+81,25+1000 mg	Ropinrole 16 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	29	Levodopa/Benserazide 200+50 mg	Levodopa/Carbidopa/Entacapone 500+125+800 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	30	Levodopa/Benserazide 300+75 mg	Pramipexole 0,375 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
PSP	1	Levodopa/Benserazide 300+75 mg	Ropinrole 16 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	2	Quetiapine 150 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	3	Amantadine 100 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	4	Amantadine 100 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	5	Amantadine 100 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	6	Amantadine 100 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
CBD	1	Levodopa/Carbidopa 300+75 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	2	Ropinrole 4 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	3	Rivastigmine 13,3 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
MSA	1	Amantadine 200 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	2	Amantadine 200 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	3	Amantadine 200 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	4	Amantadine 200 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	5	Amantadine 200 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	6	Amantadine 200 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg
	7	Amantadine 200 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Rasagiline 1 mg	Clonazepam 0,75 mg

PD	ID	analgetic medication	other medication
	1	Fentanyl 600 µg/d	
	2	Ibuprofen 600 mg	Acetylsalicylic acid 100 mg
	3	Metamizole 500 mg	Simvastatin 30 mg
	4		Tamsulosin 0,4 mg
	5		Acetylsalicylic acid 100 mg
	6		Acetylsalicylic acid 100 mg
	7		Atorvastatin 10 mg
	8		Phenprocoumon
	9		Atorvastatin 20 mg
	10		Metformin 2000 mg
	11		Fluvastatin 40 mg
	12		Levothyroxine 50 µg
	13		
	14		Pantoprazole 20 mg
	15		
	16		
	17		
	18		
	19		
	20		
	21	Oxycodone 40 mg	Mirtazapine 15 mg
	22	Metamizole 1500 mg	Simvastatin 20 mg
	23		Metformin 2000 mg
	24		Simvastatin 20 mg
	25		Simvastatin 20 mg
	26		Metformin 1000 mg
	27		Dimethyl fumarate 60 mg
	28		Tamsulosin 0,4 mg
	29		
	30		
PSP	1		Acetylsalicylic acid 100 mg
	2		Acetylsalicylic acid 100 mg
	3		Acetylsalicylic acid 100 mg
	4		
	5		
	6		Acetylsalicylic acid 100 mg
	7		
CBD	1		Simvastatin 20 mg
	2	Tilidine 100 mg	Simvastatin 20 mg
	3		Simvastatin 40 mg
	4		Clopidogrel 75 mg
	5		Dartfenacin 7,5 mg
	6		Afluzosin 10 mg
	7		Tamsulosin 0,4 mg
MSA	1		Acetylsalicylic acid 100 mg
	2		Acetylsalicylic acid 100 mg
	3		Acetylsalicylic acid 100 mg
	4		Acetylsalicylic acid 100 mg
	5		Acetylsalicylic acid 100 mg
	6		Acetylsalicylic acid 100 mg
	7		Acetylsalicylic acid 100 mg

6. Darstellung des eigenen Beitrages und Ko-Autoren

Dietrich Klunk (erster Erstautor):

Konzeption der Studie
Patientenrekrutierung, Datenerhebung
Datenauswertung
Verfassen und Überarbeiten des Manuskriptes

Timo B. Woost (zweiter Erstautor):

Studienkonzeption
Patientenrekrutierung, Datenerhebung
Datenauswertung
Verfassen und Überarbeiten des Manuskriptes

Christopher Fricke:

Programmierung für die Datenerhebung und –auswertung
Datenauswertung
Überarbeiten des Manuskriptes

Joseph Claßen:

Konzeption und Supervision der Studie
Überarbeiten des Manuskriptes

David Weise:

Konzeption und Supervision der Studie
Patientenrekrutierung
Datenauswertung
Verfassen und Überarbeiten des Manuskriptes



.....
Dietrich Klunk



.....
Dr. med. Timo B. Woost

.....

Dr. med. Christopher Fricke



.....

Prof. Dr. med. Joseph Claßen



.....

PD Dr. med. David Weise

7. Selbstständigkeitserklärung

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....12.08.2022.....

Datum

..........

Unterschrift

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Dietrich Klunk
Staatsangehörigkeit: deutsch
Geburtsdatum/-ort: 22. November 1993 in Karaganda, Kasachstan
E-Mail: d-klunk@web.de

Berufstätigkeit

seit 02/2019: Assistenzarzt in Weiterbildung in der Klinik für Neurologie und neurologische Intensivmedizin am Klinikum Altenburger Land

Studium

10/2012 bis 12/2018 Studium der Humanmedizin in der Universität Leipzig, Gesamtnote 2,0

Promotion

2016 bis 2022 Doktorand der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Leipzig

08/2021 Manuskriptannahme in der Fachzeitschrift „Clinical Neurophysiology“ des Elsevier Verlages

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Menschen bedanken, die diese Arbeit ermöglicht haben.

Der erste Dank geht an Herrn Prof. Claßen für meine Annahme als Doktorand sowie die Studienidee, aber auch nicht weniger für die Supervision und noch den kleinsten Rat.

Der größte Dank muss an Herrn Dr. Weise ausgesprochen werden, der mich seit Studienidee auf jedem weiteren Schritt begleitet hat, für die geduldigen Gespräche, Telefonate und E-Mails, für die tolle und unkomplizierte Mitarbeit und Motivation.

Weiterer Dank gebührt meinem Ko-Autor Dr. Woost für die Patientenerhebung und Mitarbeit am Manuskript mit notwendiger Akribik und Kritik.

Ich möchte mich auch bei Dr. Fricke für allem für die Programmierung zur Datenerhebung bedanken. Ohne entsprechende Grundvoraussetzungen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Und nicht zuletzt danke ich meiner Familie und Freundin für die emotionale Unterstützung auf diesem Weg.

Vielen Dank