

Diplomarbeit

Retrospektive Studie zur Differentialdiagnose der supranukleären vertikalen Blickparese

eingereicht von

Katharina Raber, MSc

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Assoz.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Petra Schwingenschuh

Dr.ⁱⁿ Daniela Kern

Graz, 20.November 2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.11.2023

Katharina Raber eh.

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen Personen, die mich während der Durchführung dieser Studie und dem Verfassen meiner Diplomarbeit unterstützt haben, aus tiefstem Herzen bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Dr.ⁱⁿ Daniela Kern. Sie hatte während allen Phasen dieser Arbeit, waren es noch so späte Abende oder auch am Wochenende, stets ein offenes Ohr für Fragen und Anliegen und wusste mich auch in schwierigen Zeiten zu motivieren und aufzubauen. Durch ihre fachliche Kompetenz und große Erfahrung, aber auch durch ihre stets offene und hilfsbereite Art, hätte ich mir keine bessere Betreuung meiner Diplomarbeit vorstellen können. Besonders bedanken möchte ich mich für den freundschaftlichen und wertschätzenden Umgang miteinander, der mir stets half, meine Motivation und meinen Fokus, aber vor allem meine Freude an dieser Arbeit aufrechtzuerhalten. Liebe Dani, du bist sowohl in persönlicher als auch beruflicher Hinsicht ein großes Vorbild für mich. Ich wünsche dir von Herzen alles, alles Liebe für die Zukunft und hoffe sehr, dass ich in meiner kommenden Laufbahn auf genauso tolle Kolleg*innen treffen werde, wie du es bist!

Weiters möchte ich mich sehr herzlich bei Assoz.-Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in Petra Schwingenschuh für die kompetente und freundliche Betreuung an diesem Projekt bedanken.

Zu guter Letzt möchte ich mich aus allertiefstem Herzen bei meinen Eltern und meinem gesamten Freundeskreis bedanken. Eure liebevolle und unterstützende Art während dem Verfassen dieser Diplomarbeit, aber auch über mein gesamtes Studium hinweg, ist von unschätzbarem Wert für mich. Ihr habt mir geholfen, mein Ziel nicht aus den Augen zu verlieren und stets an mich zu glauben. Danke!

Zusammenfassung

Die supranukleäre vertikale Blickparese (svBP) ist eine Lähmung der konjugierten Augenbewegung in vertikaler Richtung. Involvierte zerebrale Regionen für vertikale Augenbewegungen sind größtenteils im oberen Hirnstamm lokalisiert, wodurch eine svBP ein typisches Symptom bei Läsionen des dorsalen Mittelhirns ist. Je nach Ausprägung und Lokalisationsort der Schädigung kann die svBP mit weiteren Augenbewegungsstörungen wie Konvergenzparesen, Nystagmen, Pupillenstörungen oder Skew Deviation einhergehen. Zu den häufigsten Ursachen der Blickparese zählen u.a. Parkinsonsyndrome sowie neurodegenerative, entzündliche, metabolische oder vaskuläre Erkrankungen. Das Vorhandensein einer svBP kann die Differentialdiagnose neurologischer Erkrankungen erleichtern.

Ziel dieser Studie war es die Häufigkeiten der Grunderkrankungen dieses Symptoms sowie möglicher Begleitsymptome zu untersuchen, supranukleäre bzw. nicht-supranukleäre Differentialdiagnosen sowie deren Unterscheidungsmöglichkeiten festzulegen sowie einen Überblick über die aktuell existierende Literatur zu schaffen. Dazu wurde eine retrospektive Datenanalyse unter Verwendung der elektronischen Krankenakten aller ambulanten und stationären Patient*innen, die im Zeitraum zwischen 2012 und 2022 an der Universitätsklinik für Neurologie Graz vorstellig waren, durchgeführt. Des Weiteren erfolgte eine Analyse der neurologischen Untersuchungen aller Patient*innen zur Ermittlung vorliegender neurologischer/okulomotorischer Begleitsymptome sowie eine strukturierte Literaturrecherche zur Überprüfung des aktuellen Forschungsstands.

Es konnten insgesamt 118 Patient*innen mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren (SD 15) mit einer vertikalen Blickparese (vBP) identifiziert werden. Die häufigste Ursache der svBP war die vaskuläre Genese (ischämische Infarkte, Blutungen, zerebrale Mikroangiopathie; n=44). Die zweithäufigste Ätiologie waren Parkinsonsyndrome (atypische Parkinsonsyndrome, Morbus Parkinson; n=41). Seltener Differentialdiagnosen waren neurodegenerative Erkrankungen (n=9), entzündliche Erkrankungen (n=7), Ataxiesyndrome (n=6), kongenitale Ursachen (n=5), Raumforderungen (n=3) und sonstige Ursachen (n=3). Ebenfalls nicht-supranukleäre Ursachen wie das Miller-Fisher und Tolosa-Hunt Syndrom sowie eine chronisch progressive externe Ophthalmologie konnten ermittelt werden.

Nach detaillierter Analyse der Gruppe der Parkinsonsyndrome konnte die Progressive supranukleäre Blickparese (PSP) als häufigste Erkrankung (n=31) in dieser Gruppe ermittelt werden. Weitere atypische Parkinsonsyndrome (AP) waren die Multisystematrophie (n=1), Lewy-Body Demenz (n=3) und das Corticobasale Syndrom (n=1). Bei vier Patient*innen lag ein Morbus Parkinson (MP) vor. Drei der vier Patient*innen hatten eine Demenz bei

Parkinsonkrankheit. Bei den AP trat die svBP durchschnittlich mit 74 Jahren (SD 7), nach einer Krankheitsdauer von 2 Jahren (SD 3), auf. Bei MP trat die svBP durchschnittlich mit 82 Jahren (SD 9), nach einer Krankheitsdauer von 7 Jahren (SD 9), auf. Es bestand hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei 18 Personen mit AP lag eine svBP nach unten vor und bei 12 isoliert nach oben (fehlende Angaben: n=6). Bei drei Personen mit MP lag eine svBP isoliert nach oben vor (fehlende Angaben: n=1).

Die Literaturrecherche zeigte, dass in Bezug auf Fallberichte v.a. untypische bzw. seltene Krankheitsbilder thematisiert werden, während in Metaanalysen, Reviews und anderen Studien zumeist eine der häufigsten Ursachen wie Parkinsonsyndrome oder angeborene Erkrankungen wie der Morbus Niemann-Pick Typ C behandelt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie decken sich zum Großteil mit den Ergebnissen aktueller Vergleichsstudien. Die häufigsten beiden Ätiologien der svBP sind zerebrovaskuläre Erkrankungen sowie Parkinsonsyndrome. Durch ihr plötzliches Auftreten lässt sich eine vaskuläre Genese der svBP meist gut von anderen Ätiologien unterscheiden. Tritt eine svBP zusammen mit einem Parkinsonsyndrom auf, ist die Ursache meist ein atypisches Parkinsonsyndrom, insbesondere dann, wenn diese bereits früh im Krankheitsverlauf besteht und es sich um eine svBP nach unten handelt. Je nach okulomotorischen und neurologischen Zusatzsymptomen sollten auch seltenere Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden. Aufgrund der 30 gefundenen Diagnosen, bei denen eine vBP aufgetreten ist, stellt die vorliegende Arbeit einen guten Überblick über mögliche Differentialdiagnosen dieser Augenbewegungsstörung dar.

Schlüsselwörter: supranukleäre vertikale Blickparese, dorsales Mittelhirn, Parkinsonsyndrome, vaskuläre Ursachen, Differentialdiagnosen, retrospektive Datenanalyse

Abstract

The supranuclear vertical gaze palsy (SVGP) is a palsy of conjugated eye movement in vertical direction. Cerebral regions involved in vertical eye movement are mostly located in the upper brainstem, which makes SVGP a typical symptom of lesions in the dorsal midbrain. Dependent of severity and location of the brain damage, SVGP can come along with other eye movement disorders like convergence paresis, nystagmus, pupillary abnormalities or skew deviation. The most common causes for SVGP are Parkinsonian syndromes or neurodegenerative, inflammatory, metabolic or vascular diseases. The occurrence of a SVGP can facilitate the differential diagnosis of neurological disorders.

The aim of this study was to investigate the frequency of pathologies, which appear with this sign as well as possible attendant symptoms. Furthermore, supranuclear and non-supranuclear differential diagnoses and their distinguishing features were examined and an overview about the current literature was given. For this purpose, a retrospective data analysis was conducted using the medical records of all outpatients and inpatients, who presented to the department of neurology at the university hospital Graz between 2012 and 2022. In addition, an analysis of the neurological examination of all patients, in order to identify attendant oculomotor/neurological symptoms, as well as a structured literature research for screening the current state of research were performed.

Within this study 118 patients with vertical gaze palsy were identified. The most frequent etiology were vascular diseases (ischemia, hemorrhage, microangiopathy; n=44). The second most common differential diagnosis were parkinsonian syndromes (Parkinson's disease, atypical parkinsonian syndromes; n=41). Rare diagnoses were neurodegenerative (n=9) and inflammatory diseases (n=7), syndromes with ataxia (n=6), congenital syndromes (n=5), tumors (n=3) and others (n=3). Additionally, non-supranuclear causes like the Miller-Fisher and Tolosa-Hunt syndrome, or chronic progressive external ophthalmoplegia could be identified. The results of the literature research imply a favorability of reporting rare pathologies published as case reports, whereas meta-analyses, reviews or other studies report more frequent causes of SVGP like parkinsonian syndromes or genetic causes such as Niemann-Pick type C.

Analysis of „Parkinsonian syndromes” revealed the progressive supranuclear gaze palsy (PSP; n=31) as most frequent disease in this group. Other atypical parkinsonian syndromes (AS) were multiple system atrophy (n=1), Lewy-body dementia (n=3) and corticobasal syndrome (n=1). Four patients were diagnosed with Parkinson's disease (PD). Three out of four had dementia within Parkinson's disease. Within the AS the SVGP appeared at an average age

of 74 (SD 7), after a course of disease of two years (SD 3). Patients with PD revealed the SVBP at a mean age of 82 years (SD 9), after an average course of disease of seven years (SD 9). There were no statistically significant differences. 18 patients with AS had downward SVGP, 12 showed an upward SVBP only (missing information: n=6). Three out of four patients with PD had an isolated upward SVGP (missing information: n=1).

The findings of this study are consistent with results of current comparable studies. The most common etiologies of SVGP were cerebrovascular diseases and Parkinsonian syndromes. Due to their abrupt occurrence the differentiation of vascular diseases from others is relatively easy. If a SVGP presents together with Parkinsonian syndromes, an AS is the most common cause. Especially if the SVGP shows very early in the course of disease or is shaped downwards.

Dependent on additional oculomotor or neurological symptoms rare differential diagnoses must be considered. Because of 30 identified diagnoses, the present study offers an overview about possible differential diagnosis of this eye movement disorder.

Key words: supranuclear vertical gaze palsy, dorsal midbrain, parkinsonian syndromes, vascular causes, differential diagnosis, retrospective data analysis

Bereits erfolgte Veröffentlichungen

Präsentation der Diplomarbeit als freier Vortrag „Differentialdiagnosen der supranukleären vertikalen Blickparese“ auf der Jahrestagung der Österreichischen Parkinsongesellschaft 2023 in Bad Ischl.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	II
Zusammenfassung.....	III
Abstract.....	V
Bereits erfolgte Veröffentlichungen	VII
Abkürzungen und deren Erklärung.....	X
Einleitung.....	1
1. Definition der supranukleären vertikalen Blickparese.....	1
2. Vertikale Augenbewegungen	2
2.1. Vertikale langsame Folgebewegungen.....	4
2.2. Vertikale Sakkaden.....	4
2.3. Vestibulookulärer Reflex.....	5
3. Zugrundeliegende Pathologien	6
3.1. Parinaud Syndrom.....	6
4. Begleitsymptome.....	8
4.1. Konvergenzparese	8
4.2. Konvergenzretraktionsnystagmus	8
4.3. Störung der Pupillenreaktion.....	8
4.4. Skew Deviation	9
5. Neuroophthalmologische Untersuchungsmöglichkeiten.....	10
5.1. Klinische Untersuchung	10
5.2. Klinische Unterscheidung der supranukleären und anderer Formen der Blickparese	12
Methode.....	13
Statistische Auswertung.....	13
Ergebnisse	14
Stichprobe.....	14
Vaskuläre Genese der supranukleären Blickparese – zerebrale Lokalisationen.....	18
Okulomotorische Begleitsymptome	18
Neurologische Begleitsymptome	19
Literaturrecherche.....	22
6. Differentialdiagnosen der supranukleären vertikalen Blickparese	24
6.1. Atypische Parkinsonsyndrome	24
6.3. Ataxiesyndrome.....	34
6.4. Amyotrophe Lateralsklerose	35
6.5. Creutzfeld-Jakob-Erkrankung	37
6.6. Morbus Niemann-Pick Typ C	38
6.7. IgLON5-Antikörper-Enzephalitis.....	40
6.8. Morbus Gaucher.....	41
6.11. Multiple Sklerose	46
6.12. Primäre und sekundäre cerebrale Neoplasien.....	48
6.13. Vaskuläre Genese	49
6.14. Normaldruckhydrocephalus	50
7. Differentialdiagnosen der vertikalen Blickparese nicht supranukleären Ursprungs	52
7.1. Chronisch progressive externe Ophthalmologie.....	52

7.2.	Miller-Fisher Syndrom	52
7.3.	Tolosa-Hunt-Syndrom	53
8.	Aktuelle Studienlage	55
8.1.	Strukturierte Literaturrecherche	56
8.2.	Ergebnisse der Gruppe „Parkinsonsyndrome“	57
9.	Stärken und Limitationen dieser Studie	61
10.	Praktische Implikationen und Ausblick	63
	<i>Literaturverzeichnis</i>	66

Abkürzungen und deren Erklärung

ALS	<i>Amyotrophe Lateralsklerose</i>
AP	<i>atypische Parkinsonsyndrome</i>
AS	<i>atypical parkinsonian syndromes</i>
CBD	<i>Kortikobasale Degeneration</i>
CBS	<i>Kortikobasales Syndroms</i>
CJD	<i>Creutzfeld-Jakob-Krankheit</i>
cMRF	<i>zentrale mesencephale Formatio</i>
CPEO	<i>Chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie</i>
EEG	<i>Elektroenzephalogramm</i>
EES	<i>Eineinhalbsyndrom</i>
FDG-PET	<i>Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomografie</i>
FTD	<i>Frontotemporalen Demenz</i>
GBS	<i>Guillain-Barré-Syndroms</i>
hBP	<i>Horizontale Blickparese</i>
ICHD	<i>International Classification of Headache Disorders</i>
INC	<i>Interstitieller Nucleus Cajal</i>
INO	<i>Intranukleäre Ophthalmoplegie</i>
iNPH	<i>idiopathischer Normaldruckhydrozephalus</i>
KIT	<i>Kopf-Impuls Test</i>
LBD	<i>Lewy-Body Demenz</i>
LKH	<i>Landeskrankenhaus</i>
MFS	<i>Miller-Fisher Syndrom</i>
MLF	<i>Fasciculus longitudinalis medialis, Fasciculus longitudinalis medialis</i>
MP	<i>Morbus Parkinson</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomografie</i>
MS	<i>Multiple Sklerose</i>
MSA	<i>Multisystematrophie</i>
MST	<i>medial superior temporal visual area</i>
MT	<i>middle temporal visual area</i>
N. VIII	<i>Nervus vestibulocochlearis</i>
N.III	<i>Nervus oculomotorius</i>
N.IV	<i>Nervus trochlearis</i>
nN.III	<i>Nucleus Nervi oculomotorius</i>
nN.IV	<i>Nucleus Nervi trochlearis</i>
nN.VI	<i>Nucleus Nervi abducens</i>
nN.XII	<i>Nucleus Nervi hypoglossus</i>
NPC	<i>Morbus Niemann-Pick Typ C</i>
NPH	<i>Normaldruckhydrozephalus</i>
NRTP	<i>Nucleus reticularis tegmenti pontis, Nucleus reticularis tegmenti pontis</i>
OKN	<i>optokinetischer Nystagmus</i>
PD	<i>Parkinson's disease</i>
PPRF	<i>Paramediane pontine retikuläre Formation</i>
PSP	<i>Progressive supranukleäre Blickparese, progressive supranuclear gaze palsy</i>
PSP-P	<i>Levodopa-responsives Parkinsonsyndrom</i>
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
riMLF	<i>Rostraler interstitieller Kern des medialen Längsbündels</i>
SCA	<i>Spinozerebelläre Ataxie</i>

SD.....	<i>Standardabweichung (standard deviation)</i>
SHT	<i>Schädelhirntraumata</i>
svBP	<i>supranukleäre vertikale Blickparese</i>
SVGP.....	<i>Supranuclear vertical gaze palsy</i>
THS	<i>Tolosa-Hunt-Syndrom</i>
UPG.....	<i>Upward gaze palsy</i>
vBP	<i>vertikale Blickparese</i>
VOR	<i>Vestibulookulärer Reflex</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Topographische Anatomie des Hirnstamms von Augenbewegungen, nach Strupp (1).....	2
Abbildung 2: Vergleich des Durchschnittsalters der einzelnen Diagnosegruppen bei Erstdiagnose der vBP.	16
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Ätiologien vertikaler Blickparesen bei Erwachsenen	17
Abbildung 4: „Kolibri-Zeichen“ bei PSP, nach Patro et al. (3)..	27
Abbildung 5: „Hot cross bun“ Zeichen bei Multisystematrophie (2)	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosegruppen und dazugehörige Ursachen der vertikalen Blickparese	17
Tabelle 2: Deskriptive Statistik der einzelnen Diagnosegruppen	18
Tabelle 3: Häufigkeit von okulomotorischen Begleitsymptomen in den jeweiligen Diagnosegruppen.....	19
Tabelle 4: Häufigkeit von Begleitsymptomen in den jeweiligen Diagnosegruppen.....	21
Tabelle 5: Ergebnisse der strukturierten Literaturrecherche.	23
Tabelle 6: Klinische Kerndomänen der PSP inkl. Level der Diagnosesicherheit.....	26
Tabelle 7: Unterscheidungsmöglichkeiten der atypischen Parkinsonsyndrome sowie des Morbus Parkinson (87), adaptiert nach Datenlage der vorliegenden Studie.....	33
Tabelle 8: Beurteilung der Patient*innen mit primär diagnostiziertem Morbus Parkinson anhand der klinischen Diagnosekriterien und die retrospektiv gestellte Verdachtsdiagnose. .	60
Tabelle 9: Differentialdiagnostische Zuordnung einer vertikalen Blickparese.....	64

Einleitung

1. Definition der supranukleären vertikalen Blickparese

Eine Blickparese kann definiert werden als eine „Lähmung der konjugierten Wendung beider Augenbulbi in eine bestimmte Richtung“(4).

Wird von einer vertikalen Blickparese gesprochen, so sind die konjugierten Augenbewegungen nach unten und/oder oben eingeschränkt bzw. nicht möglich. Eine horizontale Blickparese zeigt sich im Vergleich dazu durch eine Beeinträchtigung der konjugierten Blickwendung nach links oder rechts. Differenzialdiagnostisch müssen Läsionen aller Strukturen, die in die Steuerung der Augenbewegung involviert sind, in Betracht gezogen werden. Je nach Läsionsort zeigen sich unterschiedliche klinische Ausprägungen der Augenbewegungsstörungen. Die Läsionsorte können in den Augenmuskeln selbst, den Augenmuskelnervenkernen, den Bahnen im Hirnstamm oder der Hirnrinde (Kortex) liegen. Horizontale Blickparesen entstehen typischerweise durch Läsionen in der Brücke (Pons), vertikale Blickparesen sind meist Folge von Läsionen im Mittelhirn (Mesenzephalon). Als supranukleäre Blickparesen werden jene Störungen bezeichnet, bei der sich der Ort der Läsion zentral der Augennervenkerne, d.h. im Mesenzephalon oder Kortex, befindet (4).

2. Vertikale Augenbewegungen

Wie Abbildung 1 zeigt, weist die neuronale Verschaltung von Augenbewegungen eine hohe Komplexität auf und umfasst Areale im Kortex, Kerne und Schaltstellen im Hirnstamm sowie Regionen und Regelkreise im Kleinhirn und Innenohr.

Im Vergleich zu horizontalen Augenbewegungen, deren Steuerungszentren v.a. im unteren Hirnstamm angesiedelt sind, befinden sich involvierte Regionen für vertikale Augenbewegungen größtenteils im oberen Hirnstamm. Diese räumliche Trennung spielt bei neuronalen Schädigungen eine wichtige Rolle, da unterschiedlich lokalisierte Läsionen entweder zu horizontalen oder vertikalen Augenbewegungsstörungen führen (5-7).

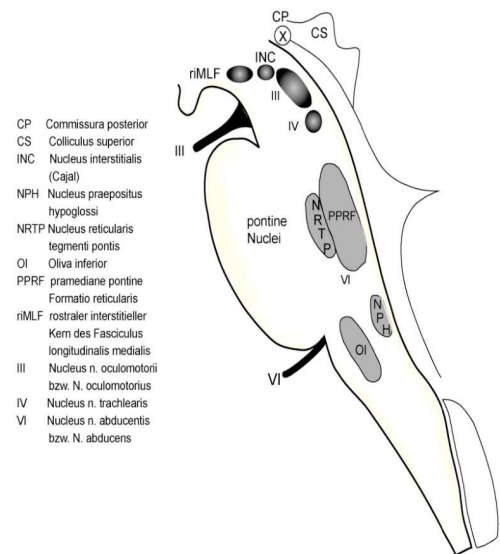


Abbildung 1: Topographische Anatomie des Hirnstamms von Augenbewegungen, nach Strupp (1).

Folgende anatomische Zentren stellen eine wichtige Rolle in der Generierung vertikaler Augenbewegungen dar:

Der **Nucleus Nervi oculomotorius (nN.III)** ist der Kernkomplex des dritten Hirnnervs und befindet sich ventral des Aquäduktus mesencephali (Aquädukt), lateral des Fasciculus longitudinalis medialis (MLF) und erstreckt sich nach kaudal bis auf Höhe der Colliculi inferiores (untere Hügel). Dort grenzt er an den Nucleus Nervi trochlearis (nN.IV) (7, 8). Der aus ihm entspringende Nervus oculomotorius (N.III) innerviert zwei der inneren Augenmuskeln (Musculus ciliaris, Musculus sphincter pupillae) sowie vier äußere Augenmuskeln (Musculus rectus medialis, Musculus rectus superior, Musculus rectus inferior, Musculus obliquus inferior) und ist somit entscheidend an der Entstehung vertikaler Augenbewegungen beteiligt. Außerdem ist er auch in die Generierung horizontaler und rotatorischer Augenbewegungen involviert (9).

Der **Nucleus Nervi trochlearis (nN.IV)** ist als Kerngebiet des vierten Hirnnervs im Tegmentum des Mittelhirns auf Höhe der Colliculi inferiores und direkt unter dem Komplex des nN.III angesiedelt (7, 8). Der daraus entspringende Nervus trochlearis (N.IV) innerviert den Musculus obliquus superior, welcher zu den äußeren Augenmuskeln gehört und eine Senkung, Innenrotation und geringe Abduktion des Augapfels durchführt. Der Nervus trochlearis stellt den einzigen Hirnnerv dar, der eine Kreuzung aufweist (9).

Die **Nuclei Nervi vestibulares (Vestibulariskerne)** sind ein Komplex, der aus vier Kernen besteht. Sie befinden sich in der Fossa rhomboidea (Rautengrube), die den Boden des IV. Hirnventrikels bildet. Die Vestibulariskerne senden efferente Fasern zum Cerebellum (Kleinhirn), Rückenmark sowie zu den Augenmuskelkernen und dem Interstitiellen Nucleus Cajal (INC). Zu den Funktionen dieser Kerne gehören die Blickstabilisierung durch den vestibulookulären Reflex (VOR), die Haltung des Gleichgewichts durch die Stellreflexe und der Körperwahrnehmung im Raum (10).

Der **Interstitieller Nucleus Cajal (INC)** ist ein Kern, welcher sich rostral und dorsolateral des nN.III befindet und rostral an den rostralen interstitiellen Kern des medialen Längsbündels (riMLF) anschließt (7, 11-13). Dieser stellt bei allen Formen der vertikalen Augenbewegungen eine wichtige Rolle dar. Es weist eine unmittelbare Nachbarschaft zum nN.III und dient als Vermittler zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Signalen. Der INC übernimmt eine entscheidende Aufgabe bei der Blickhaltefunktion, Sakkadengenerierung, Antagonistenhemmung und Koordination des VOR (5).

Der **Nucleus praepositus hypoglossi** ist eine Gruppe an Kernen, die sich zwischen dem Nucleus Nervi abducens (nN.VI) und dem Nucleus Nervi hypoglossus (nN.XII) am Boden des vierten Hirnventrikels befindet. Er trägt neben dem INC zur Integration vertikaler Augenbewegungen bei (7, 11-13).

Der **rostrale interstitielle Kern des medialen Längsbündels (riMLF)** ist ein rostral des INC liegendes Kerngebiet, das in die Fasern des Fasciculus longitudinalis medialis (mediales Längsbündel; MLF) eingebettet ist. Die riMLF beider Seiten enthalten Neurone, die an der Entstehung vertikaler Sakkaden beteiligt sind (7, 11-13).

Ein weiterer Kern, der eine wichtige Rolle in der Generierung vertikaler Augenbewegungen spielt, ist der **Nucleus reticularis tegmenti pontis (NRTP)**. Er befindet sich ventral der paramedianen pontinen Formatio reticularis. Dieser Kern ist u.a. für vertikale Folgebewegungen sowie optokinetische Augenbewegungen (=Sehen bewegter Gegenstände) verantwortlich (14).

Die **Commissura posterior (hintere Kommissur)** verläuft dorsal des Aquaeductus mesencephali. Über Fasern, die über die hintere Kommissur laufen, werden Informationen des riMLF und INC zum nN.III und nN.IV der Gegenseite sowie des INC mit dem kontralateralen INC ausgetauscht. Funktion dieser Fasern ist u.a. die Regulation des Aufblicks, welche zusätzlich einen eigenen Kern für diese Aufgabe beinhalten (5, 7, 11-13).

Direkt kaudal des unteren Vestibulariskerns befindet sich die **y-Gruppe**. Sie ist mitverantwortlich für die Kontrolle vertikaler Augenbewegungen und ist gemeinsam mit dem Flocculus an der Anpassung des VOR beteiligt (14).

Ebenfalls eine wichtige Rolle für die Vermittlung verschiedener Arten vertikaler Augenbewegungen spielt der **Fasciculus longitudinalis medialis** sowie die **zentrale mesencephale Formatio reticularis (cMRF)**, welche einen Beitrag zur Generierung vertikaler Sakkaden leistet (14).

Die komplexe Verschaltung dieser Strukturen ermöglicht die verschiedenen Formen der physiologischen Augenbewegungen. Die meisten dieser Bewegungen erfolgen konjugiert, d.h. es zeigen sich bei beiden Augen die gleiche Richtung, Winkelgeschwindigkeit und Amplitude (4). Allein Vergenzbewegungen erfolgen disjüngiert. Zu den physiologischen Augenbewegungen gehören: 1. langsame Folgebewegungen, 2. Sakkaden, 3. der vestibulookuläre Reflex (VOR), 4. Fixation, 5. Vergenzbewegungen und 6. der optokinetische Reflex. Die ersten drei Formen der Augenbewegungen sind auch für vertikale Augenbewegungen von Relevanz und werden im Folgenden genauer beschrieben.

2.1. Vertikale langsame Folgebewegungen

Um bei Körper- oder Kopfbewegungen die Augen stabil auf einem Objekt zu halten, wird das Folgesystem genutzt (4). Langsame Folgebewegungen sind willkürliche konjugierte Augenbewegungen, welche zur Verfolgung und Stabilisierung des Sehziels auf der Retina dienen (15). Augenfolgebewegungen erfolgen langsamer als Sakkaden, meist 30-50°/s bis maximal 100°/s. Eine relevante anatomische Struktur im Gehirn für langsame Folgebewegungen stellt der visuelle Kortex im Okzipitallappen dar, der (beim Rhesusaffen) Verbindungen zu den visuellen Feldern im Temporallappen (middle temporal visual area [MT], medial superior temporal visual area [MST]) und dem parietalen Kortex aufweist (16). Nach Stattfinden der kortikalen Erregung werden vertikale langsame Folgebewegungen in den pontinen Kernen, dem rostralen Nucleus reticularis tegmenti pontis (NRTP) sowie dorsolateralen pontinen Nucleus, generiert (17). Danach wird diese über diverse Zwischenstationen in Hirnstamm und Kleinhirn zum interstitiellen Nucleus Cajal (INC), dem Hauptkern für vertikale Augenbewegungen, sowie zum nN. III weitergeleitet (5).

2.2. Vertikale Sakkaden

Im Vergleich zu den langsamen Folgebewegungen umfassen rasche Augenbewegungen Sakkaden und die rasche Phase des Nystagmus und können willkürlich oder unwillkürlich

ablaufen. Ziel dieser Augenbewegungsform ist die schnelle und direkte Fixierung der Augen auf ein visuelles Objekt. Eine wichtige Rolle für die Generierung rascher horizontaler Bewegungen ist die paramediane pontine retikuläre Formation (PPRF) in der Brückenhaube. Von zentraler Bedeutung für vertikale rasche Augenbewegungen ist der rostrale interstitielle Kern des medialen Längsbündels (riMLF), der sich im rostralen Mittelhirn befindet (4). Vertikale Sakkaden beginnen mit einer ähnlichen kortikalen Erregung wie vertikale langsame Folgebewegungen, ihre Generierung erfolgt jedoch kontrolliert von Kleinhirn und pontinen Strukturen im riMLF. Werden die Augen nach oben bewegt, kommt es durch kreuzende Verschaltungen zu einer beidseitigen Erregung der INC und nN.III. Im Vergleich dazu tritt beim Abblick jedoch hauptsächlich eine ipsilaterale Erregung des nN.III sowie des Nucleus N.IV auf, durch das Vorliegen einer bilateralen Stimulation erfolgt hierbei aber dennoch eine Abwärtsbewegung beider Augen (5).

2.3. Vestibulookulärer Reflex

Beim vestibulookulären Reflex (VOR) erfolgt eine Generierung von reflektorisch langsamen konjugierten Augenbewegungen in die Gegenrichtung einer Kopfbewegung (14). Er stellt als schnellstmögliche Augenbewegung einen bi- bis trisynaptischen Reflex zwischen Labyrinth und Augennervenkernen dar und ermöglicht die fixierte Haltung eines Sehziels auf der Fovea centralis, dem Bereich des schärfsten Sehens der Retina. Erfolgen langsame Kopfbewegungen reicht die Fähigkeit des Folgesystems aus, da jedoch viele Bewegungen sehr schnell erfolgen, wird der VOR benötigt (4, 5). Nach Generierung des VOR im oberen Vestibulariskern der Medulla oblongata führt in weiterer Folge eine Stimulation des anterioren Bogengangs zu einer kontralateralen Erregung des INC und nN.III. Bei Stimulation des posterioren Bogengangs durch Generation im medialen Vestibulariskern erfolgt eine kontralaterale Erregung von INC, nN.III und nN.IV. Durch Verschaltungen ergeben sich trotz einseitiger Erregung immer beidseitige Augenbewegungen, jedoch kommt es beim VOR im Regelfall zur gleichseitigen Erregung (5).

3. Zugrundeliegende Pathologien

Wie bereits in Kapitel 1 beschrieben, entstehen vertikale Blickpareesen durch eine „Einschränkung oder den Ausfall aller oder einzelner Arten vertikaler Augenbewegungen“. (15). Diese Blicklähmung kann sich nun nach unten und oben, lediglich nach unten oder ausschließlich nach oben darstellen. Das klinische Bild kann sich ebenfalls im Sinne eines vertikalen Eineinhalb-Syndroms darstellen. Dieses zeigt sich durch den Ausfall aller vertikalen Augenbewegungen außer der Hebung oder Senkung eines Auges. Es tritt also eine konjugierte vertikale Blickparese nach unten gemeinsam mit einer mononuklearen Heberparese (=Hebung eines Auges möglich) oder als vertikale Blicklähmung nach oben in Kombination mit einer mononuklearen Senkerparese (=Senkung eines Auges möglich) (7, 11-13) auf. Generell werden vertikale Blicklähmungen, die ohne Einschränkungen der horizontalen Blickbewegungen einhergehen, immer durch Schädigungen im Mittelhirn verursacht (4). Die häufigsten Ursachen sind ein- oder beidseitige mesenzepale bzw. mesodienzepale ischämische cerebrale Infarkte oder Blutungen sowie Tumore des Corpus pineale (Zirbeldrüse) oder andere Hirntumore, die zu einer Mittelhirnkompression führen. In seltenen Fällen werden diese durch Demyelinisierung bei Multipler Sklerose oder anderen autoimmunen, chronisch-entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, sowie durch Hirnstammenzephalitiden, Aquäduktstenosen, arteriovenöse Gefäßmalformationen im Mittelhirn, neurodegenerative Erkrankungen (z.B. Progressive supranukleäre Blickparese) oder Speicherkrankheiten (z.B. Morbus Niemann-Pick) verursacht (7, 11-13).

3.1. Parinaud Syndrom

Tritt eine vertikale Blickparese nach oben in Kombination mit einem Konvergenzretraktionsnystragmus sowie einer Licht-Nah-Dissoziation der Pupille auf, spricht man vom sogenannten Parinaud Syndrom (18).

Ursächlich für diese Erkrankungen sind Schädigungen des rostralen Mittelhirns sowie des Pretektum auf Höhe des Colliculus superior (19). Dies kann beispielsweise durch Tumore der Zirbeldrüse, Ischämien oder Blutungen im Mittelhirn, Multiple Sklerose, Arteriovenöse Malformationen, Infektionen (z.B. Toxoplasmose) oder einen obstruktiver Hydrozephalus geschehen. Im Kindesalter sowie bei jungen Erwachsenen dominieren Neoplasien als häufigste Ätiologie, während im höheren Erwachsenenalter vaskuläre Ursachen im Vordergrund stehen (20-22).

Patient*innen berichten häufig von Diplopie (Doppelbilder), Oszillopsien oder verschwommenem Sehen. Diplopie zeigt sich bei rund 65% der Betroffenen und wird entweder

durch eine Skew Deviation oder zusätzliche Lähmung des N.IV verursacht. Das auffälligste Symptom des Parinaud Syndroms ist jedoch die vertikale Blickparese nach oben, manchmal kombiniert nach oben und unten und in sehr seltenen Fällen ausschließlich nach unten. Aufgrund der anatomischen Nähe zum Okulomotoriuskern können des Weiteren Symptome wie Mydriasis, eine abgeschwächte oder aufgehobene Lichtreaktion oder Nystagmen zusätzlich zu den bereits geschilderten Anzeichen auftreten (23). Weiters zeigt sich in ca. 40% der Fälle eine Retraktion des oberen Augenlids, das „Collier`s-Zeichen“ genannt wird (19).

Die Diagnostik umfasst eine ausführliche neurologische sowie ophthalmologische Untersuchung sowie eine Bildgebung des Gehirns. Weiters sind aufgrund der variablen Ursachen ein Screening von möglichen Infektionserkrankungen, Serum-Protein-Elektrophorese sowie Schilddrüsenfunktionsprüfung indiziert (19, 24).

Die Therapie des Parinaud Syndroms richtet sich stark nach der zugrunde liegenden Ursache und hat v.a. das Ziel bleibende Schäden zu verhindern (25).

4. Begleitsymptome

Da in enger Nachbarschaft um die Kerngebiete für vertikale Augenbewegungen zusätzlich einige zentrale Strukturen und Fasern für weitere okuläre Funktionen angesiedelt sind, zeigen sich Läsionen im dorsalen Mittelhirn neben vertikalen Augenbewegungsstörungen auch gemeinsam mit Störungen der Pupillenreaktion, Konvergenzpareesen, Konvergenzretraktionsnystagmus oder Skew Deviation (5).

4.1. Konvergenzparese

Durch Schädigungen vergenzassoziierter Neurone, die sich im rostralen Anteil des Mittelhirns befinden, kann es zu Störungen der Konvergenz sowie der Divergenz kommen. Konvergenz stellt das Zusammenführen der Sehachsen und die Bewegung beider Augen nach nasal dar. Bei der Divergenz werden die Sehachsen auseinander und die beiden Augen nach temporal bewegt (7, 26). Eine Konvergenzparese tritt auf, wenn der es durch eine Mittelhirnläsion zu einer Schädigung des unpaaren Medialkerns des nN.III kommt (23). Diese Störung kommt meist in Kombination mit anderen Anzeichen einer Mittelhirnläsion vor. Bei einer Konvergenzparese kommt es zu einem gestörten stereoskopischen bzw. dreidimensionalen Sehen. Ebenfalls sind bei einseitiger Ausprägung das Auftreten horizontaler Doppelbilder beim Fixieren naher bzw. sich nähernder Objekte möglich (7, 26).

4.2. Konvergenzretraktionsnystagmus

Der Konvergenzretraktionsnystagmus stellt einen Rucknystagmus mit der schnellen Phase jeweils nach nasal dar. Es erfolgt also ein langsames Abweichen der Augen nach temporal, gefolgt von einer raschen Adduktion beider Augen. Zur gleichen Zeit erfolgt eine Retraktion beider Augäpfel in die Augenhöhle hinein. Die häufigste Ursache für einen Konvergenzretraktionsnystagmus ist das dorsale Mittelhirnsyndrom, welches wiederum durch Corpus-pineale (Zirbeldrüse)-Tumore, im Rahmen einer Multiplen Sklerose sowie durch Tumore oder Ischämien bzw. Blutungen im Mesencephalon ausgelöst wird (7, 27).

4.3. Störung der Pupillenreaktion

Störungen der Pupillenreaktion können unterschiedlichste Ursachen haben und variieren je nach anatomischer Lage der Schädigung. Die Steuerung der Pupillenmotorik übernimmt zu einem Teil der parasympathische Anteil des N. III, welcher den M. sphincter pupillae innerviert und eine Miosis (=Verengung) der Pupille bewirkt. Ebenfalls an der Regulierung beteiligt ist der Sympathikus. Dieser beeinflusst den M. dilatator pupillae, der eine Mydriasis

(=Weitstellung) der Pupille zur Folge hat. Kommt es zu einer Schädigung des N.III entsteht demnach eine Mydriasis, besteht eine Sympathikusläsion im Bereich des Ganglion stellatum, des Plexus caroticus oder der zentralen Sympathikusbahn kommt es zu einer Miosis (4, 28).

Da im Rahmen dieser Diplomarbeit supranukleäre vertikale Blickparesen behandelt werden und diese Folge einer Mittelhirnläsion sind, wird im Folgenden lediglich auf die Störung der Pupillenreaktion bei Pathologien im Mittelhirn eingegangen. Hierbei sind beide Augen in Ausgangsstellung mydriatisch. Diese Weitstellung bleibt während der klinischen Untersuchung sowohl bei Beleuchtung des rechten als auch des linken Auges bestehen bzw. kommt es zu keiner Reaktion der Pupillen (=efferenter Pupillendefekt). Bei Testung der Konvergenz verharren die Pupillen in Mittelstellung (4). Verantwortlich für jene Störung der Pupillenreaktion sind bilaterale Läsionen im nN.III, welche sich wie in Kapitel 2 beschrieben im Bereich des Mesencephalon befinden (23).

4.4.Skew Deviation

Bei der Skew Deviation kommt es zu einer Divergenz der beiden Augen in vertikaler Richtung (7, 29). Das bedeutet, dass sich das kontralateral zur Läsion liegende Auge oberhalb der Horizontalen befindet und das ipsilaterale Auge unterhalb dieser Linie liegt und ggf. leicht nach lateral rotiert ist. Ursachen für eine Skew Deviation können in seltenen Fällen peripher liegen und z.B. die Otolithen oder den Nervus vestibulocochlearis (N. VIII) betreffen (23). Hauptsächlich sind jedoch zentrale Ursachen wie eine einseitige Hirnstammläsion verantwortlich für dieses okulomotorische Syndrom verantwortlich (7, 29).

5. Neuroophthalmologische Untersuchungsmöglichkeiten

Zur Erkennung einer Blickparese, Lähmung der Augenmuskeln oder diskreteren Bewegungsstörungen wie z.B. Sakkaden ist bereits die klinische Untersuchung wegweisend, um mögliche Erkrankungen und ihre Differentialdiagnosen zu bestimmen. Es existieren neben dieser jedoch auch apparative Diagnostika wie die Bildgebung, Elektromyografie oder Aufzeichnungen von Augenbewegungen.

5.1. Klinische Untersuchung

Im neurologischen klinischen Status werden routinemäßig langsame Folgebewegungen der Augen untersucht, indem man den*die Patient*in auffordert, dem Finger des*der Untersuchenden mit den Augen zu folgen. Dabei soll der Finger in alle Blickrichtungen bewegt werden bis die Augen ihre Endstellung erreicht haben (13, 30, 31). Die Augenbewegungen nach horizontal sollten flüssig und ununterbrochen erfolgen, vertikale Bewegungen können physiologischerweise, v.a. bei Blickfolge nach unten, leicht sakkadiert sein (32). Mit dieser Untersuchung kann neben Blickparesen oder Augenmuskellähmungen auch auf das Vorliegen eines Blickrichtungsnystagmus (z.B. unter Einsatz einer Frenzel-Brille) getestet werden (13, 30, 31).

Um Sakkaden erkennen zu können, bittet man den*die Patient*in vor der Untersuchung seinen*ihren Kopf mit beiden Händen zu fixieren, damit keine Kopfdrehung stattfinden kann (13, 30, 31). Vor Stattfinden der Sakkadenprüfung sollte die Bewegungsamplitude der Augen getestet werden (physiologisch: $\pm 40^\circ$ horizontal; $\pm 20^\circ$ vertikal) (32). Der*die Arzt*Ärztin hält in ca 0,5-0,75m Entfernung jeweils einen Zeigefinger rechts und links über bzw. unter der Sehlinie. Ziel des*der Patient*in ist es schnell zwischen den beiden Fingern hin und herzublicken. Hierbei achtet der*die Untersuchende vor allem auf die Schnelligkeit der Blicksprünge zwischen den Augen, ob diese sich unterscheiden oder ob eine Bewegungseinschränkung auftritt. Ebenfalls von Interesse ist das Erreichen des Blickziels und ob die Augen über jenes hinausschießen (=hypermetrische Sakkaden) oder die Augenbewegung vor dem Erreichen bereits beendet ist (=hypometrische Sakkaden; (13, 30, 31)). Hypometrische Sakkaden finden sich beispielsweise bei neurodegenerativen Erkrankungen, Hirnstammläsionen oder metabolischen Erkrankungen wie Morbus Niemann-Pick Typ C. Hypermetrische Sakkaden treten bei zerebellären Schädigungen auf (1).

Die Untersuchung des vestibulookulären Reflexes (VOR) ist durch schnelle sowie langsame Kopfbewegungen möglich, erfolgt jedoch meist durch den Kopf-Impuls Test (KIT). Da die Mitarbeit des*der Patient*in die korrekte Befundbarkeit des Tests entscheidet, sollte

dieser vor Durchführung genau erklärt werden. Man fordert hierbei die Person dazu auf, die Nase des*der Untersuchenden zu fixieren, während der Kopf des*der Betroffenen langsam nach oben, unten, rechts und links gedreht wird. Dabei werden auf konjugierte Augenbewegungen sowie Unterschiede in den Amplituden sowie der Schnelligkeit beider Augenbewegungen geachtet (13, 30, 31). Um den horizontalen Bogengang zu überprüfen, erfolgen unangekündigt passive, ruckartige Drehungen des Kopfes um 20-30° um dessen Längsachse. Bei einer physiologischen Funktion ist es dem*der Patient*in möglich, den Blick trotz Drehung stabil auf der Nase des*der Untersuchenden zu halten. Liegt jedoch eine Pathologie im Bereich des horizontalen Bogengangs bzw. Nervus vestibularis vor, kommt es zu einer insuffizienten und zeitverzögerten Bewegung der Augen in die entgegengesetzte Richtung. Das bedeutet, dass die Augen nach der Drehbewegung nicht mehr auf die Nase der Untersuchungsperson gerichtet sind und somit eine Ausgleichsbewegung in Form einer konjugierten Korrektursakkade in Richtung der Nase erfolgt (33). Analog zur Untersuchung der horizontalen Bogengänge, können auch die vertikalen Bogengänge durch den KIT in einer etwas abgewandelten Form erfolgen (13, 30, 31).

Die klinische Untersuchung der Suppression des VOR erfolgt, indem der*die Patient*in auf einem drehbaren Stuhl Platz nimmt und ein Blickziel fixiert, wie z.B. der Daumen des ausgestreckten Arms. Danach wird der Stuhl samt dem*der Patient*in nach rechts und links gedreht, während die Blickrichtung sowie mögliche Bewegungen der Augen beobachtet werden. Physiologisch wäre bei dieser Testung, wenn sich die Augenstellung in der Orbita nicht verändern würde und gleichbleibend auf das fixierte Objekt gerichtet ist. Normalerweise würden bei Kopfdrehungen reflektorische Augenbewegungen erzeugt werden, die jedoch hierbei unterdrückt werden (13, 30, 31). Die Suppression des VOR dient der Stabilisierung eines Blickziels bei Kopfbewegung. Dazu wird die normalerweise stattfindende Gegenbewegung des Blicks unterdrückt (34). Ist die Suppression des VOR jedoch gestört, treten bei der Drehung langsame konjugierte Augenbewegungen entgegen der Drehrichtung auf, gefolgt von einer raschen Korrektursakkade in Drehrichtung (13, 30, 31). Klinische Relevanz erhält die Suppression des VOR, um eine zentrale (-vestibuläre) Funktionsstörung bzw. Schädigung des Vestibulocerebellums (Flocculus und Paraflocculus) oder der dazugehörigen Afferenzen oder Efferenzen zu überprüfen (34).

Einen weiteren wichtigen Punkt der klinischen Untersuchung der Augenbewegungen stellt die Prüfung der Konvergenz und Divergenz dar. Um die langsamen Vergenzen zu überprüfen, wird der*die Patient*in gebeten, den Finger des*der Untersuchenden, der ca. einen Meter entfernt, ca. auf Augenhöhe gehalten wird, zu fixieren. Im Anschluss wird der Finger langsam

näher zum*zur Patient*in und wieder weggeführt. Bei dieser Untersuchung werden auf die Geschwindigkeit sowie die gleichmäßige Adduktion (=langsame Konvergenz) sowie Abduktion (=langsame Divergenz) beider Augen geachtet. Zur Analyse der schnellen Vergenzen wird der Zeigefinger des*der Untersucherden auf Augenhöhe ca. 10cm vor dem*der Patient*in gehalten. Diese*r wird aufgefordert, auf Kommando abwechselnd in die Ferne zu blicken und dann den Finger zu fixieren. Hierbei wird ebenfalls auf die Amplitude und Geschwindigkeit der Adduktions- sowie Abduktionsbewegungen der Augen geachtet (13, 30, 31).

5.2.Klinische Unterscheidung der supranukleären und anderer Formen der Blickparese

Um bereits klinisch eine Unterscheidung zwischen einer supranukleären Blickparese und anderen Formen der Blicklähmung treffen zu können, können die Folge- und Willkürbewegungen beider Augenbulbi betrachtet werden. Bei supranukleären Störungen werden beide Bulbi parallel bzw. konjugiert bewegt, während es bei peripheren Blickparesen wie z.B. Lähmungen der Augenmuskeln lediglich zur Achsenabweichung eines Auges kommt (35). Ein weiterer typischer klinischer Befund für periphere Augenbewegungsstörungen ist die Angabe von Doppelbildern, die sich in Richtung des paretischen Augenmuskels verstärken sowie verschwommenes oder unscharfes Sehen. Diese Symptome können jedoch auch bei zentral verursachten Blicklähmungen auftreten (1).

Eine weitere Unterscheidungsmöglichkeit zwischen supranukleären und nukleären Störungen stellt die Prüfung des VOR dar. Dies geschieht wie bereits in Kapitel 5.1 beschrieben mittels Kopfpulstest.

Zur „Bedside“-Testung des VOR in der Vertikalebene, wird der Patient gebeten mit leicht rekliniertem Kopf die Nase des Untersuchers zu fixieren. Dann bewegt der Untersucher den Kopf passiv ruckartig um ca. 20 Grad nach oben bzw. nach unten (zentrifugal) bzw. jeweils zurück in die Neutralposition (zentripedal).

Lässt sich der VOR auslösen (=Normalbefund: Blick bleibt ohne Abweichung auf Zielpunkt fixiert) liegt eine supranukleäre Schädigung vor während bei Ausbleiben des VOR (Blick weicht vom Zielpunkt ab und wird nach Ende der Bewegung auf den Zielpunkt zurückgestellt) eine Hirnstammläsion vorliegt (36). Im klinischen Alltag wird der Normalbefund als „Puppenkopffänomen“ bezeichnet. Da in der Literatur jedoch sowohl die Auslösbarkeit als auch das Ausbleiben des VOR in unterschiedlichen Quellen als sogenanntes Puppenkopffänomen bezeichnet wird und die Definition somit uneinheitlich ist, sollte der Begriff nicht mehr eingesetzt werden.

Methode

Medocs-Suche

Im Rahmen dieser Studie wurde zur Identifizierung aller Patient*innen mit Einschränkungen der konjugierten vertikalen Augenbewegungen, eine Suche im „Medocs“, dem Patient*innen-Datensystem des LKH Univ.-Klinikum Graz, durchgeführt. Sämtliche elektronischen Patient*innen-Daten von ambulanten und stationären Aufenthalten an der Abteilung für Neurologie der Universitätsklinik Graz im Zeitraum zwischen Jänner 2012 und Juni 2022 wurden in die Suche eingeschlossen. Da im gesuchten Zeitraum keine einheitliche Codierung von Diagnosen und Symptomen erfolgte, war eine Freitextsuche mit folgenden Stichwörtern nötig: „vertikale Sakkadenstörung“, „Sakkadenstörung nach oben“, „Sakkadenstörung nach unten“, „Dorsales Mittelhirnsyndrom“, „Prätektales Syndrom“, „Parinaud-Syndrom“, „PSP“, „progressive supranukleäre Blickparese“, „Richardson-Syndrom“, „chronisch progrediente externe Ophthalmoplegie“, „CPEO“, „okulopharyngeale Dystrophie“, „Niemann-Pick“, „Gaucher“, „IGLON5“. Anschließend erfolgte eine Sichtung der Krankenakten aller gefilterten Patient*innen durch eine Untersucherin.

Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm „IBM SPSS Statistics 27“ durchgeführt. Ein Ergebnis mit einem p -Wert unter .05 wurde als signifikant bewertet. Vor der Berechnung der statistischen Verfahren (t-Test, Varianzanalyse) wurden die notwendigen Voraussetzungen überprüft. Zur Prüfung der Normalverteilung wurden Kolmogorov-Smirnov-Tests (K-S-Tests) berechnet. Die metrisch skalierte Variable Erstbeschreibung der vBP für die gesamte Stichprobe wichen von der Normalverteilung ab ($p < .001$). Da bereits durch diverse empirische Untersuchungen bestätigt wurde, dass allfällige Voraussetzungsverletzungen bei Varianzanalysen und t-Tests mit Zellbesetzung $n > 10$ weniger stark ins Gewicht fallen dürften, sollte die teilweise Verletzung dieser Voraussetzung kein Hindernis für die folgenden Berechnungen darstellen (37, 38). Sofern eine Zellbesetzung von $n < 10$ besteht, wurden nicht parametrische Tests berechnet.

Ergebnisse

Stichprobe

Die Stichprobe der vorliegenden Studie bestand aus 118 Patient*innen, die zum Zeitpunkt der Erstbeschreibung der vBP ein Alter zwischen 29.2 und 93.2 Jahren aufwiesen ($M=66.8$, $SD=14.8$). 4.2% (5.8 Personen) waren weiblich, 54.2% (64 Personen) waren männlich. Der Altersunterschied zwischen Männern und Frauen betrug im Mittel 2.6 Jahre ($M_{Männer}=68$, $SD=13.3$, $M_{Frauen}=65.4$, $SD=16.4$).

Aufgrund der unterschiedlichen Ursachen für eine supranukleäre vertikale Blickparese wurden die folgenden acht Diagnosegruppen gebildet: 1. Vaskuläre Genese, 2. Parkinsonsyndrome, 3. Ataxiesyndrome, 4. Andere Neurodegenerative Erkrankungen, 5. Entzündliche Erkrankungen, 6. Kongenitale Ursachen, 7. Raumforderungen, 8. Sonstige. Abbildung 3 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Ätiologien vertikaler Blickparesen bei Erwachsenen und Tabelle 1 die Diagnosen, welche den jeweiligen Gruppen zugeordnet wurden.

588 von 706 Patient*innen, die durch die Stichwort-Suche ausgewählt wurden, mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, da weder den neurologischen Untersuchungen noch den gelisteten Diagnosen ein Hinweis auf eine vertikale Blickparese zu entnehmen bzw. darin beschrieben war. Des Weiteren wurden 11 Patient*innen, bei denen zwar eine Verlangsamung der vertikalen Sakkaden oder Augenfolgebewegungen jedoch im Verlauf keine eindeutige vertikale Blickparese festgestellt werden konnte, aus der Stichprobe ausgeschlossen.

Aus Tabelle 2 sind Stichprobenumfang sowie Geschlechterverteilung und mittleres Alter bei Erstbeschreibung der vBP der einzelnen Diagnosegruppen zu entnehmen.

Die größte Gruppe dieser Untersuchung stellte mit 44 Patient*innen jene der vaskulären Genese. Der Großteil dieser Gruppe wies ein ischämisches Geschehen als Ursache der vertikalen Blickparese auf ($n=30$). Im Gegensatz dazu bestand bei elf Patient*innen eine Blutung (10 Intracerebrale und 1 Subarachnoidalblutung) und bei drei eine cerebrale Mikroangiopathie ohne Hinweise auf eine rezente Ischämie. Von den Personen dieser Gruppe waren 20 weiblich und 24 männlich. Diese erhielten die Erstbeschreibung der vBP durchschnittlich mit 62.5 Jahren ($SD=14.3$).

Die zweitgrößte Diagnosegruppe stellte jene der Parkinsonsyndrome dar. Insgesamt wiesen 41 Patient*innen ($n_{weiblich}=15$, $n_{männlich}=26$) ein Parkinsonsyndrom als Ursache der vBP auf. Bei 8 der Patient*innen wurde ein Morbus Parkinson (MP) diagnostiziert, während 33 Patient*innen ein atypisches Parkinsonsyndrom (AS; $n_{PSP}=28$; $n_{MSA}=1$; $n_{LBD}=3$; $n_{CBD}=1$) aufwiesen. Das durchschnittliche Alter dieser Gruppe bei Erstbeschreibung der vBP belief sich auf 73.6 Jahre ($SD=7.4$). Zwischen Personen mit Morbus Parkinson und atypischem

Parkinsonsyndrom bestand ein signifikanter Unterschied im Alter bei Erstbeschreibung der vBP ($M_{MP}=82.1$, $SD=6.4$, $M_{AS}=73.6$, $SD=7.4$; $p=.006$). Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung an der Abteilung für Neurologie bzw. Zeitpunkt der Erstdiagnose unterschieden sich die Patient*innen-Gruppen nicht signifikant hinsichtlich ihres Alters ($M_{MP}=77$, $SD=7.9$, $M_{AS}=71.9$, $SD=7.3$; $p=.091$).

In der Zeitdauer (in Jahren) zwischen der Erstdiagnose des Parkinsonsyndroms bzw. der Erstvorstellung an der Abteilung für Neurologie und dem Auftreten der vertikalen Blickparese besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Personen mit Morbus Parkinson und Patient*innen mit atypischen Parkinsonsyndromen ($M_{MP}=5.1$, $SD=6.8$, $M_{AS}=2.2$, $SD=2.9$, $U=107.5$, $z=-0.600$, $p=.485$).

Bei 18 Personen mit AS lag eine svBP nach unten vor und bei 12 isoliert nach oben (fehlende Angaben: $n=6$). Bei 3 Personen mit MP lag eine svBP isoliert nach oben vor (fehlende Angaben: $n=1$).

Die Diagnosegruppen unterschieden sich im Alter bei Erstdiagnose der vertikalen Blickparese signifikant voneinander.

Abbildung 2 zeigt, welche der jeweiligen Diagnosegruppen sich im Alter bei Erstbeschreibung der vBP signifikant voneinander unterscheiden. Signifikante Altersunterschiede bei Erstdiagnose der vBP bestehen zwischen folgenden Gruppen: Vaskuläre Genese und Parkinsonsyndrome ($p<.001$), Parkinsonsyndrome und Ataxiesyndrome ($p=.043$), Parkinsonsyndrome und kongenitale Ursachen ($p<.001$), Parkinsonsyndrome und Raumforderungen ($p=.032$), Neurodegenerative Ursachen und kongenitale Ursachen ($p=.002$),

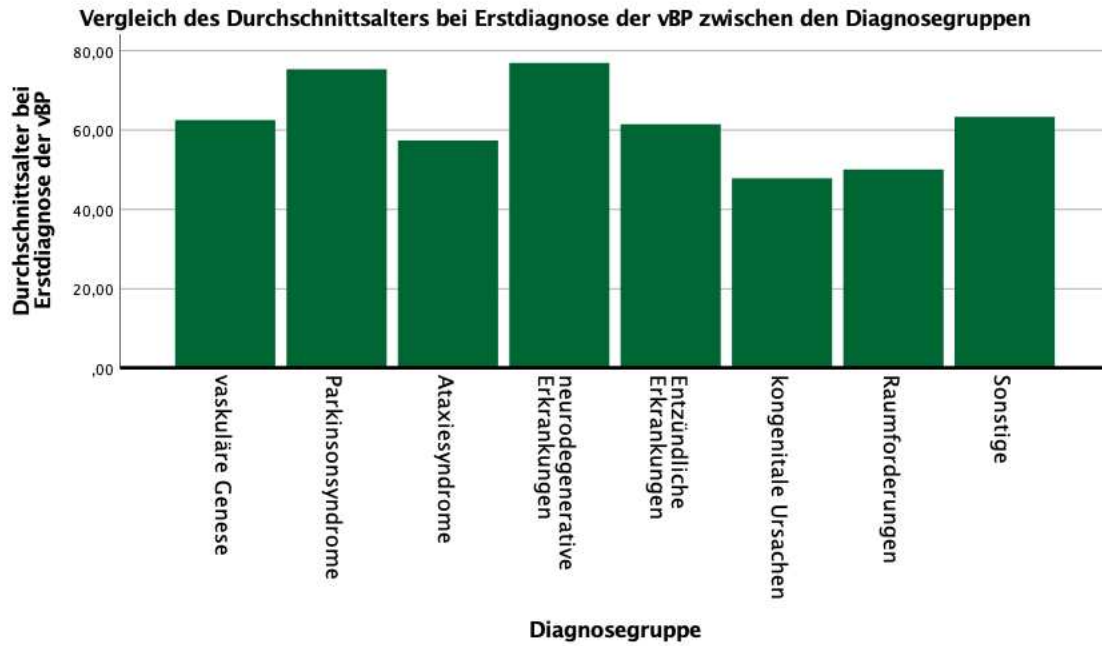


Abbildung 2: Vergleich des Durchschnittsalters der einzelnen Diagnosegruppen bei Erstdiagnose der vBP.

Diagnosegruppe	Eingeschlossene Diagnosen
Vaskuläre Genese	<ul style="list-style-type: none"> - Ischämie (n=30) - Blutung (Intracerebrale Blutung, Subarachnoidalblutung) (n=11) - Cerebrale Mikroangiopathie (n=3)
Parkinsonsyndrome	<ul style="list-style-type: none"> - Morbus Parkinson (mit und ohne Parkinsondemenz) (n=8) - Atypische Parkinsonsyndrome (Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Multisystematrophie vom Parkinson-Typ, Lewy-Body Demenz) (n=33)
Ataxiesyndrome	<ul style="list-style-type: none"> - OP1-assoziierte autosomal dominante Optikusatrophie (n=1) - Spinozerebelläre Ataxie (n=2) - Nicht genau definierte Ataxiesyndrome (n=3)
Neurodegenerative Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> - Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) (n=1) - Frontotemporale Demenz (n=2) - Demenz vom Alzheimerstyp (n=3) - Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (n=2) - Normaldruckhydrozephalus (n=1)
Entzündliche Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> - Miller-Fisher Syndrom (n=2) - Tolosa Hunt Syndrom (n=1) - Multiple Sklerose (n=3) - Anti-IgLON5-Syndrom (n=1)

Kongenitale Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> - Chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO) (n=2) - Morbus Niemann-Pick Typ C (n=1) - Morbus Gaucher (n=1) - Kongenitale vertikale Blickparese (n=1)
Raumforderungen	<ul style="list-style-type: none"> - Primäre intrakranielle Tumore mit Hirnstammbeteiligung (Glioblastom) (n=1) - Primäre intrakranielle Tumore mit Hydrocephalus (Glioblastom) (n=1) - Sekundäre intrakranielle Tumore (cerebrale Metastase im Mesencephalon) (n=1)
Sonstige	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoxische Enzephalopathie (n=1) - St.p. Kaverom-Operation in der Pinealisregion (n=1) - Externe und interne Ophthalmoplegie beidseits (n=1)

Tabelle 1: Diagnosegruppen und dazugehörige Ursachen der vertikalen Blickparese

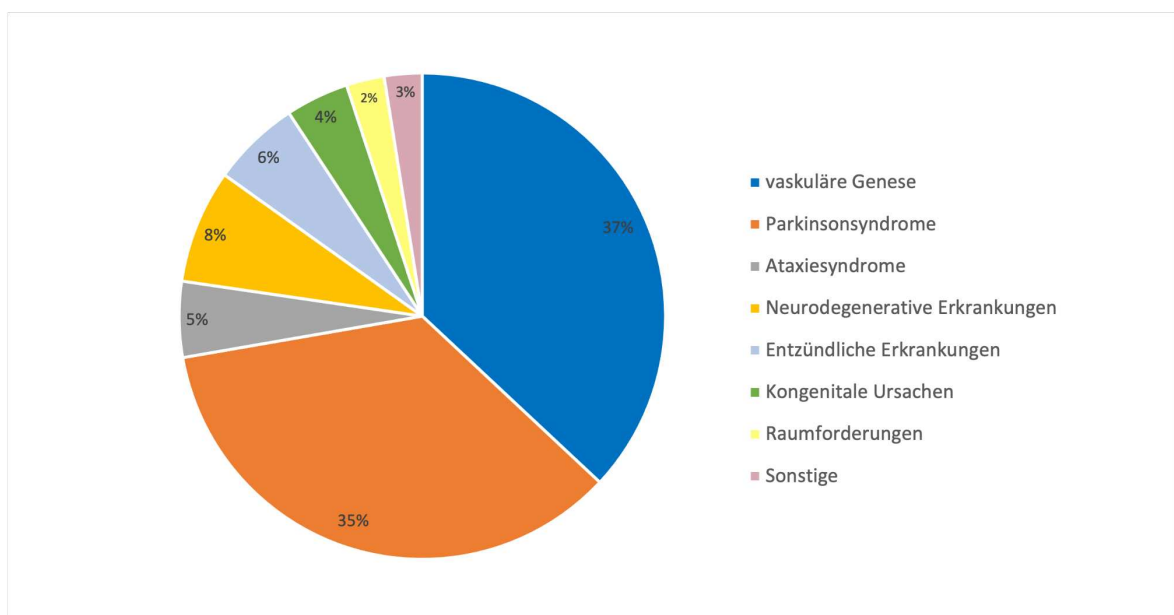


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Ätiologien vertikaler Blickparesen bei Erwachsenen

	vaskuläre Genese	Parkinsonsyndrome	Ataxiesyndrome	Neurodegenerative Erkrankungen	Entzündliche Erkrankungen	Kongenitale Ursachen	Raumforderungen	Sonstige
Stichprobenumfang	44	41	6	9	7	5	3	3
Anteil Männer	24 (54.5%)	26 (63.4%)	2 (33.3%)	3 (33.3%)	5 (71.4%)	2 (40%)	2 (66.6%)	0 (0%)
Anteil Frauen	20 (45.5%)	15 (36.6%)	4 (66.7%)	6 (66.6%)	2 (28.6%)	3 (60%)	1 (33.3%)	3 (100%)
Durchschn. Alter in Jahren bei Erstbeschreibung der vBP	M=62.5 (SD=14.3)	M=75.3 (SD=7.9)	M=57.4 (SD=14.6)	M=76.9 (SD=8.8)	M=61.5 (SD=18.8)	M=47.9 (SD=12.7)	M=50.1 (SD=15)	M=63.3 (SD=26)

Tabelle 2: Deskriptive Statistik der einzelnen Diagnosegruppen. M=Mittelwert (mean), SD=Standardabweichung (standard deviation)

Vaskuläre Genese der supranukleären Blickparese – zerebrale Lokalisationen

Wie bereits beschrieben war die häufigste Ursache einer vBP der vorliegenden Studie vaskuläre Ätiologien, zu denen akute Ischämien, Blutungen oder chronische mikroangiopathische Veränderungen zählen. 30 der 44 Patient*innen wiesen eine Ischämie auf, die am häufigsten (n=14) im vertebrobasilären Bereich (Hirnstamm und Cerebellum) lokalisiert war. Die zweithäufigste Lokalisation (n=7) war der Thalamus. Weitere Lokalisationen waren das Mesencephalon (n=3) sowie das Medialstromgebiet (n=1). Weiters stellten multiple Infarkte in den bereits genannten Bereichen einen ebenfalls häufigen Grund (n=7) der Ischämien mit vBP dar.

Elf der untersuchten Patient*innen wiesen eine Blutung als Grund der vBP auf. Dazu zählten sowohl intracerebrale Blutungen als auch Subarachnoidalblutungen. Die Blutung lag im Großteil der Fälle (n=6) im Bereich des Mesencephalons oder des Thalamus (n=3). Ebenfalls traten ein hämorrhagisches Ereignis im Cerebellum und eine Subarachnoidalblutung ausgehend von der Arteria basilaris auf.

Okulomotorische Begleitsymptome

Wie bereits in Kapitel 4 beschrieben, können neben einer vertikalen Blickparese zusätzliche okulomotorische Symptome vorliegen. Tabelle 3 zeigt die Anzahl der Patient*innen der jeweiligen Diagnosegruppen, die Begleitsymptome wie Pupillenstörungen, horizontale Blickparesen (hBP), Nystagmen, eine zusätzliche Intranukleäre Ophthalmoplegie (INO), ein

Einhalbsyndrom (EES), eine Ptosis (Herabhängen des Oberlids) oder sonstige Paresen der Okulomotorik aufwiesen. Die Kategorie „Sonstige Paresen der Okulomotorik“ beinhaltet folgende Symptome und Erhebungen: „Okulomotoriusparese“, „Doppelbilder“, „partielle externe Ophthalmoplegie“, „Bulbi in Abduktionsstellung“, „fehlende Konvergenzreaktion“, „Skew deviation“, „Abduktionsdefizit an einem/beiden Augen“, „Adduktionsdefizit an einem/beiden Augen“, „horizontale Blickfolge/Sakkaden hypometrisch/verlangsamt“, „Bulbustiefstand“, „schwimmende Bulbi“, „divergente Bulbi“, „horizontale spontane Pendelbewegungen der Bulbi“, „Quadrantenanopsie“, „Sonnenuntergangsphänomen“, „Rotation eines Bulbus nach links/unten“, „Abweichung eines Bulbus nach nasal und oben“, „deutliches Blickdefizit rechter Bulbus nach außen und unten mit frgl. pos. Bilschowskyphänomen rechts linker Bulbus“, „eingeschränkte Blickfolge nach oben und außen“, „Blickhalteschwäche“, „Lidapraxie“, „Blinzelfrequenz eingeschränkt“.

	Vaskuläre Genese	Parkinsonsyndrome	Ataxiesyndrome	Neurodegenerative Erkrankungen	Entzündliche Erkrankungen	Kongenitale Ursachen	Raumforderungen	Sonstige
Pupillenstörung	5/44	1/41	1/6	0/9	1/9	0/5	1/3	1/3
hBP	2/44	2/41	2/6	2/9	2/9	2/5	0/3	1/3
Nystagmus	17/44	1/41	1/6	0/9	2/9	0/5	2/3	0/3
INO/EES	1/44	1/41	0/6	0/9	0/9	0/5	0/3	0/3
Ptosis	5/44	0/41	0/6	0/9	1/9	0/5	0/3	1/3
Sonstige Paresen der Okulomotorik	23/44	6/41	2/6	0/9	3/9	4/5	1/3	1/3

Tabelle 3: Häufigkeit von okulomotorischen Begleitsymptomen in den jeweiligen Diagnosegruppen. hBP=horizontale Blickparese, INO/EES=Intranukleäre Ophthalmologie/Einhalbsyndrom

Neurologische Begleitsymptome

Tabelle 4 zeigt die neurologischen Begleitsymptome der jeweiligen Diagnosegruppen im Überblick.

In der Gruppe der Patient*innen mit vaskulärer Genese der vBP zeigten von insgesamt 44 Patient*innen elf eine Hemiparese, 17 einen Nystagmus, zehn Patient*innen eine Ataxie,

ein*e Patient*in ein Parkinsonsyndrom, ein*e Patient*in einen Intentionstremor, und kein*e Patient*in eine dementielle Symptomatik. Häufige zusätzliche Symptome waren Dysarthrie (15/44), positive Pyramidenbahnzeichen (5/44) sowie Hypästhesie (7/44).

Die Gruppe der Parkinsonsyndrome unterteilt sich wiederum in jene Personen mit Morbus Parkinson sowie die Patient*innen mit atypischen Parkinsonsyndromen. In der Gruppe mit Morbus Parkinson (n=8) fand sich bei allen Patient*innen ein Parkinsonsyndrom und bei vier Personen ein Tremor (Ruhe- und Aktionstremor). Des Weiteren zeigte sich bei zwei Personen eine Dysarthrie und bei drei Patient*innen eine Demenz. Kein*e Patient*in wies eine Ataxie, Hemiparese oder positive Pyramidenbahnzeichen auf.

In der Gruppe der atypischen Parkinsonsyndrome fanden sich insgesamt 33 Personen. 28 Patient*innen mit einer Progressiven supranukleären Blickparese, drei Patient*innen mit einer Lewy-Body Demenz sowie jeweils eine Person mit einer Multisystematrophie und einem Corticobasalen Syndrom, auf das hier jedoch nicht eingegangen wird.

In der Gruppe der Patient*innen mit PSP zeigten 25 ein Parkinsonsyndrom, 13 einen Tremor (Aktions-, Halte- oder Ruhetremor). Zwei Patient*innen wiesen eine horizontale Blickparese auf und bei einer Person konnte ein Nystagmus nachgewiesen werden. Keiner der Patient*innen zeigte eine dementielle Symptomatik, Ataxie oder Hemiparese. Weitere häufige Symptome waren positives Frontalhirnzeichen (7/28), ein positiver Babinski-Reflex (3/28) und Dysarthrie (9/28).

Alle der drei Patient*innen mit Lewy-Body Demenz zeigten ein Parkinsonsyndrom. Weiters wies jeweils ein*e Patient*in einen Tremor (Aktionstremor) und ein dementielles Zustandsbild auf. Dysarthrie und eine leise/langsame Sprache zeigte sich ebenfalls bei zwei Personen. Keine*r der Proband*innen hatte eine horizontale Blickparese, Ataxie, Hemiparese oder einen Nystagmus.

Die eingeschlossene Patientin mit Multisystematrophie wies zum Zeitpunkt der neurologischen Untersuchung ein Parkinsonsyndrom, einen Tremor (Zungen- und Bewegungstremor) sowie Dysarthrie, Myoklonien und eine Fallneigung auf.

In der Gruppe der Patient*innen mit Ataxiesyndromen befanden sich jeweils drei von sechs Patient*innen mit Parkinsonsyndromen und Tremor. Bei allen sechs Personen konnte eine Ataxie festgestellt werden. Ein*e Patient*in wies eine horizontale Blickparese auf und eine*r einen Nystagmus. Zwei Patient*innen zeigten eine Dysarthrie. Kein*e Betroffene*r zeigte eine Hemiparese, Demenz oder positive Pyramidenbahnzeichen.

Von zwei Patient*innen mit der Creutzfeld-Jakob Erkrankung zeigte ein*e Patient*in ein Parkinsonsyndrom sowie Ataxie und eine horizontale Blickparese. Kein*e Patientin*in

wies zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Demenz, einen Nystagmus Hemiparesen, Dysarthrie, positive Pyramidenbahnzeichen oder einen Tremor auf.

Zwei der drei Multiple-Sklerose Patient*innen wiesen eine Hemiparese sowie einen Nystagmus auf. Ein*e Proband*in zeigte sich ataktisch. Zusätzlich erhobene Symptome waren ein positives Pyramidenbahnzeichen (2/3), eine Dysarthrie (1/3) sowie Pallanästhesie (1/3).

Der einzige eingeschlossene Patient mit der IgLON5-Antikörper-Enzephalitis wies zum Untersuchungszeitpunkt ein Parkinsonsyndrom, eine horizontale Blickparese, einen Tremor (Intentions-, Halte- und Bewegungstremor) und eine Dysarthrie auf. Es konnte kein Nystagmus sowie keine Demenz, Ataxie, positives Pyramidenbahnzeichen oder Hemiparese festgestellt werden.

Bei der Patientin mit Niemann-Pick Typ C konnte im neurologischen Status ein Tremor (Halte- und Intentionstremor) sowie eine Ataxie festgestellt werden. Des Weiteren wies die Patientin eine Dysarthrie, Dysphagie sowie Spastik auf.

In der Gruppe der Raumforderungen zeigte sich bei zwei von drei Patient*innen ein Nystagmus, bei einer Person eine Hemiparese sowie positiver Babinski-Reflex. Bei keiner der Patient*innen konnte eine horizontale Blickparese, Ataxie, Dysarthrie und Demenz sowie ein Parkinsonsyndrom oder Tremor nachgewiesen werden.

	Ischämischer/hämorrhagischer Infarkt	PS P	M SA	L B D	Morb us Parki nson	Spinocere belläre Ataxie	CJ D	M S	IgL ON 5	N PC	Raumfor derung
Hemiparese	11/44	0/28	0/1	0/3	0/8	0/6	0/2	2/3	0/1	0/1	1/3
Parkinsonsyndrom	1/44	25/28	1/1	3/3	8/8	3/6	1/2	0/3	1/1	0/1	0/3
Ataxie	10/44	0/28	0/1	0/3	0/8	6/6	1/2	1/3	0/1	1/1	0/3
Tremor	1/44	13/28	1/1	1/3	4/8	3/6	0/2	0/3	1/1	1/1	0/3
Demenz	0/44	0/28	0/1	1/3	0/8	0/6	0/2	0/3	0/1	0/1	0/3
Dysarthrie	15/44	9/28	1/1	2/3	2/8	0/6	0/2	1/3	1/1	1/1	0/3
Pos. PBZ	5/44	3/28	0/1	0/3	0/8	2/6	0/2	2/3	0/1	0/1	1/3

Tabelle 4: Häufigkeit von Begleitsymptomen in den jeweiligen Diagnosegruppen. PSP=Progressive supranukleäre Blickparese, MSA=Multisystematrophie, MSA-P=MSA mit Parkinson-Syndrom, MSA-C=MSA mit zerebellärer Ataxie, LBD=Lewy-Body Demenz, MP=Morbus Parkinson, CJD=Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, MS=Multiple Sklerose, NPC=Morbus Niemann-Pick Typ C, Pos.PBZ=Positive Pyramidenbahnzeichen.

Literaturrecherche

Eine Pubmed Suche mit den Begriffen „vertical gaze palsy“ AND "vertical supranuclear gaze palsy“ ergab 94 Treffer. Die Ergebnisse wurden in die Kategorien Fallberichte, Reviews, Metaanalysen und sonstige Studien eingeteilt. Die Diagnosen, welche in der jeweiligen Literatur behandelt wurden, wurden wiederum den in der vorliegenden Studie erstellten Diagnosegruppen zugeordnet. Sinn dieser Einteilung war es, herauszufinden, ob in der veröffentlichten Literatur vermehrt spannende bzw. untypische Fälle bearbeitet werden oder ob der aktuelle Stand der Literatur ein repräsentatives Bild der Verteilung der Diagnosen mit dem Symptom einer vertikalen Blickparese widerspiegelt. Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse der Literatursuche. In Bezug auf die Fallberichte zeigt sich, dass vermehrt seltene Ursachen einer vertikalen Blickparese bzw. untypische Fälle berichtet werden. In der durchgeführten Literatursuche konnten elf Fallberichte über den Morbus Niemann-Pick Typ C sowie jeweils eine Dokumentation über die Pelizaeus-Merzbacher-Krankheit und dem Rett-Syndrom in die Gruppe „kongenitale Ursachen“ eingeordnet werden. Weiteres konnten Fallberichte in die Gruppe „Sonstige“ zugeteilt werden. Dazu zählten die Diagnosen Cogan's anterior internuclear ophthalmoplegia, PSP bei chronischer Schizophrenie, progressive myoklonische Epilepsie sowie Defekte eines Enzyms im Endocannabinoid Stoffwechsel. Der Gruppe der „Entzündlichen Erkrankungen“ konnte ein Fall über sekundäre Syphilis zugeordnet werden.

Im Bereich der Reviews zeigt sich verglichen mit jenem der Fallberichte ein anderes Bild. Es besteht eine Verteilung der existierenden Literatur, die der tatsächlichen Verteilung der Ursachen vertikaler Blickparesen ähnelt. Hierbei sei zu erwähnen, dass die Gruppe „Sonstige Ursachen“ im Falle der Reviews ebenfalls jene Zusammenfassungen enthält, bei denen mehr als eine hier gebildete Diagnosegruppe behandelt wurde.

In der Kategorie „andere Studien“ wurden etwa gleich häufig die Parkinsonsyndrome sowie kongenitale Ursachen behandelt. Darunter fiel zumeist der Morbus Niemann-Pick Typ C.

Die Literatursuche konnte lediglich eine Metaanalyse, welche Abnormalitäten der grauen Substanz bei PSP behandelte, ermitteln.

	Vaskuläre Genese	Parkinson- syndrome	Ataxie- syndrome	Neurodege- nerative Erkrankun- gen	Entzündlic- he Erkrankun- gen	Kongenital- e Ursachen	Raum- forderunge- n	Sonstige Ursachen	gesamt
Fallberichte	1	8	1	2	1	13	0	4	30
Reviews	0	17	2	1	2	4	0	7	33
Metaanalysen	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Andere Studien	0	16	3	2	0	12	0	1	30*
Gesamt	1	42	6	5	3	29	0	12	94

*Tabelle 5: Ergebnisse der strukturierten Literaturrecherche.; *Summation der einzelnen Gruppen in Kategorie „Andere Studien“ ergibt nicht 30, da 4 Studien in jeweils zwei Diagnosegruppen eingeordnet wurden.*

Diskussion

6. Differentialdiagnosen der supranukleären vertikalen Blickparese

6.1. Atypische Parkinsonsyndrome

Progressive supranukleäre Blickparese

Die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) ist eine chronisch progrediente neurodegenerative Erkrankung und stellt das häufigste der atypischen Parkinsonsyndrome dar. Durchschnittlich liegt der Krankheitsbeginn um das 65. Lebensjahr, wobei das männliche und weibliche Geschlecht ca. gleich häufig betroffen sind (39). Neuropathologisch handelt es sich um eine Taupathie und es kommt bei der PSP zu einer Aggregation von 4-Repeat Tau in Astrozyten, Oligodendrozyten und Neuronen v.a. im Bereich der Basalganglien und des Hirnstamms (40). Die klinischen Manifestationsformen der PSP sind sehr vielfältig. Eingeteilt werden können sie in das Richardson-Syndrom, den PSP-Parkinsonismus, die pure Akinesie mit Gang-Freezing und die Kombination aus PSP mit einem kortikobasalen Syndrom oder einer frontotemporalen Demenz. Am häufigsten präsentiert sich das Syndrom jedoch als klassisches Richardson Syndrom. Dieses zeichnet sich durch ein Levodopa-resistentes akinetisch-rigides Syndrom der axialen Muskulatur, frühzeitig im Krankheitsverlauf auftretender Fallneigung nach hinten und supranukleäre vertikale Blickparese aus (41). Obwohl die Augen nicht mehr willkürlich nach oben oder unten bewegt werden können, ist es durch den*die Untersuchende*n noch möglich vertikale Augenbewegungen über den VOR auszulösen. Oftmals kann sich eine PSP zunächst als asymmetrisches Levodopa-responsives Parkinsonsyndrom (PSP-P) zeigen, welches klinisch nur schwer von einem Morbus Parkinson abzugrenzen ist. Ein weiteres sehr seltenes Syndrom mit PSP-Pathologie ist die pure Akinesie mit Gang-Freezing (PAGF) bezeichnet, für welches abrupte und vorübergehende Gangblockaden ohne zusätzlichen Rigor oder Tremor typisch sind. Bis die okulomotorischen Störungen der PSP eintreten, kann diese sich ebenfalls als behaviorale Variante einer frontotemporalen Demenz sowie als progressive nicht flüssige Aphasie zeigen (40, 42).

Ebenfalls typisch für die PSP ist ein Frontalhirnsyndrom im Sinne einer Antriebsminderung oder Störung der Exekutivfunktionen (positives Applauszeichen, positive Luria-Sequenz, Reduktion der Wortflüssigkeit) sowie eine spastische und pseudobulbäre Sprech- und Schluckstörung (40, 42). Das Applauszeichen stellt ein klinisches Zeichen neurodegenerativer Erkrankungen dar und ist Ausdruck einer motorischen Perseveration. Obwohl der*die Patient*in aufgefordert wird dreimal zu klatschen – dies wird ihm vorgemacht – klatscht er*sie häufiger (35). Die Luria-Sequenz ist ein klinischer Test zur Untersuchung motorischer Flexibilität. Der*die Untersuchende führt die motorische Sequenz vor,

nacheinander mit Faust, Handkante und Handfläche in die Fläche der anderen Hand zu klatschen. Dies kann bei Einschränkungen der motorischen Flexibilität mit Hilfe und folgend ohne den*die Untersuchende nicht durchgeführt werden (23, 43).

Die neuen Diagnosekriterien der PSP von Höglinger et al. umfassen grundlegende Eigenschaften sowie vier klinische Kerndomänen. Die grundlegenden Eigenschaften beinhalten verpflichtende Einschlusskriterien. Zu diesen zählen das sporadische Auftreten der Erkrankung, ein Alter von 40 Jahren oder älter beim Beginn des ersten PSP-assoziierten Symptoms sowie eine graduelle Progression der PSP-assoziierten Symptome. Des Weiteren wurden verpflichtende Ausschlusskriterien bestimmt. Dazu zählen u.a. eine unerklärte Störung des episodischen Gedächtnisses (hinweisend auf eine Alzheimer-Demenz); unerklärte autonome Funktionsstörung wie z.B. orthostatische Hypotension (hinweisend auf Multisystematrophie (MSA) oder Lewy-Body Demenz (LBD)); unerklärte visuelle Halluzinationen oder Fluktuationen der Wachheit (hinweisend auf LBD); unerklärte Ursachen eines multisegmentalen oberen und unteren Motoneuronenzeichen (hinweisend auf eine Motoneuronenerkrankung; reine obere Motoneuronenzeichen stellen kein Ausschlusskriterium dar); ein plötzlicher Beginn oder eine stufenweise rapide Progression der Symptome gemeinsam mit passenden bildgebenden oder Laborbefunden, welche auf eine vaskuläre Ursache, autoimmune oder metabolische Enzephalopathie oder Prionenerkrankung hinweisen; eine Enzephalitis in der Krankengeschichte; eine prominente Extremitätenataxie oder ein identifizierbarer Grund einer posturalen Instabilität. Bildgebende verpflichtende Ausschlusskriterien stellen eine starke Leukenzephalopathie sowie relevante strukturelle Abnormalitäten wie z.B. obstruktiver oder Normaldruckhydrozephalus, Infarkte, Tumoren oder hypoxisch-ischämische Läsionen dar. Weiters wurden kontextabhängige Ausschlusskriterien verfasst, auf die hier nicht weiter eingegangen wird. Die vier klinischen Kerndomänen der PSP umfassen die okulomotorische Dysfunktion, die posturale Instabilität, Akinesie und kognitive Dysfunktion. Jede Domäne beinhaltet drei Level, wobei ein niedrigeres Level eine höhere Sicherheit der Diagnose ermöglicht. Tabelle 6 zeigt die vier Kerndomänen inkl. der dazugehörigen Level. Die Untersuchung von Höglinger et al. beschreibt ebenfalls unterstützende klinische sowie bildgebende Kriterien zur Diagnose einer PSP. Dazu zählen eine Levodopa-Resistenz, hyokinetische, spastische Dysarthrie, Dysphagie und Photophobie sowie vorwiegende Mittelhirnatrophie (siehe Abbildung 5) sowie Hypometabolismus dieser Region und postsynaptische striatale dopaminerge Degeneration (44). All die bereits erwähnten Diagnosekriterien ermöglichen eine wahrscheinliche Diagnose einer PSP. Definitiv kann diese jedoch erst nur durch eine neuropathologische Diagnose post mortem bestätigt werden (45, 46).

Die Behandlung der PSP beschränkt sich aktuell auf eine rein symptomatische Therapie. Patient*innen versterben im Mittel acht Jahre nach Diagnosestellung (39).

Okulomotorische Symptome sind ein sehr typisches Symptom einer PSP und umfassen eine supranukleäre vertikale Blickparese, reduzierte vertikale Sakkadengeschwindigkeit, Apraxie der Lidöffnung und häufige Square Wave Jerks (47).

Hinsichtlich der vertikalen Blickparese bei der PSP sei noch zu erwähnen, dass eine Limitation des Abwärtsblickes spezifischer für die Diagnose der Erkrankung ist. Der Grund dafür ist ein regelmäßiges Vorkommen der Störung des Aufwärtsblickes auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen sowie eine Einschränkung dieser Augenbewegung mit zunehmendem Alter (48).

Levels of Certainty	Functional Domain			
	Ocular Motor Dysfunction	Postural Instability	Akinesia	Cognitive Dysfunction
Level 1	O1: Vertical supranuclear gaze palsy	P1: Repeated unprovoked falls within 3 years	A1: Progressive gait freezing within 3 years	C1: Speech/language disorder, i.e., nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia or progressive apraxia of speech
Level 2	O2: Slow velocity of vertical saccades	P2: Tendency to fall on the pull-test within 3 years	A2: Parkinsonism, akinetic-rigid, predominantly axial, and levodopa resistant	C2: Frontal cognitive/behavioral presentation
Level 3	O3: Frequent macro square wave jerks or "eyelid opening apraxia"	P3: More than two steps backward on the pull-test within 3 years	A3: Parkinsonism, with tremor and/or asymmetric and/or levodopa responsive	C3: Corticobasal syndrome

Tabelle 6: Klinische Kerndomänen der PSP inkl. Level der Diagnosesicherheit (je niedriger desto höher die Sicherheit der Diagnose) (44)

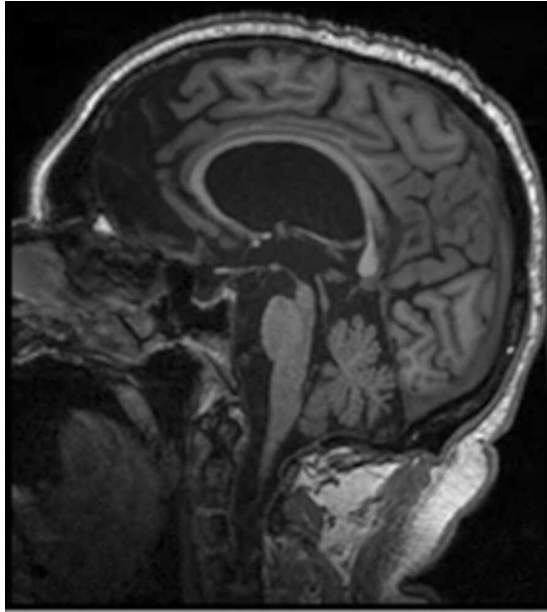


Abbildung 4: „Kolibri-Zeichen“ bei PSP, nach Patro et al. (3). MRT des Kopfes (nativ, T1-Wichtung, sagittaler Schnitt). Deutliche Atrophie des Mesencephalon mit Ausprägung des sogenannten „Kolibri-Zeichens“. Des Weiteren sichtbar ist die Pons sowie die Medulla oblongata. Das Vorhandensein dieses bildmorphologischen Zeichens ist typisch bei Patient*innen mit PSP.

Multisystematrophie

Die Multisystematrophie (MSA) ist eine sporadisch auftretende und progredient verlaufende degenerative Erkrankung, die durch das Auftreten eines akinetisch-rigiden Parkinson-Syndroms, zerebellärer Ataxie, autonomer Funktionsstörungen und Pyramidenbahnläsionen gekennzeichnet ist. Der Erkrankungsbeginn liegt meist zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen (49). Die MSA zählt zu den Synucleinopathien (50). Die genaue Ursache der MSA ist ungeklärt. Neuropathologische Untersuchungen konnten jedoch einen Verlust von Neuronen mit Gliose im striatonigralen und olivopontozerebellaren System sowie in autonomen Kerngebieten feststellen. Makroskopisch bzw. histologisch können Atrophien im Bereich des Cerebellums (Kleinhirn), der Pons (Brücke) sowie der unteren Oliven und der Stammganglien (v.a. Substantia nigra und Putamen) beobachtet werden. Weitere zytologische Marker einer MSA sind argyrophile oligodendriale Einschlusskörper sowie eine Konzentrationsänderung diverser Neurotransmitter (49).

In Bezug auf die MSA werden die zerebelläre Variante (MSA-C), bei der die Gangataxie als Symptom im Vordergrund steht und die Parkinson-Variante (MSA-P), mit Fokus auf hypokinetisch-rigide Parkinsonsyndrome, unterschieden (40). Ein klinisch kennzeichnendes Symptom der MSA stellt die autonome Dysregulation dar, die sich durch orthostatische Hypotension und Synkopen sowie Harninkontinenz, erektiler Dysfunktion oder Anhidrose präsentieren kann. Ein typisches Anzeichen der MSA-C sind die Kleinhirnataxie mit Stand- und Gangunsicherheit, Dysdiadochokinese, Dysarthrophonie und Intentionstremor. Zusätzlich zu einer Visusminderung können okulomotorische Anzeichen wie

Sakkadendysmetrie, Sakkadenverlangsamung und Blickparesen auffallen. Hinweisend für eine MSA-P ist ein symmetrisches Parkinsonsyndrom mit Rigor und Bradykinesie und Pyramidenbahnzeichen. Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einer zunehmenden Vermischung beider Varianten kommen (49).

Zur Diagnose einer MSA gehört neben der klinisch-neurologischen Untersuchung eine Magnetresonanztomografie (MRT). Typische MRT-Marker für die MSA sind eine Atrophie des Putamens (äußerer Linsenkern), Pedunculus cerebellaris medius (mittleren Kleinhirnstiel) oder des Cerebellums sowie eine Signalerhöhung des Putamens und/oder Pedunculus cerebellaris medius in der Diffusionsbildgebung. Ebenfalls hinweisend in der MRT ist das sogenannte „Hot cross bun“ bzw. Semmelzeichen (siehe Abbildung 6). Ergänzend können eine Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomografie (FDG-PET) des Gehirns und eine kardiale MIBG-Szintigraphie durchgeführt werden (51).

Die Familienanamnese ist meist unauffällig, jedoch können Angaben zu einer REM-Schlaf Verhaltensstörung (z.B. psycho- und hypermotorische Unruhe bei Alpträumen) als wichtiger Hinweis angesehen werden (49). Diese kann in einer polysomnographischen Untersuchung nachgewiesen werden. Des Weiteren werden ein Levodopa Test, bei dem es zu einem schlechten Ansprechen kommt, ein Schellong Test zum Nachweis einer orthostatischen Hypotension sowie urologische Untersuchungen durchgeführt (40).

Die Diagnose der wahrscheinlichen MSA erfordert demnach die Kombination aus mindestens zwei Symptomen von vegetativer Dysfunktion, sporadisch progredienter Parkinsonsymptomatik (MSA-P) oder zerebellärer Symptomatik (MSA-C) sowie mindestens ein zusätzliches MSA-typisches Anzeichen oder passender Befund in der MRT (52). Eine definitive Diagnose liegt jedoch erst nach pathologisch-anatomischem Nachweis vor. Der Verlauf der Erkrankung verläuft progredient. Da keine kausale Behandlungsmöglichkeit existiert, kommt es meist aufgrund kardialer oder pulmonaler Komplikationen nach sieben bis zehn Jahren zum Tod (49).

Okulomotorische Symptome der MSA sind eher unwahrscheinlich, können sich jedoch als Fixationsstörungen, milde ausgeprägte supranukleäre Blickparesen, einen gestörten VOR, eine Störung langsamer Folgebewegungen und Sakkaden sowie Nystagmus präsentieren (53). Augenbewegungsstörungen werden vor allem bei der MSA-C beobachtet (54).

Neben der MSA-C kann zerebelläre Ataxie auch ein Frühsymptom der PSP mit prädominanter zerebellärer Ataxie (PSP-C) darstellen. Um diese beiden Erkrankungen unterscheiden zu können, versuchten Kanazawa et al. im Jahr 2013 frühzeitige Anzeichen, die für die jeweilige Pathologie typisch sind, zu identifizieren. Dabei konnten sie feststellen, dass

das Erkrankungsalter bei Patient*innen mit PSP-C mit 68.8 Jahren signifikant höher lag als bei MSA-C Betroffenen (58.3 Jahre). Weiters war die Sturzhäufigkeit bei Personen PSP-C deutlich höher. Die Entwicklung einer supranukleären vertikalen Blickparese konnte bei 75% der PSP-C Patient*innen beobachtet werden, während kein*e Patient*in der MSA-C Gruppe eine solche okulomotorische Störung aufwies. Ein weiterer signifikanter Unterschied stellte das Vorhandensein einer Dysautonomie da, das sich bei 0% der PSP-C Gruppe und bei 90% der MSA-C Gruppe fand (55). Eine Studie von Litvan et al. beschäftigte sich ebenfalls mit dem Unterschied zwischen einer PSP und MSA, wobei sich hinsichtlich der supranukleären vertikalen Blickparese und des erhöhten Alters Symptombeginns ähnliche Befunde wie bei der Studie von Kanazawa zeigten (56).

In Tabelle 7 finden sich weitere Symptome, die eine Differenzierung der atypischen Parkinsonsyndrome sowie dem Morbus Parkinson von einer PSP ermöglichen sollen.

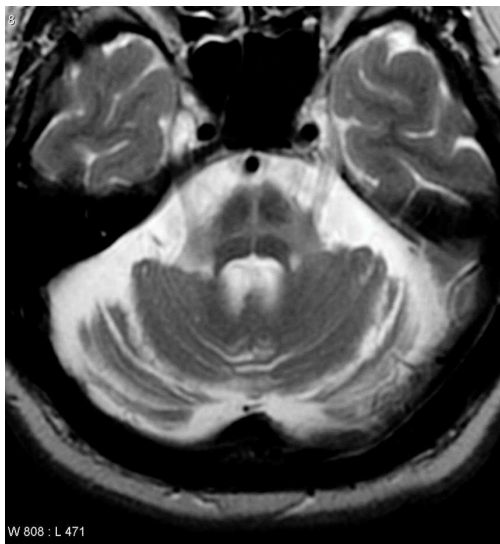


Abbildung 5: „Hot cross bun“ Zeichen bei Multisystematrophie (2)

Lewy-Body Demenz

Die Lewy-Body Demenz (LBD) stellt nach der Alzheimer-Demenz und der vaskulären Demenz die dritthäufigste Form der neurodegenerativen dementiellen Erkrankungen dar (57). Der Erkrankungsbeginn liegt etwa zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr, Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (58, 59). Typische Symptome einer LBD sind zu Beginn eine Verschlechterung der kognitiven Leistung, wobei Schwankungen von besserer und schlechter Fähigkeit auffällig sind. Betroffene defizitäre Leistungsbereiche sind das Benennen von Objekten, die Wortflüssigkeit, optisch-räumliche Fähigkeiten oder Exekutivfunktionen. Gedächtnisstörungen treten zu Beginn der Erkrankung meist noch nicht auf (60). Ebenfalls typisch für die LBD sind optische Halluzinationen, wahnhafte Überzeugungen, Antriebslosigkeit, Depression und Angst (61). Diagnostisch wichtig sind neben den klinischen

Symptomen eine MRT-Untersuchung, in der sich eine Atrophie in Caudatum, Putamen und Thalamus zeigen kann. Im Vergleich zur Alzheimer Erkrankung ist der Kortex (v.a. der mediale Temporallappen) nicht betroffen (62). Um die Diagnose weiter zu sichern, können ebenfalls SPECT- oder PET-Untersuchungen durchgeführt werden (63-65).

Obwohl die vertikale Blickparese ein typisches Symptom der PSP darstellt, kann sie in seltenen Fällen auch im Rahmen der LBD vorkommen. Diesbezüglich gibt es jedoch nur sehr wenige Fallberichte (66-68), von denen bei einigen eine assoziierte Störungen der horizontalen Augenbewegungen gefunden wurde (66, 67). Nach einer Studie von Litvan et al. sind die supranukleäre vertikale Blickparese, Ganginstabilität und die Abwesenheit von Sinnestäuschungen mögliche Unterscheidungskriterien der PSP von einer LBD, sodass bei frühem Auftreten einer vertikalen Blickparese die Diagnose einer LBD hinterfragt werden sollte (56).

In Tabelle 7 finden sich weitere Symptome, die eine Differenzierung der atypischen Parkinsonsyndrome sowie dem Morbus Parkinson von einer PSP ermöglichen sollen.

Kortikobasale Degeneration und kortikobasales Syndrom

Der Begriff der kortikobasalen Degeneration (CBD) beschreibt eine neuropathologische Diagnose und ist strikt vom Ausdruck des kortikobasalen Syndroms (CBS) zu unterscheiden, welche die klinische Manifestation des CBD darstellt (40, 69). Ursächlich für ein CBS sind neben der CBD u.a. diverse Pathologien wie Alzheimer-Demenz, PSP, Morbus Parkinson oder frontotemporale Degeneration (70). Der Krankheitsbeginn der CBD liegt meist zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr, wobei beide Geschlechter gleich häufig betroffen sind. Die Symptome des CBS betreffen einerseits die Basalganglien und andererseits den Cortex, auffällig ist eine deutlich asymmetrische Ausprägung (71). Symptome, welche eine Funktionsstörung der Basalganglien ausdrücken, sind beispielsweise Akinesie, Rigor oder ein Myoklonus. Weiters können Tremor oder die dystone Haltung eines Arms auftreten (40, 72). Mögliche kortikale Symptome sind Apraxie, kortikale Sensibilitätsstörung, Pyramidenbahnzeichen, Verhaltensstörungen, Aphasien oder das Alien-Limb-Phänomen, bei dem die eigene Extremität als nicht zum eigenen Körper gehörend erlebt wird (40, 69). Neben der klinischen Ausprägung der CBS, können bildgebende Verfahren, die eine asymmetrische parietale Atrophie sowie Hypometabolismus und prä- und postsynaptische nigrostriatale Degeneration darstellen, diagnostisch herangezogen werden (40). Aufgrund einer fehlenden kausalen Therapie und einem progredienten Verlauf, versterben betroffene Patient*innen meist nach acht Jahren durch Aspiration bei Dysphagie (73).

Gangstörungen, vertikale Blickparese nach oben, bilaterale Bradykinesie und Abwesenheit des Alien-Limb-Phänomen waren nach einer Studie von Litvan et al. aus dem Jahr 1997 potenzielle Unterscheidungsmöglichkeiten, die eine PSP von einer CBD abgrenzen können (56). Diese Ansichten sind jedoch nur mehr bedingt korrekt und neue Diagnosekriterien wurden definiert. Okulomotorische Anzeichen, die bei einem CBS auftreten können, sind verminderte Sehschärfe, Apraxie bei Lidöffnung, abnorme Augenbewegungen und ein gestörter VOR (74). Störungen der Okulomotorik werden bei 60% der CBS Betroffenen sowie bei einem Drittel bei Erstdiagnose beobachtet (69). Da langsame Sakkaden und supranukleäre Blickparesen sowohl bei der PSP als auch beim CBS auftreten können, ist eine Unterscheidung der beiden Erkrankungen oftmals sehr schwierig. Weiters stellt die Unterscheidung einer supranukleären Blicklähmung von einer okulomotorischen Apraxie, wie sie beim CBS auftritt, eine Herausforderung im klinischen Alltag dar (75). Eine verlängerte Latenz der Sakkaden, Sakkadenapraxie und Antisakkadenfehler können ebenfalls im Rahmen des CBS beobachtet werden (76-78). Aufgrund neuerer Befunde wird das Vorhandensein einer vertikalen Blickparese in aktuellen Diagnosekriterien berücksichtigt und eine Unterform des CBS – das CBS-PSP – inkludiert. Dieses zeichnet sich durch eine verspätet auftretende supranukleäre vertikale Blickparese (>3 Jahre nach Auftreten des ersten Symptoms) und seltenes Vorkommen von vorwiegend Störungen des Abwärtsblicks aus (70). Nicht alle vorhandenen Diagnosekriterien der CBD beinhalten jedoch das Vorhandensein einer frühen vertikalen Blickparese bzw. halten es für relevant. Ist dieses Kriterium jedoch vorhanden, ist es zumindest in den Toronto Kriterien ein Ausschlusskriterium einer CBS (79).

In Tabelle 7 finden sich weitere Symptome, die eine Differenzierung der atypischen Parkinsonsyndrome sowie dem Morbus Parkinson von einer PSP ermöglichen sollen.

6.2. Morbus Parkinson

Der Morbus Parkinson wird über seine Kernsymptome Bradykinesie, Rigor und Ruhetremor definiert, welche sich nach L-Dopa-Gabe bessern. Die Prävalenz des Morbus Parkinson liegt bei 0,15%, wobei diese mit zunehmendem Alter deutlich ansteigt (>60 Jahre: 1%, >80 Jahre: 3%). Das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen als das weibliche. Im Großteil der Fälle ist keine genaue Ursache fassbar, in 5-15% kann jedoch eine familiäre Häufung beobachtet werden (=hereditäre Parkinson-Erkrankung). Pathophysiologisch findet eine Degeneration von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra statt. Im weiteren Verlauf kommt es zum Untergang nigrostriataler Bahnen und zum Mangel an Dopamin im

Corpus striatum. Dies führt durch mehrere Verschaltungen zur Hemmung des Thalamus und des motorischen Kortex, woraus die Parkinson Symptome resultieren (80).

Neben den bereits genannten motorischen Symptomen, die erst nach einem Untergang von 50-80% der dopaminergen Neurone der Substantia nigra entstehen, entwickeln sich beim Morbus Parkinson auch nicht motorische Symptome, wie zum Beispiel neuropsychiatrische und autonome Störungen. Zu den neuropsychiatrischen Anzeichen zählen u.a. Apathie, Angststörungen, Depression, Störung der Impulskontrolle oder die Entwicklung einer Demenz. Autonome Funktionsstörungen beinhalten z.B. Hyposmie, Obstipation, Insomnie oder REM-Schlafverhaltensstörungen, Hypersalivation, Harndrangstörungen oder Sexualfunktionsstörungen (80).

Die Diagnosestellung erfolgt klinisch sowie anhand bestimmter Diagnosekriterien (80, 81). Zur Diagnostik gehören neben Anamnese und klinischer Untersuchung eine Bildgebung, idealerweise eine MRT-Untersuchung, welche bei einem Morbus Parkinson keine typischen Veränderungen darstellt und der Differenzialdiagnose (vaskuläres Parkinsonsyndrom, Raumforderung) dienen. Mit einem Dopamintransporter-SPECT ($[^{123}\text{I}]$ FPCIT-SPECT, DaT-Scan) kann jedoch eine Verminderung des Dopamintransporters der präsynaptischen dopaminergen Neurone im Striatum nachgewiesen werden. Ebenfalls eine Sonografie des Hirngewebes ist möglich, bei dem sich frühzeitig ein verstärktes Echo der Substantia nigra zeigt (80).

Die medikamentöse Therapie des Morbus Parkinson richtet sich u.a. nach Alter und Symptomen, wobei als Erstlinientherapie des frühen Parkinsonsyndroms Dopaminagonisten, L-Dopa kombiniert mit Decarboxylase-Hemmer und MAO-B Hemmer zum Einsatz kommen können. Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es üblicherweise zu Wirkfluktuationen, die eine Therapieerweiterung durch Kombinationstherapien, Hinzugeben eines COMT-Hemmers, Apomorphin oder eine invasive Therapie erfordern. Weiters bedarf es einer physiotherapeutischen sowie logopädischen und psychologischen Betreuung und Therapie (80).

Störungen der Okulomotorik werden auch beim Morbus Parkinson häufig beobachtet. Dazu zählen u.a. eine Vermehrung der Square-wave Jerks sowie hypometrische Sakkaden. Im Vergleich zur PSP ist die Prominenz der okulomotorischen Manifestationen, die beim Morbus Parkinson auftreten, nicht so deutlich ausgeprägt und das Auftreten einer supranukleären Blickparese nach unten ist Teil der Ausschlusskriterien des Morbus Parkinson (82, 83). Aktuelle Ausschlusskriterien für einen Morbus Parkinson sind des Weiteren eindeutige zerebelläre Abnormalitäten wie Gang- oder Extremitätenataxie sowie okulomotorische

Störungen wie z.B. hypermetrische Sakkaden, Makro Square wave jerks und durchgehender Blickrichtungsnystagmus. Ebenfalls schließen eine vertikale Blickparese nach unten und eine selektive Verlangsamung der vertikalen Sakkaden nach unten einen Morbus Parkinson aus (81). Eine vertikale Blickparese nach oben kann aber im fortgeschrittenen Stadium bei Morbus Parkinson vorhanden sein.

Da sich nun auch die Symptome eines Morbus Parkinson und einer PSP ähneln können, beschrieb eine Studie von Karatas et al. Kriterien, die eine Unterscheidung erleichtern (siehe Tabelle 7). Dazu zählt u.a. ein instabiler Gang, die Abwesenheit eines Tremors sowie die Unwirksamkeit einer Levodopa Therapie bei PSP (56, 84-87). Der Morbus Parkinson kann jedoch ebenfalls durch eine vertikale Blickparese nach oben gekennzeichnet sein und weist ein positives Zahnrad-Phänomen auf (56, 84-87). Eine Unterscheidung wird ebenfalls durch die bereits oben beschriebenen Ausschlusskriterien erleichtert (81).

	PSP	MP	LBD	CBD	MSA
Vertikale Blickparese	+++	+*	-	-/+	-
Symptombeginn (Alter)	60-70	60-70	50-80	60-80	40-60
Posturale Instabilität	+++	+	++	++	+++
Tremor	-	+++	+	+	++
Ansprechen auf Levodopa	-/+	+++	+	-/+	++
Sinnestäuschungen	-	-/+	+++	+	-
Alien-Limb-Phänomen	-	-	-	+++	-
Autonome Dysfunktion	-	-/+	-	-	+++

*Tabelle 7: Unterscheidungsmöglichkeiten der atypischen Parkinsonsyndrome sowie des Morbus Parkinson (87), adaptiert nach Datenlage der vorliegenden Studie; * vertikale Blickparese nach oben; PSP=Progressive supranukleäre Blickparese; MP=Morbus Parkinson; LBD=Lewy-Body Demenz, CBD=kortikobasale Degeneration; MSA=Multisystematrophie. +++=sehr wahrscheinlich, ++=wahrscheinlich vorhanden, +=möglich, -= nicht vorhanden*

6.3. Ataxiesyndrome

Spinozerebelläre Ataxie

Als Spinozerebelläre Ataxien (SCA) wird eine Gruppe genetisch heterogener Erkrankungen bezeichnet, die autosomal dominant vererbt werden und chronisch progredient sind. Es existieren über 40 Subtypen der SCA, wobei die SCA3 der häufigste in Deutschland bzw. Mitteleuropa ist. Die SCAs werden in „repeat expansions“ SCAs und seltene SCAs, welche durch „non repeat“ Mutationen ausgelöst werden, eingeteilt. Der Erkrankungsbeginn liegt zumeist im mittleren Erwachsenenalter, Manifestationen im fortgeschrittenen Alter oder Kindesalter sind jedoch ebenfalls möglich (88).

Das klinische Kennzeichen ist eine progrediente Ataxie mit zunehmendem Verlust der Balance und Koordination sowie einem undeutlichen Sprechen (89). Im Rahmen der klinischen Untersuchung werden bei Patient*innen mit SCA oftmals okulomotorische Symptome beobachtet, welche den Betroffenen selbst jedoch nicht auffallen. Dazu gehören u.a. gestörte Augenfolgebewegungen, Blickrichtungsnystagmus, dysmetrische oder verlangsamte Sakkaden oder supranukleäre Blickparesen. Einige Patient*innen geben auch das Auftreten von Doppelbildern an. Weiters sind motorische Symptome wie Paresen, Spastizität oder Amyotrophie, Bewegungsstörungen wie Parkinsonsyndrom, Dystonie oder Chorea möglich. Ebenfalls können Störungen der Sensorik, Epilepsie, Myoklonus oder kognitive Einschränkungen auftreten (90, 91).

Wie bereits erwähnt, können typischerweise ein Blickrichtungsnystagmus sowie eine Sakkadendysmetrie im Rahmen einer SCA beobachtet werden, jedoch existieren weitere okulomotorische Symptome, die die Differentialdiagnose eingrenzen können (82). Bei Untersuchungen der SCA Typ 1,2 und 3 fand sich ein vertikaler optokinetischer Nystagmus (OKN) bei allen Patient*innen gemeinsam mit langsamen Sakkaden und horizontaler Blickparese in einigen Fällen. Im Krankheitsverlauf war zuerst der vertikale Abwärts-OKN, danach der vertikale Aufwärts-OKN und als letztes der horizontale-OKN zu beobachten. Die Testung eines OKN ist ebenfalls sensitiver als die Prüfung der okulomotorischen Dysfunktion (92).

Die Diagnose einer SCA erfolgt durch die Präsentation der klinischen Symptome sowie den Ausschluss einer erworbenen Genese der Erkrankung. Weiters spielt die Familienanamnese eine wichtige Rolle und eine genetische Testung wird durchgeführt (89). In den bildgebenden Untersuchungen (CT, MRT) können eine zerebelläre Atrophie oder eine Atrophie mehrerer beteiligter Strukturen (olivopontozerebelläre Atrophie) nachgewiesen werden (93).

Da die SCAs eine sehr heterogene Krankheitsgruppe darstellen, versuchte eine Studie bestimmte Symptome zu identifizieren, die eine Differenzierung erleichtern. Dazu wurde die Häufigkeit des Auftretens einer Parese des Aufwärtsblicks (Upward gaze palsy; UPG) genauer betrachtet. Ergebnisse zeigten, dass die UPG deutlich häufiger (64,1%) in der SCA3 vertreten war. Eine UPG ist demnach ein guter Indikator einer SCA3 sowie ein sehr sensibler Marker zur Differentialdiagnose unter den SCAs (94).

In der vorliegenden Untersuchung fanden sich sechs Personen, bei denen die Diagnose eines Ataxiesyndroms vorlag oder klinische vermutet, jedoch nicht genetisch bestätigt wurde. Jede*r Patient*in präsentierte sich mit einer vertikalen Blickparese, jedoch wurde in den meisten Fällen keine exakte Diagnosesicherung durchgeführt bzw. war ein Zugang der entsprechenden Befunde nicht möglich.

6.4. Amyotrophe Lateralsklerose

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine neurodegenerative Erkrankung, bei der es zu einer Läsion des 1. und 2. Motoneurons kommt. Die Erstmanifestation der Krankheit kann sich unterschiedlich darstellen und sich entweder als Muskelschwäche der Extremitäten (spinale Form) oder als bulbäre Variante in Form einer Dysarthrie und Dysphagie äußern. Neben motorischen Funktionsstörungen wie der bereits beschriebenen Muskelschwäche, muskulärer Atrophie, Krämpfen, Spastizität sowie Faszikulationen treten bei bis zu 50% der Patient*innen kognitive Beeinträchtigungen und in 13% der Fälle Verhaltensauffälligkeiten wie Apathie oder Anzeichen einer frontotemporalen Demenz (FTD) als Symptome der ALS auf (95-98).

Eine mögliche Ursache der ALS stellt eine Störung der TDP-43 Speicherung dar (99). Der Großteil der Fälle (90-95%) tritt sporadisch auf, wobei die genaue Ursache unbekannt bzw. multifaktoriellen Ursprungs vermutet wird. In 5-10% tritt die Erkrankung familiär gehäuft mit einem autosomal dominanten Erbgang auf. Hinter der Erkrankung stehende Genmutationen sind Veränderungen des C9orf72- sowie des Kupfer-Zink-Superoxiddismutase (SOD1)-Gens (98).

Die Diagnosestellung der ALS erfolgt durch klinische Kriterien welche durch elektrophysiologische Untersuchungen unterstützt werden. Weitere Untersuchungen zielen vor allem auf den Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen ab (100). Die Basisdiagnostik umfasst neben der Anamnese und einem klinischen Status eine Elektroneuro- sowie -myographie, ein MRT, Blut- und Liquordiagnostik, Lungenfunktionsprüfung sowie eine neuropsychologische Testung (98). Das zunehmende Verständnis über die extrapyramidalen

Symptome dieser Erkrankung, phänotypisch ähnliche neurodegenerative Erkrankungen sowie die Identifizierung genetischer und pathologischer Subtypen erlauben jedoch eine zeitnahe Diagnosesicherung (101).

Differentialdiagnosen der ALS stellen das benigne Faszikulationssyndrom, das zervikale spondylotische Myelopathie, die multifokale motorische Neuropathie oder die Einschlusskörpermyositis dar. Diese Erkrankungen weisen keine Abnormitäten der Augenbewegungen auf. Einige Motoneuronenerkrankungen, die mit dem Erscheinungsbild der ALS vergleichbar sind, können jedoch okulomotorische Abnormitäten aufweisen. Beispiele dafür sind die Parese des N.III, N.IV und N.VI, welche Pathologien im Subarachnoidalraum, dem Sinus cavernosus, der Orbita oder dem hinteren Nasopharynx anzeigen können. Ebenfalls Parkinsonsyndrome, v.a. aber die PSP aber auch MSA, Myasthenia gravis, CPEO, spinocerebelläre Ataxie oder Creutzfeld-Jakob-Erkrankung sind einige der vielen Differentialdiagnosen, die berücksichtigt werden müssen (102).

Obwohl in der Literatur oftmals von fehlenden okulomotorischen Störungen bei ALS gesprochen wird (außer bei Patient*innen, deren Leben mit künstlicher Beatmung verlängert wurde), wurden in den letzten Jahren dennoch einige Fälle mit Augenbewegungsstörungen beschrieben. Diese ähnelten zumeist anderen neurodegenerativen oder erblichen neurologischen Erkrankungen (102). Im Folgenden wird nur auf die supranukleären Blickparesen eingegangen. Es wurden bereits Patient*innenfälle mit supranukleären (vertikalen) Blickparesen und langsamen Sakkaden dokumentiert. Diese standen des Öfteren in Zusammenhang mit kognitiver Einschränkung sowie der bulbären Variante der Erkrankung (103-106). Eine unpublizierte Arbeit, welche in der Arbeit von Donaghy et al. erwähnt wird, verglich 8 PSP-Patient*innen mit 14 Patient*innen mit bulbärem Beginn der ALS. Die Forscher*innen erkannten diverse Ähnlichkeiten wie z.B. verlangsamte reflektive Sakkaden sowie erhöhte Häufigkeit von Fixationsstörungen und spontanen Sakkaden, wobei die Auffälligkeiten bei der PSP deutlicher ausgeprägt waren (102).

Zusammengefasst kann festgehalten werden, dass das Spektrum der Augenbewegungsstörungen der ALS ein weites Kontinuum aufweist und von physiologischen Augenbewegungen bis hin zu den supranukleären Blickparesen und in seltenen Fällen einer Ophthalmoplegie führen. ALS wird als Multisystemerkrankung angesehen und bei Patient*innen mit ALS im fortgeschrittenen Stadium oder wie bereits oben beschrieben bulbärer Variante, werden v.a. Pathologien im Bereich des Hirnstamms vermutet. Diese können wiederum zu den ebenfalls oben genannten Augenbewegungsstörungen sowie zu vermehrten Antisakkaden Fehler und einer Abnahme der Augenfolgebewegungen führen. Aufgrund dieser

Abnormitäten stellt die PSP eine wichtige Differentialdiagnose für den*die Kliniker*in dar, wobei sich diese Erkrankung v.a. durch die Involvierung vertikaler Motilitätsstörungen sowie unbeeinträchtigte horizontale Bewegungen kennzeichnet (102, 107, 108).

In der Untersuchung, die in der vorliegenden Arbeit beschrieben wird, fand sich ein Patient mit der Diagnose ALS.

Fallbericht Herr B.: Herr B. war zum Zeitpunkt der Erstvorstellung 84 Jahre alt und präsentierte sich initial mit einer seit ca. einem Jahr bestehenden proximalen, rechtsbetonten Schwäche in den Beinen sowie im Bereich des linken Arms und bulbärer Sprache. Eine kognitive Einschränkung wurde zu diesem Zeitpunkt nicht beobachtet. Bereits bei der Erstvorstellung zeigte sich im neurologischen Status eine vertikale Blickparese, die nach unten stärker als nach oben ausgeprägt war. Eine ophthalmologische Untersuchung zur Beurteilung der Okulomotorik wurde nicht durchgeführt. In der Elektroneuro- und -myographie ergab sich der Hinweis auf eine sensomotorische axonale Polyneuropathie sowie eine Schädigung der Nervenwurzel L5 rechts. Nur zwei Monate später wurde der Patient erneut aufgrund einer zunehmenden Verschlechterung der Gehfähigkeit, der Schluckfähigkeit und des Sprechvermögens vorstellig. Es erfolgte die Diagnosestellung einer Amyotrophen Lateralsklerose.

6.5. Creutzfeld-Jakob-Erkrankung

Die Creutzfeld-Jakob-Krankheit (CJD) stellt eine Prionenerkrankung dar und ist die am häufigsten auftretende Form der transmissiblen spongiformen Enzephalopathien. Zu 85-90% tritt die CJD sporadisch auf, was durch eine Fehlfaltung in den Prionenproteine oder eine somatische Mutation der dafür codierenden Gene ausgelöst wird. Familiäre Formen der Erkrankung sind ebenfalls bekannt, belaufen sich aber nur auf ca. 10%. Ebenfalls kann die CJD iatrogen oder durch den Verzehr kontaminierten Rindfleisches (=Variante der CJD) verursacht werden (109).

Die Erkrankung äußert sich durch eine schnell progrediente Demenz, cerebelläre Ataxie, Myoklonus (Muskelzuckung), pyramidale und extrapyramidale Störungen oder im späteren Verlauf akinetischen Mutismus (109). In 100% der Fälle nimmt die CJD einen tödlichen Verlauf, wobei der Großteil der Patient*innen zehn bis zwanzig Monate nach Symptombeginn versterben (110-112). Die definitive Diagnose kann erst post mortem mittels Neuropathologie und Immunhistochemie gestellt werden. Eine wahrscheinliche Diagnose erfolgt mittels passenden Symptomen (siehe oben) sowie einem typischen Befunden im EEG, Liquor oder MRT oder mittels eines positiven real-time quaking-induced conversion-Tests (109).

Supranukleäre Blickparesen manifestieren sich selten bei der CJD (113). Fallberichte und Studien zeigten aber, dass supranukleäre vertikale Blickdefizite v.a. bei der familiären aber auch bei der sporadischen CJD auftreten können (114, 115). Bei der sporadischen CJD treten diese noch seltener auf (116, 117). Eine Studie führte eine Autopsie zweier CJD-Patient*innen mit supranukleärer vertikaler Blickparese durch und fand spongiforme Veränderungen im dorsalen Mittelhirn (118). Neben der vertikalen Blicklähmung konnte bei einem Patienten des Weiteren eine Lidretraktion beobachtet werden, welche ebenfalls ein typisches Zeichen einer PSP ist (119). Da die PSP das Vorliegen einer CJD vortäuschen kann, ist es v.a. bei schneller Krankheitsprogression und frühen mittelschweren bzw. schweren kognitiven Einschränkungen wichtig, diese Erkrankung zu berücksichtigen (116).

In dieser Studie konnten zwei Patient*innen, eine mit bestätigter und einer mit Verdacht auf eine CJD, identifiziert werden.

Fallberichte: Patientin 1 präsentierte sich mit nicht genauer beschriebener vertikaler und horizontaler Blickparese, wobei die Blickfolge nicht eindeutig beurteilbar war. Die Pupillen waren unauffällig. Es fanden sich des Weiteren ein ausgeprägter Nackenrigor, eine rigide Tonussteigerung beider oberer Extremitäten, Apraxie, ein positives Frontalhirnzeichen sowie kleinschrittiger, am Boden klebender Gang sowie posturale Instabilität. Spontansprache war kaum mehr möglich, das Sprachverständnis war zumindest situativ erhalten. In der MRT des Gehirnschädels zeigte sich eine kortikale Diffusionsrestriktion frontoparietookzipital beidseits, vereinbar mit der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung.

Patient 2 wies eine vertikale Blickparese nach oben, verlangsamte Sakkaden und eine unauffällige horizontale Blickfolge auf. Außerdem bestand ein deutlich ataktischer Knie-Hacke-Versuch. Der restliche neurologische Status zeigte keine Auffälligkeiten. In der MRT des 29.06. 2022 war im Vergleich zur Voruntersuchung vom 08.06.2022 eine progrediente Diffusionsrestriktion im Nucleus caudatus beidseits, im Putamen links sowie im Thalamus beidseits mit entsprechenden T2/FLAIR Signalhyperintensitäten zu beobachten. Dieser Befund war suspekt auf eine spongiforme Enzephalopathie (CJD).

6.6. Morbus Niemann-Pick Typ C

Morbus Niemann-Pick Typ C (NPC) stellt eine selten auftretende autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung dar, welche zur Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten zählt (120). Hierbei kommt es zu einer Mutation des NPC1 oder NPC2 Gens, was in weiterer Folge zu einem Mangel der Proteine NPC1 oder NPC2 führt (121, 122). Diese Proteine sind u.a. am Transport von unverestertem Cholesterin aus den Endosomen zum Golgi-Apparat oder

zur Plasmamembran beteiligt. Ist dieser Ablauf durch den Proteinmangel gestört, kommt es zu einer Ansammlung bzw. Speicherung dieses Cholesterins sowie anderen Lipiden in fast allen Geweben. Zellschädigungen treten vor allem in der Leber, Milz und dem zentralen Nervensystem auf. Das klinische Bild des NPC kann sich sehr heterogen darstellen und zeigt sich bereits in der Neonatalperiode und dem Säuglingsalter (123, 124). Die Manifestation beginnt meist mit der viszeralen Symptomatik, während der neurodegenerative Verlauf erst Jahre bzw. Jahrzehnte später auftritt (124-127). Die häufigsten Symptome stellen eine (motorische) Ungeschicklichkeit, Lernschwierigkeiten, Ataxie, eine vertikale Blickparese (81%), Polyneuropathie, Dysphagie sowie Dysarthrie, Epilepsie sowie respiratorische Dysfunktionen dar (120). Die vertikale Blickparese ist ein bedeutsames neurologisches Zeichen der NPC und tritt oft schon im späteren Kindesalter auf. Willkürliche Augenbewegungen sind meist nicht beeinträchtigt (125).

Aufgrund der auftretenden okulomotorischen Störungen im Rahmen des NPC, besteht eine hohe Verwechslungsgefahr mit der PSP (128-130). Eine Differenzierung dieser beiden Erkrankungen ist jedoch von größter Bedeutung, da Patient*innen mit NPC von den existierenden Behandlungsmöglichkeiten, u.a. dem Medikament Miglustat, stark profitieren. Dieser Wirkstoff verbessert die Sakkadengeschwindigkeit, die einen wichtigen Marker für den Krankheitsfortschritt darstellt (130).

Um NPC frühzeitig diagnostizieren zu können, eignet sich bei Verdacht auf diese Erkrankung die Durchführung einer Okulographie. Forscher*innen konnten in Bezug darauf feststellen, dass Kinder mit präsymptomatischem NPC sowie Betroffene mit bereits vorhandenen neurologischen Symptomen eine abnorme Wölbung des Auges sowie einen verlangsamten Abwärtsblick aufwiesen. Die Durchführung einer exakten ophthalmologischen Untersuchung stellt also eine sensitive Methode zur Früherkennung und im weiteren Sinne auch eine Abgrenzung zur PSP dar (131).

Die Diagnose eines NPC liegt bei der in dieser Arbeit beschriebenen Stichprobe bei einer Patientin vor.

Fallbericht Frau N.: Frau N. wurde im Jahr 2010 im Alter von 40 Jahren an der Abteilung für Neurologie des LKH-Graz zur Abklärung eines möglichen Parkinsonsyndroms vorgestellt. Die Patientin zeigte klinisch Schluckbeschwerden, Sprechstörungen im Sinne einer verwaschenen Sprache und gab in den letzten zwei bis drei Jahren rezidivierende Stürze an. Gleichgewichtsstörungen wurden ebenfalls angegeben, sowie eine bereits diagnostizierte Polyneuropathie sowie beginnende Demenz. Vermehrter Speichelfluss lag nicht vor, die Handschrift wurde als normal beschrieben und das Nachgehen alltäglicher Aktivitäten war

unverändert. Im neurologischen Status zeigte sich keine auffällige Okulomotorik, jedoch eine abnorme, nicht parkinsontypische Haltung, Gangataxie, allgemeine Bewegungsarmut, Dystonie sowie eine kognitive Einschränkung. Ca. ein Jahr später erfolgte eine stationäre Aufnahme, bei der hinsichtlich der Okulomotorik hypometrische sowie verlangsamte vertikale Sakkaden festgestellt wurden. In Zusammenschau der Befunde der Okulomotorik, einer cerebellären Ataxie, Areflexie und einer Dysarthrie wurde die Verdachtsdiagnose einer spinozerebellären Ataxie gestellt. Ende desselben Jahres erfolgte eine erneute stationäre Aufnahme zur Exploration eines potenziellen Morbus Niemann-Pick Typ C. Der Filipin-Test zeigte einen positiven Nachweis, wodurch die Diagnose einer milden Form eines Morbus Niemann-Pick Typ C gestellt werden konnte. Im Jahr 2013 wurde im neurologischen Status erstmals eine vertikale Blickparese nach oben beschrieben.

6.7. IgLON5-Antikörper-Enzephalitis

Die IgLON5-Enzephalitis ist eine Autoimmunenzephalitis mit neurodegenerativem Anteil, die vor allem den Hirnstamm und den Hypothalamus betrifft. IgLON5 stellt ein Zelladhäsionsprotein dar, dessen exakte neuronale Funktion jedoch noch nicht eindeutig geklärt werden konnte (132). In Studien konnte gezeigt werden, dass Antikörper gegen IgLON5 einen pathophysiologischen Effekt auf das neuronale Zytoskelett aufweisen, was die Hypothese einer Enzephalitis bestätigen würde (133). Andere Untersuchungen zeigen, dass es bei der Erkrankung zu einer Verminderung neuronaler Spikes sowie zu einer Akkumulation von Tau-Proteinen führt. Diese Ablagerungsorte ähneln jenen anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. der progressiven supranukleären Blickparese oder dem kortikobasalen Syndrom (134).

Klinisch zeigt sich das Anti-IgLON5 Syndrom sehr heterogen. Die häufigsten Manifestationen sind Schlafstörungen, bulbäre Symptome, wie Dysphagie oder Dysarthrie, Gangabnormalitäten oder Einschränkungen der kognitiven Funktion (135-137). Weiters können auch okulomotorische Störungen wie horizontale oder vertikale Blickparesen, Nystagmen oder Ptosis auftreten (138, 139).

Aufgrund der Ähnlichkeit einiger Symptome stellt die PSP eine wichtige Differentialdiagnose des Anti-IgLON5 Syndroms dar. Ein wichtiges Merkmal, das eine Unterscheidung der beiden Erkrankungen ermöglichen kann, ist das Bestehen von Schlafstörungen parallel zu den okulomotorischen Anzeichen. Ebenfalls eine genaue ophthalmologische Untersuchung kann Hinweise für die richtige Diagnosestellung liefern. Eine Studie untersuchte diesbezüglich die okulomotorischen Abnormalitäten des Anti-IgLON5

Syndroms sowie die Unterschiede zur PSP. Es konnte gezeigt werden, dass diese sich v.a. in der Sakkadengeschwindigkeit sowie -genauigkeit, dem Auftreten von Square wave jerks (Anti-IgLON5 0/4 vs. PSP 9/10) sowie der supranukleären Blickparese (Anti-IgLON5 1/4) differenzieren. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal stellte das Vorhandensein eines Nystagmus, die Analyse des VOR sowie dessen Suppression dar (140).

Die Stichprobe der vorliegenden Untersuchung enthält einen Patienten mit der Diagnose der IgLON5-Antikörper Enzephalitis.

Fallbericht Herr X.: Im Jahr 2012 kam es zur Vorstellung des damals 69-jährigen Herrn X. an der Abteilung für Neurologie des LKH Univ.-Klinikum Graz. Dieser litt zu diesem Zeitpunkt seit 2 ½ Jahren an einem Parkinsonsyndrom, welches sich durch Probleme beim Sprechen, Wortfindungsstörungen, geringen Gedächtniseinschränkungen (v.a. Namen), Handlungsveränderungen, Einschränkungen der Feinmotorik und fragmentierten Schlaf geäußert habe. Ein Ruhetremor sowie Haltungsveränderungen waren nicht aufgetreten. Nach genauerer Untersuchung sowie einem DaT-Scan konnte die Diagnose eines Morbus Parkinson jedoch nicht bestätigt werden. Es kam im Jahr 2016 zu einer erneuten Vorstellung, im Rahmen dieser eine horizontale Blickparese sowie reduzierte Augenbewegungen in vertikaler Richtung festgestellt wurden. Obwohl das Vorliegen einer horizontalen Blicklähmung im Rahmen dieser Erkrankung selten ist, wurde die Diagnose eines atypischen Parkinsonsyndroms im Sinne einer Progressiven supranukleären Blickparese gestellt. Im weiteren Krankheitsverlauf kam es zu weiteren okulomotorischen Einschränkungen (horizontale Blickparese, Verlangsamung der vertikalen Motilität, Konvergenz nicht möglich) sowie zu Kieferschlussdystonie, Dysphagie und Dysarthrie, rezidivierenden Stürzen und einer Glottisstenose mit Atemnot und folgender Tracheostoma-Anlage. In einer MRT-Untersuchung konnte eine deutliche Mittelhirnatrophie festgestellt werden. Im Jahr 2019 wurde durch eine Bestimmung der Serum Antikörper die IgLON5-Antikörper Enzephalitis bei Herrn X. festgestellt, welche durch eine intravenöse Immunglobulintherapie behandelt wurde. Der Therapieversuch zeigte jedoch leider keinen sichtbaren Erfolg.

6.8. Morbus Gaucher

Morbus Gaucher ist eine autosomal rezessiv vererbte Lipidspeicherkrankheit, verursacht durch Mutationen im GBA1-Gen, bei der es zu einem Mangel des lysosomalen Enzyms Glukozerebrosidase kommt. Dadurch ist der Abbau der Lipidsubstanz Glukozerebrosid gestört, welches im Körper v.a. in der Leber, der Milz und im Knochenmark akkumuliert. Die Erkrankung umfasst drei Untertypen, wobei Typ 1 die häufigste Form darstellt. Die Symptome

dieser Unterform treten erst im Erwachsenenalter auf und reichen von kompletter Symptomfreiheit bis hin zu starker Organbeteiligung, Skelettmanifestationen wie abnormale Knochenformen, Osteonekrose und Knocheninfarkte oder Frakturen, hämatologischen Auffälligkeiten oder Hepatomegalie. Abgesehen von Parkinson-ähnlichen Symptomen treten bei dieser Variante des Morbus Gaucher keine neurologischen Zeichen auf. Morbus Gaucher Typ 2 ist die sowohl seltenste als auch schwerwiegendste Form der Erkrankung, mit einem Beginn zwischen dem dritten und sechsten Lebensmonat. Es stehen v.a. neurologische Symptome wie axiale Hypertonie, Trismus (Kieferklemme), Strabismus (Schielen) und Krämpfe im Vordergrund. Da hierfür keine Therapie vorhanden ist, versterben die meisten Patient*innen vor dem zweiten Lebensjahr. Typ 3 des Morbus Gaucher tritt in der Kindheit auf und zeichnet sich ebenfalls, jedoch durch weniger schwerwiegende, neurologische Symptome aus. Diese umfassen beispielsweise horizontale supranukleäre Ophthalmologie, myoklonische Epilepsie, zerebelläre Ataxie, Spastizität und Demenz. Verfügbare Behandlungsmöglichkeiten erzielen jedoch meist keine Verbesserung der neurologischen Symptomatik (141).

Morbus Gaucher führt zu unterschiedlichen Symptomen sowie Ausprägungen und weist vergleichsweise nur selten eine Augenbeteiligung auf (142). Die Ursache dafür kann im Auge selbst liegen, jedoch auch die Anhangsorgane des Auges, die peripheren Nerven oder das Gehirn betreffen. Alle drei Subtypen des Morbus Gaucher können Augenabnormalitäten beinhalten. In einem Review konnte gezeigt werden, dass die häufigsten okulären Symptome okulomotorische Apraxie (Verlangsamung der Sakkaden), supranukleäre Blickparesen (horizontal und vertikal) und Strabismus sind, welche jedoch primär bei Subtyp 2 und 3 auftreten und sich als eine der ersten Symptome manifestieren (143).

Bei Patient*innen mit Morbus Gaucher Typ 1 oder einer heterozygoten Mutation im GBA1-Gen besteht ein erhöhtes Risiko, an einem Parkinsonsyndrom zu erkranken (144-148) (149). Obwohl bei diesem Subtyp keine primäre neurologische Beteiligung besteht, ist die Wahrscheinlichkeit für das Entstehen eines Parkinsonsyndroms mit parkinsontypischen Bewegungsstörungen, Geruchsverlust, kognitiven Einschränkungen, horizontalen und vertikalen Blickparesen und einer okulomotorischen Apraxie erhöht (149-152). Eine erfolgreiche Behandlungsmethode dieser Patient*innen stellt eine Dopamintherapie dar. Enzymersatztherapie und Substratreduktion bewirken bei Morbus Gaucher-assoziierten Parkinsonismus keine Besserung, da diese die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können (153).

In der Stichprobe, welche in der vorliegenden Arbeit analysiert wird, konnte ein Patient mit Morbus Gaucher identifiziert werden.

Fallbericht Herr P.: Herr P. kam im Jahr 2018 zu einer Routineuntersuchung im Rahmen einer Datenbank-Studie. Es wurden ein seit zwei Jahren bestehender Ruhetremor, eine allgemeine Verlangsamung, Störung der Feinmotorik, Steifigkeit, Riech- und Durchschlafstörungen festgestellt. Ein DaT-Scan, das vor 1,5 Jahren durchgeführt wurde, zeigte eine dorsale Minderspeicherung im Bereich der Basalganglien, welche mit einem Morbus Parkinson vereinbar war. Zu dieser Zeit zeigten sich im neurologischen Status keine Auffälligkeiten der Augenmotilität. Im weiteren Verlauf erfolgte wegen Thrombozytopenie und Splenomegalie eine Abklärung an der Abteilung für Gastroenterologie, in welcher mittels Leberbiopsie ein Morbus Gaucher diagnostiziert wurde. Ein Jahr nach der Diagnose eines symptomatischen Parkinson-Syndroms im Rahmen eines Morbus Gaucher Typ 1, stellte sich der Patient erneut mit rezidivierenden Myoklonien im Bereich der Extremitäten vor, die restliche Symptomatik habe sich jedoch seit Beginn einer Enzymerstanztherapie deutlich gebessert. Zu diesem Zeitpunkt konnten ebenfalls noch keine okulomotorischen Defizite festgestellt werden. Im Jahr 2022 wurde Herr P. erneut vorstellig, da es zu einer starken Verschlechterung seines Zustands gekommen sei. Er wies eine starke Zunahme der Myoklonien, Müdigkeit, eine starke Verschlechterung der Kognition sowie nächtliche Aggressivität auf. Im Status dieser Untersuchung konnte erstmals deutliche vertikale Blickparesen nach oben und vertikal hypometrische Sakkaden beobachtet werden. Weitere Befunde des Patienten sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorhanden.

6.9. Alzheimer-Demenz

Die Alzheimer-Demenz zählt zu den primären Demenzformen und stellt die häufigste Demenz beim Menschen dar. Als Leitsymptom weist sie Gedächtnisstörungen auf. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt um das 78. Lebensjahr, wobei es auch Formen mit einem Beginn vor dem 65. Lebensjahr gibt (präsenile Alzheimer-Demenz). Frauen sind häufiger von der Erkrankung betroffen als Männer. Die Ursache der Alzheimer-Demenz ist nicht immer vollständig geklärt. Genetische Faktoren, insbesondere der Apolipoprotein E4-Polymorphismus, spielen eine wichtige Rolle, da erstgradige Verwandte eines*iner Alzheimer-Betroffenen ein deutlich erhöhtes Risiko aufweisen selbst zu erkranken. Ebenfalls Umweltfaktoren wie niedriges Bildungsniveau, geringe geistige Betätigung oder vaskuläre Risikofaktoren begünstigen die Entstehung einer Alzheimer-Demenz. Pathophysiologisch zeigt sich bei der Krankheit ein Verlust von Neuronen und Synapsen des Kortex, insbesondere im Bereich des Hippocampus. Histologisch lassen sich Zellnekrosen, eine Anhäufung von amyloiden Plaques sowie eine Anlagerung von Tau-Proteinen, sogenannten Alzheimer-

Fibrillen, erkennen. Weiters kommt es zu einem Defizit des Neurotransmitters Acetylcholin. Klinisch lassen sich zu Beginn unspezifische Symptome wie depressive Verstimmung, Apathie, Schlaflosigkeit, Unruhe, Angst und Erregungszustände erheben. Hinweisend auf eine Demenz sind v.a. Gedächtnis- und Wortfindungsstörungen sowie Probleme der zeitlichen und örtlichen Orientierung. Im Verlauf der Erkrankung nimmt die Vergesslichkeit zu und es kann zu mangelnder Konzentration, Ermüdbarkeit und reduzierter Initiative kommen. Ebenfalls Anzeichen einer Aphasie, Apraxie, Störung der zeitlichen Orientierung sowie Einschränkung des abstrakten Denkens können hinzukommen. Der*die Patient*in ist jedoch weiterhin in der Lage motorische Abläufe normal durchzuführen und die Körperhaltung bleibt aufrecht. Diagnostisch spielen neben einer genauen Anamnese sowie Fremdanamnese und klinischer Untersuchung v.a. eine Bildgebung in Form eines MRTs eine große Rolle. Das MRT lässt als typischen Befund eine Atrophie im Bereich des Temporallappens sowie eine Erweiterung der Hirnventrikel erkennen. Differentialdiagnostisch sind ebenfalls serologische, hämatologische Untersuchungen, eine Liquorpunktion und eine nuklearmedizinische Untersuchung von großer Bedeutung. Als Therapie stehen derzeit cholinomimetische Substanzen sowie antiglutaminerg wirkende NMDA-Rezeptor-Antagonisten zur Verfügung. Diese dienen jedoch lediglich einer Verzögerung der Erkrankung, können den dementiellen Abbau aber nicht verhindern. Wichtig ist des Weiteren eine Behandlung der Begleitsymptome (154).

Alzheimer-Demenz kann sich ebenfalls durch Augenbewegungsstörungen äußern. Diverse Studien konnten abnorme Prosakkaden (= schnelle ruckartige Augenbewegungen, die den Blick von einem Objekt auf ein anderes wechseln und auf ein Ziel gerichtet sind) bei Alzheimer-Patient*innen feststellen. Dies umfasste u.a. eine erhöhte Latenz zur Initiierung sowie eine erniedrigte Geschwindigkeit und Genauigkeit der Prosakkaden (155-166). Ebenfalls konnten Auffälligkeiten der Antisakkaden (= schnelle ruckartige Augenbewegungen, die den Blick von einem Objekt auf ein anderes wechseln und von einem Ziel weggerichtet sind), im Sinne einer erhöhten Latenz sowie Korrektursakkaden nach fehlerhafter Erreichung des Ziels beobachtet werden (164, 167-169). Ähnlich der Beeinträchtigung der Sakkadenfunktion kann bei Alzheimer-Demenz auch die Augenfolgebewegung betroffen sein. Patient*innen zeigen diesbezüglich eine erhöhte Latenz der Initiierung. Bei der Verfolgung eines Objekts können des Weiteren eine verminderte initiale Beschleunigung oder eine reduzierte Geschwindigkeit der Augenbewegungen auffallen (158, 159, 170, 171). Unterschiedliche Studien konnten auch Abnormitäten der Pupillenfunktion erkennen. Hierbei fiel auf, dass Patient*innen mit Alzheimer-Demenz eine erhöhte Latenz sowie erniedrigte Reaktionsgeschwindigkeit der Pupillen aufwiesen als gesunde Proband*innen (172-174).

In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich zwei Patient*innen mit Alzheimer-Demenz, bei denen eine vertikale Blickparese in der klinischen Untersuchung festgestellt wurde. Da diese Form der Augenbewegungsstörung im Rahmen dieser Erkrankung nicht in der Literatur dokumentiert ist, gilt es bei Vorliegen einer Alzheimer-Demenz in Kombination mit einer vertikalen Blickparese zu reevaluieren, ob zusätzliche Diagnosen zur Erklärung dieses Symptoms vorliegen. Ebenfalls könnte eine Apraxie oder fehlende Compliance während der Untersuchung vorgelegen haben und so eine Blickparese imitiert haben.

6.10. Frontotemporale Demenz

Die Frontotemporale Demenz (FTD) stellt eine klinisch, genetisch und pathophysiologisch heterogene Gruppe an Erkrankungen dar, die durch eine Atrophie frontaler und temporaler Kortextbereiche gekennzeichnet ist. Die FTD umfasst 5% aller Demenzformen und betrifft Personen meist vor dem 65. Lebensjahr. Die Ursache der FTD ist sehr heterogen und umfasst sporadisch auftretende Fälle sowie autosomal erbliche Varianten. Wie bereits erwähnt kommt es pathophysiologisch zu einem Untergang frontaler und temporaler Kortextanteile. Histologisch lassen sich Neuronenverluste, subkortikale Gliose, neuronale sowie gliale Einschlusskörperchen und intrazelluläre Ablagerungen von Tau-Proteinen nachweisen (175).

Typische Symptome der FTD sind Wesensänderung, Antriebs- und Verhaltensstörungen oder progrediente Aphasie mit Verarmung der Spontansprache bzw. Benennstörungen. Ebenfalls psychiatrische Symptome wie Enthemmung, Apathie oder gestörtes Sozialverhalten können auftreten. Auffällig ist ebenfalls das sehr frühe Auftreten einer Harninkontinenz und es kann zu parkinsonähnlichen Anzeichen kommen. Die Diagnose einer FTD umfasst neben Anamnese und klinischer Untersuchung eine Bildgebung (CT oder MRT). Auch eine Perfusionsminderung des Gehirns und ein verminderter Metabolismus kann in den bereits erwähnten Hirnregionen nachgewiesen werden. Therapeutisch gibt es keine Möglichkeit den Verlauf der Erkrankung aufzuhalten. Die Behandlung erfolgt symptomatisch gegen die psychiatrischen Auffälligkeiten (175).

Die FTD ist eine Erkrankung, welche sich phänotypisch unterschiedlich darstellen kann und Überlappungen zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen zeigt. Etwa 10-15% der FTD-Patient*innen präsentieren sich mit Symptomen einer Motoneuronenerkrankung, zumeist in Form der ALS. Bei fast 60% der FTD-Patient*innen zeigen sich jedoch subklinische oder diskret klinische Anzeichen (z.B. Faszikulationen) der Motoneuronenerkrankung. Betrachtet man die ALS-Patient*innen, weisen davon ca. 10-20% die Kriterien einer FTD auf und bei etwa der Hälfte der Betroffenen entstehen im Krankheitsverlauf Verhaltensauffälligkeiten und

kognitive Symptome. Eine weitere Überlappung der FTD besteht mit atypischen Parkinsonsyndromen wie der PSP oder CBD. So zeigen 20% der FTD Erkrankten extrapyramidalmotorische Symptome, die sich meist in Form einer PSP oder CBD äußern. Ein großer Teil der Patient*innen entwickeln diese Symptome erst im späteren Verlauf der Krankheit. Es gilt für die Diagnostik zu beachten, dass sich kognitive oder behaviorale Symptome der FTD sowohl vor als auch nach oder simultan zur Entstehung der motorischen Symptome der Motoneuronenerkrankung oder Bewegungsstörungen manifestieren können (176).

6.11. Multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine autoimmunvermittelte chronisch-entzündliche Erkrankung, bei der es zur Demyelinisierung von Nervenfasern kommt. Die genaue Ursache der Erkrankung ist bisher ungeklärt, eine Hypothese vermutet die Entstehung einer Autoreaktivität in Folge einer Epstein-Bar-Virus Infektion. Durchschnittlich liegt der Erkrankungsbeginn der MS zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr, wobei Frauen im Vergleich zu Männern doppelt so häufig betroffen sind. Die Erkrankung verläuft im Großteil der Fälle schubförmig, d.h. es kommt zu einer subakuten Ausbildung der Symptome, die sich nach Erreichen eines Plateaus wieder zurückbilden.

Je nach Läsionsort sind unterschiedliche Ausprägung der MS möglich. Ist der Hirnstamm betroffen, kann es zu Ataxie, Diplopie, Dysarthrie, Taubheit im Gesicht, intranukleärer Ophthalmoplegie, einer supranukleären Blickparese oder einem Tremor kommen. Bei Beteiligung des Cerebellums sind ebenfalls Ataxie, Dysarthrie und ein Nystagmus möglich. Weitere potenzielle Symptome sind Sensibilitätsstörungen, Optikusneuritis oder bei kortikaler Beteiligung Gedächtniseinschränkungen oder Epilepsie und im späten Stadium der Erkrankung auch Demenz oder Enthemmung.

Zur Diagnose der MS werden neben genauer Anamnese und klinisch-neurologischer Untersuchung, eine MRT (nach McDonald-Kriterien) und eine Liquordiagnostik benötigt. Ergänzend kann eine neurophysiologische Diagnostik im Sinne visuell evozierter Potenziale erfolgen. Wichtige Differentialdiagnosen der MS, die es auszuschließen gilt, sind die akute disseminierte Enzephalomyelitis, Neurosarkoidose, Neuromyelitis optica oder Lupus erythematodes, Neurosyphilis, chronische Neuroborreliose oder eine HIV-Infektion (109).

Obwohl die Läsionen der MS auch in Regionen auftreten können, die für die Steuerung vertikaler Augenbewegungen zuständig sind, werden im Zusammenhang mit der Erkrankung in der Literatur größtenteils Fallberichte mit horizontale Blickparesen erwähnt (177-180).

Lediglich eine Studie hebt die MS als Ursache des Parinaud-Syndroms hervor (87). Dies ist ein Symptomenkomplex, der sich aus vertikaler Blickparese nach oben, Konvergenzretraktionsnystagmus sowie einer gestörten Licht-Nah-Dissoziation der Pupillen zusammensetzt (19).

In der Stichprobe, welche in der vorliegenden Arbeit analysiert wird, konnten zwei Patient*innen mit Multipler Sklerose identifiziert werden.

Fallbericht Frau P.: Frau P. stellte sich im Jahr 2020 an der Ambulanz der Abteilung für Neurologie des LKH-Graz aufgrund einer Verschlechterung des Ganges seit 14 Tagen vor. Vor 14 Jahren wurde bei Frau P. eine chronisch progrediente Multiple Sklerose diagnostiziert, die sich bereits zu Krankheitsbeginn durch Gangstörungen ausgezeichnet hatte. Augensymptome verneinte die Patientin. Im neurologischen Status fielen bezüglich der Okulomotorik eine Einschränkung der Blickwendung nach oben und ein Strabismus convergens auf. Weiters zeigte sich bei der Patientin ein Pronieren im Armvorhalteversuch, eine Bradydiadochokinese links sowie ein positiver Babinski-Reflex beidseits. Der Gang ist nur mit Unterstützung möglich und ataktisch, die Patientin war rollstuhlpflichtig. Im Rahmen eines stationären Aufenthalts wurde die Patientin erneut abgeklärt und eine MRT-Untersuchung ergab keine aktiven Läsionen, jedoch multiple chronische MS-Läsionen supratentoriell, sowie Herde im Bereich des zervikalen Myelons und Atrophiezeichen. Die bestehende Therapie mit Rebif (Interferon 1a) wurde abgesetzt und eine Behandlung mit 4-Aminopyridin gestartet. Im Jahr 2022 wurde Frau P. erneut im Rahmen eines MS-Schubs vorgestellt. Sie berichtete über eine Verschlechterung der Mobilität seit der Vornacht. Bisher war es ihr möglich sich mit Rollstuhl und Rollator zu bewegen, seit der Nacht verspürte sie jedoch vermehrt Müdigkeit und konnte am Morgen nicht mehr aufstehen. Zum Zeitpunkt der Vorstellung an der Notaufnahme bestanden des Weiteren starke Kopfschmerzen. Im neurologischen Status zeigte sich eine vertikale Blickparese nach oben, eine sakkadierte horizontale Blickfolge und ein Strabismus convergens. Weiters konnte hinsichtlich der Motorik eine spastische beinbetonte Tetraparese festgestellt werden. Die Muskeigenreflexe waren ebenfalls beinbetont gesteigert. Die Patientin wies einen erschöpflichen Fußklonus sowie einen beidseits positiven Babinski-Reflex auf. Aufgrund des unveränderten klinisch-neurologischen Befunds wurde die Patientin nachhause entlassen. Das Fortführen einer antispastischen Therapie mit Fam4-Aminopyridin sowie Physiotherapie wurde empfohlen.

6.12. Primäre und sekundäre cerebrale Neoplasien

In der vorliegenden Untersuchung konnte bei zwei Patienten eine primäre sowie bei einer Probandin eine sekundäre cerebrale Neoplasie als Ursache der vertikalen Blickparese identifiziert werden. Die primären Formen der Neoplasie präsentierten sich in einem Fall in Form eines Glioblastoms sowie in einem weiteren Fall als Mittelhirngliom. Das Glioblastom bzw. Astrozytom Grad IV stellt einen hochgradig malignen Hirntumor dar und ist der häufigste Tumor des Gehirns im Erwachsenenalter. Die Prognose der Erkrankung ist sehr schlecht, wobei die mittlere Überlebensdauer je nach Therapie zwischen wenigen Monaten bis maximal einigen Jahren beträgt (35). Das Gliom ist eine Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von intrazerebralen und intraspinalen Tumoren, die vom neuroepithelialen Gewebe ausgehen (181).

Fallbericht Herr G.: Im Jahr 2020 wurde bei Herrn G. im Alter von 50 Jahren ein Glioblastom WHO Grad IV (Wildtype, MGMT nicht methyliert) rechts frontal diagnostiziert. Abgesehen von einer leichtgradigen motorischen Halbseitensymptomatik links präsentierte sich der Patient bis März 2021 vorwiegend unauffällig. Es erfolgte eine kombinierte Radiochemotherapie sowie folgend eine Resektion der Raumforderung und eine adjuvante Chemotherapie. Im Verlauf trat eine vertikale Blickparese beim Aufwärtsblick sowie eine leichtgradige Parese der oberen und eine hochgradige Parese der unteren linken Extremität auf. Es kam des Weiteren zur multiplen Tumorstreuung perimedullär im Bereich des gesamten Myelons sowie des Mesencephalons und zur spinalen Bestrahlung ab April 2021.

Die sekundäre Neoplasie stellte sich in Form von Metastasen eines inoperablen Nierenzellkarzinoms dar. Das Nierenzellkarzinom stellt den häufigsten malignen Nierentumor im Erwachsenenalter dar. Die Metastasierung erfolgt absteigend nach Vorkommen in Lunge, Knochen, Leber, Gehirn und Haut. Die Prognose richtet sich nach dem Stadium des Tumors sowie vorhandenen Lymphknoten- oder Fernmetastasen, wobei die 5-Jahres Überlebensrate insgesamt bei 75% liegt. Die mittlere Überlebenszeit des metastasierten Nierenzellkarzinoms hat sich in den letzten Jahren doch von 6-10 Monaten auf ca. 30 Monate verbessert (182).

Fallbericht Frau Z.: Frau Z. präsentierte sich im Jahr 2022 an der neurologischen Notaufnahme mit rechtsseitiger Halbseitensymptomatik in Form einer Hyposensibilität der rechten oberen Extremität sowie einer motorischen Schwäche des rechten Beins. Weiters wurde bei der neurologischen Untersuchung ein rotierender Nystagmus beim Blick nach oben festgestellt und der Blick nach oben wird laut Patientin als unangenehm empfunden. Im weiteren Verlauf wurde des Weiteren eine vertikale Blickparese nach oben sowie ein Blickrichtungsnystagmus nach rechts diagnostiziert. Bei Frau Z. wurde eine akute Computertomographie (CT) durchgeführt, in welcher eine rundliche Läsion im Bereich des

Mesencephalons und Thalamus links mit deutlichem Ödem beurteilt wurde. Dieses wurde in der folgenden MRT-Untersuchung als Metastase eines unbekanntes Primoms klassifiziert. Nach weiteren Untersuchungen wurde die Diagnose eines Nierenzellkarzinoms mit multiplen Sekundärläsionen in der linken Niere, intrapulmonal, ossär im Bereich der Brustwirbelsäule und der Rippen, der linken Nebenniere, peritoneal und in der Haut gestellt. Aufgrund der akuten Verschlechterung des Allgemeinzustands von Frau Z. konnte keine tumorspezifische Therapie durchgeführt werden und die weitere Behandlung erfolgte im Sinne einer Palliativtherapie.

6.13. Vaskuläre Genese

Da nur sehr wenige Untersuchungen bzw. Metaanalysen zur vaskulären Genese und deren Zusammenhang mit vertikaler Blickparese existieren, ist eine Vergleichbarkeit lediglich eingeschränkt möglich. Eine Studie von Pemp et al. (2012) kam jedoch bei der Untersuchung der Häufigkeitsverteilung vertikaler Blickparesen bei über 60-Jährigen zu ähnlichen Ergebnissen, jedoch wurden keine Lokalisationsorte der Ischämien beschrieben. So waren in der genannten Studie 41% der Ursachen einer vBP auf Infarkte und nur 3% auf Blutungen zurückzuführen (5). Eine Studie von Dadia et al. (2019) untersuchte okuläre Manifestationen bei Patient*innen mit zerebrovaskulären Ereignissen in Indien und konnte feststellen, dass zumeist kortikale Schlaganfälle ursächlich für eine vertikale Blickparese und subkortikale Infarkte vermehrt für horizontale Blickparesen, eine intranukleäre Ophthalmoplegie (INO) oder das Parinaud Syndrom verantwortlich waren (183). Die Ergebnisse dieser Studie stehen im direkten Gegensatz zu den Funden der vorliegenden Untersuchung, in der die Ursachen der vBP zumeist in subkortikalen Bereichen wie dem Thalamus, Mesencephalon oder Hirnstamm lagen.

Eine Studie von Rowe et al. evaluierte okuläre Blickabnormalitäten nach Schlaganfällen und erkannte das 54% der untersuchten Patient*innen Augenbewegungsstörungen aufwiesen. 23% wiesen Störungen des Blicks auf, die u.a. Blickhalteschwächen, komplette oder vertikale bzw. horizontale Blickparesen, das Parinaud Syndrom, INO, das Eineinhalbsyndrom oder Einschränkungen der Sakkaden oder der Blickfolgebewegungen beinhalteten. Die Hälfte der Proband*innen wies eines dieser Symptome isoliert auf, im Falle der anderen Hälfte traten andere okuläre Symptome wie eine eingeschränkte Konvergenz, Nystagmen oder Lid- bzw. Pupillenstörungen auf. Die Bereiche des Schlaganfalls in der Studie von Rowe et al. waren zumeist das Kleinhirn, der Hirnstamm oder Bereiche des Diencephalon (Zwischenhirn), zu dem u.a. der Thalamus zählt. Infarkte, die Störungen des Blicks verursachten, beinhalteten oft auch kortikale Bereiche. Die Lokalisationsorte im Falle einer vBP waren in der Studie von Rowe et

al. zumeist der Hirnstamm und der Thalamus. Zusatzsymptome der vBP waren häufig Nystagmen (9/17), Einschränkung der Konvergenz (7/17) und Lid- (10/17) bzw. Pupillenstörungen (4/17) (184). Die berichteten Ergebnisse von Rowe et al. decken sich zum Teil gut mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Vor allem im Bereich der Lokalisationsorte der vBP sowie des Begleitsymptoms Nystagmus konnten ähnliche Verteilungsmuster ermittelt werden.

Eine Untersuchung von Moon et al. (2021) konnte des Weiteren ebenfalls feststellen, dass Infarkte im Bereich des Thalamus häufig zu okulomotorischen Ausfällen, wie z.B. vertikaler Blickparese, Skew deviation oder Lähmungen des N.III führen können. Bezüglich der vertikalen Blicklähmung konnte gezeigt werden, dass diese häufig (67%) auftritt, wenn der Infarkt im paramedianen Bereich des Thalamus stattgefunden hat (185).

Im Vergleich zu ischämischen Schlaganfällen und dem Auftreten einer vBP, sind Blutungen nur selten Inhalt der Literatur. Lediglich einige Fallberichte über das Auftreten einer vBP bei Blutungen im Bereich des Thalamus, Putamen oder Mesencephalon oder einer Subarachnoidalblutung konnten gefunden werden (186-189).

6.14. Normaldruckhydrocephalus

Der Normaldruckhydrocephalus (NPH) ist ein potenziell reversibles Syndrom, das sich durch eine Vergrößerung der Hirnventrikel präsentiert (23, 190, 191). Es werden der idiopathische bzw. primäre vom sekundären NPH unterschieden. Der primäre NPH tritt vorwiegend in der 6. Lebensdekade auf, während der sekundäre NPH sich in jedem Alter manifestieren kann. Häufig kommt der primäre NPH in Kombination mit arterieller Hypertonie, zerebrovaskulären Veränderungen und Diabetes mellitus vor, der sekundäre NPH wird mit Verklebungen nach Meningitis, Subarachnoidalblutung oder Radiatio assoziiert. Pathophysiologisch kommt es zu einer verminderten Resorption des Liquors und somit zu einer Erweiterung der Hirnventrikel. Der Liquor diffundiert in weiterer Folge durch die Ventrikelwände und es bildet sich ein periventrikuläres Ödem aus mit Verschlechterung der Blutversorgung und Schädigung zerebraler Strukturen. Der NPH zeichnet sich klinisch durch eine Trias aus Harninkontinenz, Demenz und apraktischer Gangstörung aus. Diagnostisch sind vor allem eine CT- und MRT-Untersuchung wegweisend. Nach Liquorpunktion mit Liquorablass oder lumbaler Liquordrainage kann sich eine deutliche Verbesserung der Symptome zeigen. Ist dies der Fall wird therapeutisch eine ventrikuloperitoneale Shuntoperation durchgeführt (23).

Die PSP sowie der Morbus Parkinson können mit ähnlichen Symptomen wie jenen eines idiopathischen Normaldruckhydrozephalus (iNPH) auftreten. Da der iNPH jedoch eine eher seltene sowie Ausschlussdiagnose darstellt, sollte bei der Abwesenheit von Harninkontinenz sowie dem Vorhandensein einer supranukleären Blickparese die PAGF-Variante der PSP als mögliche Differentialdiagnose bedacht werden (192, 193). Diese Erkrankung zeigt keinerlei Besserung eines Shunting-Versuchs (193).

Blickparesen sind kein typisches Symptom von NPH, weshalb auch hier an das Vorliegen einer zweiten, ursächlichen Pathologie für die vBP gedacht werden muss. Als Differenzialdiagnose oder Komorbidität kommen vor allem eine PSP (PAGF-Variante) und vaskuläre Ursachen infrage.

7. Differentialdiagnosen der vertikalen Blickparese nicht supranukleären Ursprungs

Da im Laufe der Durchführung dieser Untersuchung ebenfalls Ursachen einer vertikalen Blickparese ermittelt wurden, die nicht supranukleären Ursprungs sind, werden jene Diagnosen zur Vollständigkeit im Folgenden kurz beschrieben.

7.1. Chronisch progressive externe Ophthalmologie

Die chronisch progressive externe Ophthalmologie (CPEO) beschreibt eine Vielzahl an erblichen Myopathien, welche die extraokulären Muskeln betreffen. Die Erkrankung zählt zu den Mitochondriopathien, bei der es zu einer Dysfunktion der Mitochondrien kommt und präsentiert sich entweder rein durch okulomotorische Symptome (isolierte CPEO) oder mit zusätzlichen systemischen Anzeichen (CPEO-plus) (194). Ursächlich für die mitochondriale CPEO sind in 60% der Fälle mitochondriale DNA (mtDNA)-Deletionen. Weiters kann ein Defekt der mtDNA-Reparatur, welche mit der nukleären DNA assoziiert sind, verantwortlich sein (194, 195). Die Erkrankung beginnt meist in der dritten und vierten Lebensdekade und verläuft langsam und progredient (194, 196, 197).

Die CPEO manifestiert sich meist als bilaterale symmetrische und schmerzlose Ptosis (Herabhängen des Lides) und externer Ophthalmoplegie (Lähmung der äußeren Augenmuskeln). Die Pupillen sind nicht beteiligt, obwohl oftmals starke Einschränkungen der Augenmotilität vorliegen, können Patient*innen aufgrund der bilateralen und symmetrischen Beteiligung auch asymptomatisch sein (194). Weniger häufig manifestiert sich die Krankheit als Retinopathia pigmentosa oder Optikusatrophie (194, 195, 197, 198). Aufgrund der unspezifischen Symptome der CPEO existieren einige Erkrankungen, die sich ähnlich präsentieren. Vor allem wenn die CPEO asymmetrisch auftritt, keine systemischen Symptome vorhanden sind oder keine Familiengeschichte einer CPEO vorliegt, ist eine exakte Diagnose erschwert (197). Wichtige Differentialdiagnosen, die es zu beachten gibt, sind eine Myasthenia gravis, das Kearns-Sayre Syndrom, Morbus Basedow, eine Parese des N.III, die okulopharyngeale Muskeldystrophie, die Myotone Dystrophie, okuläre Sarkoidose oder eine kongenitale Fibrose extraokulärer Muskeln (199).

Eine Möglichkeit, um das Vorliegen einer CPEO von einer supranukleären Blickparese zu unterscheiden, ist die Überprüfung des VOR. Dieser ist in der Regel bei einer CPEO erhalten (36).

7.2. Miller-Fisher Syndrom

Das Miller-Fisher Syndrom (MFS) ist eine seltene Unterform des Guillain-Barré-Syndroms (GBS), einer immunvermittelten akuten Polyneuropathie (200). Die Pathomechanismen des

GBS sind noch nicht vollständig geklärt, jedoch geht diesem in 2/3 der Fälle eine Infektionserkrankung des Respirations- oder Magendarmtrakts voraus. Im Rahmen dieser physiologischen Immunantwort kommt es zur Ausbildung reaktiver Antikörper, die sich gegen das Myelin der Nervenzellen und Ganglioside richten (201). Im Falle des MFS wurden in 80-90% der Patient*innen Antikörper gegen das GQ1b nachgewiesen. Das Gangliosid Q1b findet sich v.a. im paranodalen Myelin der Hirnnerven III, IV und VI. Diese Lokalisation könnte die spezielle Triade bei MFS, welche aus Ophthalmologie, sowie Ataxie und Areflexie besteht, erklären. Diese Symptome können isoliert, jedoch auch parallel mit Symptomen einer Neuropathie bestehen (200, 202, 203). Da das MFS eine zum Großteil selbstlimitierende Krankheit darstellt, ist in den meisten Fällen keine Behandlung nötig. Weitere Therapiemöglichkeiten wären die Gabe intravenöser Immunglobuline oder Plasmapherese (204).

Das häufigste ophthalmologische Symptom, welches sich im Rahmen eines MFS präsentiert, ist die Diplopie (Doppelsehen (205, 206)). Dieses entsteht wie bereits am Beginn dieses Kapitels beschrieben, durch das Auftreten einer ein- oder zweiseitigen bzw. kompletten oder inkompletten Ophthalmologie (7, 205). Neben diesem Erscheinungsbild kann das MFS jedoch auch zu supranukleären Augenbewegungsstörungen wie der internen Ophthalmologie oder einer vertikalen Blickparese führen (7, 206). Ebenfalls können Störungen der Lidfunktion, wie z.B. Ptosis, Zuckungen, Nystagmen oder Retraktion des Lids oder ein Lagophthalmus (unzureichender aktiver Lidschluss) oder abnorme Pupillenfunktionen (Mydriasis, Anisokorie) auftreten (205).

Auch hier handelt es sich um eine periphere Ursache der Blickparese. Im Gegensatz zur supranukleären Blickparese lässt sich der VOR nicht auslösen (36).

7.3. Tolosa-Hunt-Syndrom

Das Tolosa-Hunt-Syndrom (THS) stellt eine entzündliche Erkrankung des Sinus cavernosus und der Fissura orbitalis dar. Die Ätiologie der Erkrankung ist bisher unbekannt. Klinisch zeigt sich eine schmerzhafte Lähmung der Hirnnerven III, IV, VI und des Nervus ophthalmicus, welche durch die Fissura verlaufen sowie Augen- und Kopfschmerzen (207, 208). Im Vordergrund stehen also meist Augenmotilitätsstörungen (208). Unter der Beachtung neuroradiologischer Methoden wurden in der International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) 2018 zur Diagnose des THS folgende Kriterien definiert: A: einseitiger orbitaler oder periorbitaler Kopfschmerz, der das Kriterium C erfüllt. B: Beide der folgenden Punkte – 1) granulomatöse Entzündung des Sinus cavernosus, der Fissura orbitalis oder der

Orbita, gezeigt durch MRT oder Biopsie. 2) Parese eines oder mehrere der ipsilateralen III., IV. oder VI. Hirnnerven. C: Beweis der Kausalität, gezeigt durch beide der folgenden Punkte – 1) der Kopfschmerz ist ipsilateral zur granulomatösen Entzündung. Der Kopfschmerz ging der Parese des III., IV. und/oder VI. Hirnnervens voraus oder entwickelte sich gleichzeitig damit. D: Nicht durch eine anderen ICHD-3 Diagnose erklärbar (209). Aufgrund der vielseitigen Differentialdiagnosen, welche u.a. vaskuläre, infektiöse, autoimmune oder neoplastische Erkrankungen umfassen, spielen die CT- und MRT-Untersuchung eine große Rolle bei der Diagnosefindung und sollten gemeinsam mit Ausschlusskriterien und dem klinischen Bild getroffen werden (207, 208). Die Behandlung des THS erfolgt in der Regel mit Kortikosteroiden und führt meist zur vollständigen Genesung (208).

8. Aktuelle Studienlage

Eine Studie von Pemp et al. aus dem Jahr 2021 beschäftigte sich mit unterschiedlichen Erkrankungen, bei denen eine vertikale Blickparese aufgetreten ist. Dazu wurden im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung Daten von Patient*innen einer neuroophthalmologischen Ambulanz, die in den letzten 25 Jahren vorstellig waren, auf das Vorhandensein einer Einschränkung der konjugierten vertikalen Augenbewegungen durchsucht. Betrachtet man die Ätiologien einer vBP bei Personen unter 18 Jahren, stellte mit 58% die häufigste Ursache ein Tumorgeschehen dar. Seltener waren Infarkte, Blutungen, Schädelhirntraumata (SHT) oder unklare Ursachen verantwortlich für die Augenbewegungsstörung (5). Da in der vorliegenden Studie keine Personen unter 18 Jahren eingeschlossen wurden, ist ein Vergleich der Datenlage nicht möglich.

Bei Patient*innen über 60 Jahre waren nach der Studie von Pemp et al. neurodegenerative Erkrankungen mit 44% die häufigste Ursache einer vBP. Dazu zählten u.a. die PSP, Morbus Parkinson, Lewy-Body Demenz und spinocerebelläre Ataxie. Vaskuläre Ereignisse (Infarkte, Blutungen) waren mit der gleichen Häufigkeit wie neurodegenerative Erkrankungen für vBPs verantwortlich (ebenfalls 44%). Weitere seltenere Ursachen stellten bei diesem Patient*innenkollektiv Tumore, Hydrocephali/Stauungen oder andere Ätiologien wie mitochondriale Erkrankungen dar (5). Die Ergebnisse dieser Studie sind vergleichbar mit unseren Ergebnissen, da auch bei uns als häufigste Ursache in 46% Parkinsonsyndrome und andere neurodegenerativen Erkrankungen und als zweithäufigste Ursache in 35% vaskuläre Ereignisse identifiziert wurden. Zu beachten ist jedoch, dass die Stichprobe sowie die Einteilung der Diagnosegruppen der beiden Studien nicht ganz übereinstimmen. Die Stichprobe der Studie von Pemp et al. setzte sich aus insgesamt 202 Personen (84 Frauen (42%) und 118 Männer (58%)) mit einem Durchschnittsalter von 44 Jahren zusammen, während in der unserer Studie 118 Proband*innen (54 Frauen (45.8%) und 64 Männer (54.2%)) untersucht wurden, welche bei Erstdiagnose der vertikalen Blickparese im Durchschnitt 66.8 Jahre alt waren. Somit ist zwar die Geschlechterverteilung der beiden Studien sehr ähnlich, keine Vergleichbarkeit besteht jedoch im Alter, welches in unserer Studie um fast 30 Jahre höher war. Zu beachten gilt jedoch, dass die Berechnung des Alters bei Pemp et al. nicht genauer erläutert wurde und nicht bekannt ist, ob wie in der vorliegenden Arbeit das Alter bei Erstbeschreibung der vBP verwendet wurde. Des Weiteren teilten Pemp et al. in ihrer Untersuchung die Ätiologien der vBP in die Gruppen „Infarkte“, „Neurodegenerative Erkrankungen“, „Blutungen“, „Schädel-Hirn Trauma“, „Tumoren“, „Hydrozephalus/Stauung“ und „andere“ ein. In der vorliegenden Studie wurden die Gruppen „Infarkte“ und „Blutungen“ zur Kategorie „Vaskuläre Ursachen“

zusammengefasst. Die Gruppe „Neurodegenerative Erkrankungen“ in der Studie von Pemp et al. umfasste Patient*innen mit atypischen Parkinsonsyndromen, Morbus Parkinson, Lewy-Body Demenz und spinocerebellärer Ataxie. In unserer Studie wurden diese Erkrankungen in die Gruppen „Neurodegenerative Erkrankungen“, „Parkinsonsyndrome“ und „Ataxiesyndrome“ aufgeteilt. Der Gruppe „Neurodegenerative Erkrankungen“ wurden Patient*innen mit Amyotrophe Lateralsklerose, Frontotemporaler Demenz, Demenz vom Alzheimerstyp, Creutzfeld-Jakob-Erkrankung und Normaldruckhydrozephalus zugeteilt. Der Gruppe „Parkinsonsyndrome“ wurden atypische Parkinsonsyndrome (MSA, PSP, LBD und CBD) und Morbus Parkinson zugeordnet und Patient*innen mit spinocerebellärer Ataxie wurden der Gruppe „Ataxiesyndrome“ zugeordnet. „Andere Diagnosen“ der Studie von Pemp et al. umfassten mitochondriale Erkrankungen wie z.B. die chronisch progrediente externe Ophthalmoplegie, welche in unserer Studie den „Kongenitalen Ursachen“ zugeteilt wurde, sowie benigne Erkrankungen bei Säuglingen ohne zerebrale Pathologien. Da wir in unserer Studie nur Daten der Univ.-Klinik für Neurologie auswerteten, wurden kein Patient*innen unter 18 Jahre eingeschlossen. Weitere Diagnosen, welche im Rahmen der Kategorie „Andere Ursachen“ vorkamen, waren das Miller-Fisher Syndrom sowie eine Parese des N.III. Somit gilt anzumerken, dass zwar eine ähnliche, jedoch nicht genau übereinstimmende Zusammensetzung der Diagnosegruppen in den besprochenen Studien vorlag und diese bei der Gegenüberstellung der erhobenen Daten beachtet werden muss.

8.1. Strukturierte Literaturrecherche

Wie in Tabelle 3 im Kapitel „Ergebnisse“ ersichtlich, zeigen sich in der Literatur sehr wenige Studien, Analysen oder Fallberichte zu den hauptsächlich für eine vBP verantwortlichen Ursachen, der vaskulären Genese sowie den Parkinsonsyndromen. Diese Unterrepräsentation könnte womöglich daran liegen, dass sich das Symptom v.a. bei vaskulären Ätiologien lediglich in der Akutphase manifestiert und im weiteren Verlauf deutlich abnimmt. Im Vergleich zu den Funden der vorliegenden Studie, in welcher kongenitale Ursachen für ca. 4% der vBP verantwortlich waren, zeigt sich in der Literatur eine auffällige Häufung dieser Ätiologie. Speziell das Krankheitsbild des Morbus Niemann-Pick Typ C stellt in dieser Kategorie mit Abstand das häufigste Thema der Fallberichte und anderer Studien dar. Einen Grund dafür könnte das junge Alter der Proband*innen darstellen, da sich eine vBP typischerweise vermehrt in späteren Lebensphasen bzw. Erkrankungen fortgeschrittener Altersstufen zeigt. Es gilt jedoch zu beachten, dass genetische Erkrankungen wie der NPC auch

im Erwachsenenalter auftreten können und daher eine wichtige Differentialdiagnose der supranukleären Blickparese darstellt.

8.2. Ergebnisse der Gruppe „Parkinsonsyndrome“

Wie bereits im Ergebnisteil der vorliegenden Arbeit beschrieben, besteht ein signifikanter Unterschied im Alter der Erstdiagnose der vertikalen Blickparese zwischen Patient*innen mit Morbus Parkinson und atypischen Parkinsonsyndromen. Das Durchschnittsalter, zu dem die vBP erstmals beschrieben wurde, liegt in unserer Studie bei Patient*innen mit atypischen Parkinsonsyndromen bei 74 Jahren. Es ist etwas höher als das in der Literatur beschriebene Durchschnittsalter zu Erkrankungsbeginn mit 60 bis 70 Jahren (210). Bei Patient*innen mit PSP tritt die supranukleäre Blickparese üblicherweise früh im Krankheitsverlauf, meist in den ersten Jahren nach Diagnosestellung, auf (211). Das konnte auch in unserer Studie bestätigt werden, denn in der Gruppe der atypischen Parkinsonsyndrome trat die vBP durchschnittlich 2,2 Jahre nach Krankheitsbeginn auf.

Bei Patient*innen mit Morbus Parkinson können ebenfalls Störungen der Okulomotorik auftreten, meist nach langjährigem Krankheitsverlauf. Die häufigste Störung ist die vertikale Sakkadenverlangsamung nach oben, die zu einer vBP fortschreiten kann. Die Inzidenz von Blickparesen (vertikale häufiger als horizontale) bei Patient*innen mit Morbus Parkinson steigt mit zunehmender Krankheitsdauer (212).

In unserer Kohorte war das Durchschnittsalter bei Auftreten der vBP mit 81 Jahren bei Patient*innen mit Morbus Parkinson signifikant höher als bei Patient*innen mit atypischen Parkinsonsyndromen (74 Jahre). Die vBP trat bei Patient*innen mit Morbus Parkinson im Durchschnitt 4,7 Jahre nach der Erstdiagnose/Erstvorstellung auf. Es bestand aber kein signifikanter Unterschied der Krankheitsdauer bis zum Auftreten der vBP zwischen Patient*innen mit Morbus Parkinson und atypischen Parkinsonsyndromen.

Da in unserer Studie kein Unterschied der Krankheitsdauer bis zum Auftreten der vBP zwischen Patient*innen mit Morbus Parkinson und atypischen Parkinsonsyndromen bestand, wurde unsererseits die Diagnose „Morbus Parkinson“ hinterfragt und retrospektiv wurden die acht Patient*innen mit Morbus Parkinson von einer Neurologin mit Spezialisierung für Bewegungsstörungen nachbefundet (Tabelle 8).

Nur bei einer der acht Patient*innen mit primär diagnostiziertem „Morbus Parkinson“ konnte auch retrospektiv die Diagnose Morbus Parkinson gestellt werden. Bei dieser Patientin wurde eine Krankheitsdauer von vier Jahren dokumentiert.

Drei der acht Patient*innen wiesen nach Durchsicht aller zugänglichen Befunde Red Flags zur Diagnose eines Morbus Parkinson auf (81). Diese waren eine rapide Verschlechterung einer Gangstörung mit dem Bedarf der Nutzung eines Rollstuhls/Rollators innerhalb von 5 Jahren nach Beginn der Erkrankung, rezidivierende Stürze, symmetrische Parkinsonsyndrome und frühes Auftreten bulbärer Symptome. In diesen drei Fällen konnten die Red Flags nicht durch supportive Kriterien ausgeglichen werden und die Diagnosekriterien eines Morbus Parkinson (81) waren somit nicht erfüllt. Retrospektiv vermuteten wir bei allen drei Patientinnen eine PSP.

Bei drei der acht Patient*innen wurde eine Demenz über ein Jahr nach Beginn der motorischer Parkinsonsymptomatik beschrieben. Wir diagnostizierten deshalb retrospektiv eine Parkinsonkrankheit mit Demenz. Die dokumentierte Krankheitsdauer bei diesen drei Patient*innen lag bei 20 Jahren, zwei Jahren und neun Jahren. Wobei bei dem Patienten mit einer Krankheitsdauer von zwei Jahren der Krankheitsbeginn retrospektiv nicht erhoben werden konnte und die erstmalige Dokumentation des Morbus Parkinson zwei Jahre vor dem Auftreten der vBP war. Die tatsächliche Krankheitsdauer war vermutlich länger als zwei Jahre, da bereits bei Erstvorstellung ein „vorbekannter Morbus Parkinson mit Demenz“ beschrieben wurde.

Bei einer Patientin wurde retrospektiv ein Ausschlusskriterium für die Diagnose Morbus Parkinson gefunden (81). Die genaue Diagnose konnte retrospektiv anhand der vorliegenden Befunde nicht gestellt werden. Es handelte sich um eine Chorea mit Parkinsonsyndrom unbekannter Ätiologie.

Einschränkend muss ergänzt werden, dass die retrospektiv gestellten Diagnosen nur durch die Durchsicht der vorhandenen klinischen und bildgebenden Befunde gestellt wurden, die teilweise unvollständig waren, und somit Fehler enthalten können. Es handelt sich daher nur um Verdachtsdiagnosen.

Auffällig war, dass keine*r der acht Patient*innen an einer Spezialambulanz für Bewegungsstörungen vorgestellt wurde und bei den meisten dieser Patient*innen Verlaufskontrollen fehlen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei einer Patientin mit vBP und primär diagnostiziertem Morbus Parkinson mit einer Krankheitsdauer von vier Jahren auch retrospektiv tatsächlich ein Morbus Parkinson vorlag. Die andern Patient*innen zeigten zwar eine vBP, retrospektiv ist die Diagnose „Morbus Parkinson“ aber infrage zu stellen oder es handelte sich um einen fortgeschrittenen Morbus Parkinson mit Demenz. Die Ergebnisse und Zahlen dieser Studie in Bezug Gruppe mit Morbus Parkinson sind daher nur eingeschränkt interpretierbar.

In einer neuen Berechnung berücksichtigten wir die retrospektiv neu gestellten Diagnosen. Der Gruppe der Patient*innen mit Morbus Parkinson wurden zusätzlich zu der Patientin mit vierjährigem Morbus Parkinson auch die drei Patient*innen mit Parkinsonkrankheit mit Demenz zugeordnet, die drei Patient*innen mit retrospektiv vermuteter PSP wurden der Gruppe der Patient*innen mit atypischem Parkinsonsyndrom zugeordnet. Es zeigte sich wiederum kein signifikanter Unterschied der Krankheitsdauer bis zum Auftreten der vBP zwischen Patient*innen mit Morbus Parkinson (M=7.9, SD=8.8) und atypischen Parkinsonsyndromen (M=2.2, SD=2.8; U=44.5, z=-1.25, p=.211). Als Limitation muss erwähnt werden, dass die beiden neuen Gruppen mit unterschiedlichen Gruppengrößen bzw. kleiner Fallzahl mit $n_{\text{Morbus Parkinson}}=4$ und $n_{\text{atypisches Parkinsonsyndrom}}=36$ schwer vergleichbar sind.

Patient*in	Klinische Diagnosekriterien	Demenz	BP	Diagnose
Patientin 1	Ausschlusskriterien: - Red flags: - - rezidivierende Stürze; - rapide Verschlechterung einer Gangstörung mit dem Bedarf der Nutzung eines Rollstuhls/Rollators; - früh auftretende bulbäre Symptome Supportive Kriterien: -	nein	vBP nach oben	PSP
Patientin 2	Ausschlusskriterien: - Red Flags: - rezidivierende Stürze; - rapide Verschlechterung einer Gangstörung mit dem Bedarf der Nutzung eines Rollstuhls/Rollators Supportive Kriterien: - Ruhetremor einer Extremität	nein	vBP nach oben	PSP
Patientin 3	Ausschlusskriterien: - Red flags: - Supportive Kriterien: - Besserung auf L-Dopa	ja	vBP nach oben	PDD
Patient 4	Ausschlusskriterien: - Red flags: - Supportive Kriterien: -	ja	vBP nicht näher bezeichnet	PDD
Patientin 5	Ausschlusskriterien: - Red Flags: - rezidivierende Stürze; - rapide Verschlechterung einer Gangstörung mit dem Bedarf der Nutzung eines Rollstuhls/Rollators Supportive Kriterien: -	ja	vBP nach oben	PSP
Patientin 6	Ausschlusskriterien: - fehlende Besserung der Symptomatik auf eine hochdosierte L-Dopa-Therapie Red flags: - rezidivierende Stürze Supportive Kriterien: -	ja	vBP nicht näher bezeichnet	Chorea und Parkinsonsyndrom unbekannter Ätiologie

Patient 7	Ausschlusskriterien: - Red flags: - Supportive Kriterien: -	ja	vBP nach oben	PDD
Patientin 8	Ausschlusskriterien: - Red flags: - Supportive Kriterien: -	nein	vBP nach oben	Morbus Parkinson

*Tabelle 8: Beurteilung der Patient*innen mit primär diagnostiziertem Morbus Parkinson anhand der klinischen Diagnosekriterien und die retrospektiv gestellte Verdachtsdiagnose. vBP=vertikale Blickparese, PSP=Progressive supranukleäre Blickparese, PDD=Parkinsonkrankheit mit Demenz; BP=Blickparese.*

Auffällig ist, dass bei sechs der Patient*innen mit primär diagnostiziertem Morbus Parkinson eine vBP nach oben beschrieben wurde, bei zwei Patient*innen wurde die vBP nicht näher beschrieben. Eine vBP nach unten, die als Ausschlusskriterium für einen Morbus Parkinson gilt (81) und ein typisches Symptom bei PSP darstellt (44), wurde in keinem der acht Fälle beschrieben. Unsere Studie bestätigt damit, dass die vBP nach oben eine unspezifische Symptomatik ist, die sowohl bei atypischen Parkinsonsyndromen als auch bei langjährigem Morbus Parkinson auftreten kann (212).

9. Stärken und Limitationen dieser Studie

Das Ziel dieser Arbeit war es Differentialdiagnosen zu ermitteln, bei denen eine (supranukleäre) vertikale Blickparese auftreten kann. Durch retrospektive Analyse von 706 Patient*innendaten aus einem Zeitraum von zehn Jahren konnten insgesamt 30 Diagnosen, welche zu acht Diagnosegruppen zusammengefasst wurden, ermittelt werden.

Eine der Stärken der vorliegenden Arbeit stellt die große Fallzahl dar. Es wurden insgesamt 706 Patient*innen auf das Vorliegen einer vBP gescannt. Die Stichprobe bildet in weiterer Folge das gesamte Spektrum der neurologischen Patient*innen ab, da sowohl stationäre als auch ambulante Patient*innen der Notaufnahme sowie von Spezialambulanzen eingeschlossen wurden. Weiters wurde diese retrospektive Untersuchung von lediglich einer Untersuchungsleiterin durchgeführt, wodurch Fehler durch Unterschiede in der Dokumentation der Daten vermieden werden konnten. Ebenfalls der Zeitraum von zwölf Jahren stellt einen positiven Aspekt dieser Untersuchung dar, da somit viele Proband*innen gefiltert werden konnten und in einigen Fällen lange Krankheitsverläufe dokumentiert waren.

Aufgrund der hohen Proband*innenzahl sowie des langen Untersuchungszeitraums konnten neben häufigen Ursachen für eine vBP auch einige seltene Ätiologien ermittelt werden. Somit verschafft die vorliegende Arbeit einen guten Überblick über mögliche Erkrankungen, bei denen dieses Symptom auftreten kann und bietet des weiteren Möglichkeiten, diese Pathologien zu unterscheiden.

Da in der vorliegenden Studie eine retrospektive Analyse von Patient*innendaten der letzten zehn Jahre durchgeführt wurde, liegen keine einheitlichen bzw. oftmals keine codierten Diagnosen vor. Außerdem wurde die neurologische Untersuchung der Augenbewegungen nicht nach einem einheitlichen Protokoll durchgeführt, sondern erfolgte je nach Setting (Notaufnahme versus Spezialambulanz) mit unterschiedlicher Genauigkeit durch unterschiedliche Untersucher*innen. Es liegt deshalb eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der klinischen Befunde vor. Eine zusätzliche ophthalmologische bzw. orthoptistische Untersuchung erfolgte lediglich bei 26.7% (31/118) der Patient*innen. Dem retrospektiven Design ist auch geschuldet, dass keine flächendeckenden Verlaufskontrollen durchgeführt wurden. Eine Beurteilung des Krankheitsverlaufs war in der vorliegenden Studie dennoch bei 62.5% (74/118) der Proband*innen möglich.

Eine Stärke der Studie ist das häufige Vorliegen einer bildgebenden Untersuchung (MRT- (89/118 Patient*innen, 74.8%) sowie CT-Untersuchung (17/118 Patient*innen, 14.3%)), wobei hier einschränkend ergänzt werden muss, dass diese keinem einheitlichen Protokoll folgten.

Des Weiteren stellt die Compliance bzw. Mitarbeit der Patient*innen einen limitierenden Faktor dieser Arbeit dar. Diese wurde oftmals nicht dokumentiert, könnte jedoch ebenfalls der Grund für den Verdacht auf eingeschränkte Augenbewegungen sein.

Zusammenfassend ist aufgrund der retrospektiven Analyse lediglich eine deskriptive Beschreibung des heterogenen Patient*innenkollektivs möglich. Als Stärke kann der lange Untersuchungszeitraum und die große Patient*innenanzahl hervorgehoben werden, die auch die Analyse von seltenen Erkrankungen ermöglicht. Eine prospektive Analyse der Differenzialdiagnosen der vBP, die durch ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll gestützt ist, könnte eine interessante Ergänzung zu dieser Studie sein.

10. Praktische Implikationen und Ausblick

Aufgrund der 30 gefundenen Diagnosen, bei denen eine (s)vBP auftreten ist, stellt die vorliegende Arbeit einen guten Überblick über mögliche Differentialdiagnosen dieser Augenbewegungsstörung dar. Ziel dieser Arbeit war es zu vermitteln, dass die vBP ein zwar sehr einfach zu diagnostizierendes Symptom ist, jedoch eine Vielzahl möglicher Ursachen umfassen kann. Zur Diagnosestellung sind in vielen Fällen eine ergänzende ophthalmologische/orthoptistische Untersuchung sowie Verlaufskontrollen sinnvoll. Wichtig ist das Beachten neurologischer und ophthalmologischer Zusatzsymptome. Zudem ist es sinnvoll, die Untersuchung der Augenbewegungen nach einem standardisierten Protokoll durchzuführen (siehe auch Einleitung). Dieses kann helfen, eine tatsächliche vBP von möglichen Differenzialdiagnosen wie z.B. verlangsamte Sakkaden oder einer peripher bedingten Ophthalmoplegie zu unterscheiden. Eine ergänzende bildgebende Untersuchung, idealerweise ein MRT des Neurocraniums, sollte durchgeführt werden, um mögliche Pathologien im Bereich des Hirnstamms zu identifizieren. Die weitere Diagnostik richtet sich nach den neurologischen Begleitsymptomen und der daraus resultierenden Verdachtsdiagnose und kann unter anderem eine nuklearmedizinische Untersuchung, eine genetische Testung, eine Liquordiagnostik oder eine elektrophysiologische Untersuchung beinhalten.

Basierend auf der Datenauswertung sowie der Literaturrecherche werden in Tabelle 8 folgende Kriterien vorgeschlagen, um die Differentialdiagnostische Zuordnung der vBP zu unterstützen.

	Ischämischer/hämorrhagischer Infarkt	PSP	MS A	LBD	MP	SCA	CJD	MS	IgL ON 5	NPC	Raumforderung
Alter	>60	40-80	40-60	60-80	50-60	30-50	55-75	20-40	50-80	~40	55-65
Plötzlicher Beginn /plötzliche Verschlechterung	+++	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
Chronischer Verlauf	-	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	++	++	+
vBP	+	+++	+	+	+	++	++	+	+++	+++	+
hBP	+	+	-	-	-	+	-	+	+++	-	-
Nystagmus	+	-	+	-	-	++	+	+	+++	-	++
Hemiparese	+++	-	-	-	-	-	-	++	-	-	++

Parkinsonsyndrom	-	+++	+++ (MS A-P)	+++	+++	++	++	-	+	+	-
Ataxie	++	-	+++ (MS A-C)	-	-	+++	++	++	-	+++	-
Tremor	-	+	+	+	+++	++	-	+	+	+	-
Demenz	-	-	-	+++	+	+	+++	-	+	+	-
Sonstige Symptome	Dysarthrie, PBZ, Hypästhesie	Posturale Instabilität, Frontalhirnsyndrom, pseudo bulbäre Symptome	Autonome Dysfunktion	Fluktuierende Bewusstseinslage, visuelle Halluzinationen, RBD	Neuropsychiatrische Symptome, RBD, Hyposmie	Spastik, Dystonie, Schluckstörung, PBZ, RBD	Myoklonien, PBZ, visuelle Störungen	Retrobulbäreneuritis, Sensibilitätsstörungen	Schlafstörung, Atemstörung, bulbäre Symptome	Dystonie, Chorea, Dysphagie	Kopfschmerzen, Krampfanfälle
Diagnostik	CT/MRT	Klinisch	Klinisch	Klinisch	Klinisch	Molekulargenetik	Liquor (14-3-3, Pripnotein)	J	IgL ON 5-AK (Serum / Liquor)	Molekulargenetik	CT/MRT

Tabelle 9: Differentialdiagnostische Zuordnung einer vertikalen Blickparese; PSP=Progressive supranukleäre Blickparese, MSA=Multisystematrophie, MSA-P=MSA mit Parkinson-Syndrom, MSA-C=MSA mit zerebellärer Ataxie, LBD=Lewy-Body Demenz, RBD=REM-Schlaf Verhaltensstörungen, MP=Morbus Parkinson, SCA=Spinocerebelläre Ataxie, CJD=Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, MS=Multiple Sklerose, NPC=Morbus Niemann-Pick Typ C, PBZ=Pyramidenbahnzeichen, CT=Computertomographie, MRT=Magnetresonanztomographie, J=Ja, N=Nein; +++=sehr wahrscheinlich, ++=wahrscheinlich vorhanden, +=möglich, -= nicht vorhanden

Bei der Differentialdiagnose der vBP ist zunächst der zeitliche Verlauf entscheidend. Eine plötzlich aufgetretene vBP deutet auf ein akutes vaskuläres (ischämischer oder hämorrhagischer Hirninfarkt) oder entzündliches (Multiple Sklerose) Geschehen hin. Ein chronischer Krankheitsverlauf von Wochen bis wenigen Monaten kann auf eine rasch progrediente Prionenerkrankung (Creutzfeld-Jakob-Erkrankung) oder Raumforderung im Bereich des Mittelhirns hinweisen. Handelt es sich hingegen um einen chronischen Krankheitsverlauf über Monate bis Jahre, sind die häufigsten Ursachen Parkinsonsyndrome.

Zur Differentialdiagnose der Parkinsonsyndrome ist der Zeitpunkt des Auftretens der vBP im Krankheitsverlauf ein wichtiger Hinweis. Tritt die vBP in den ersten Krankheitsjahren auf, ist die wahrscheinlichste Differentialdiagnose die PSP. Tritt die vBP erst nach langem Krankheitsverlauf auf, kann die zugrundeliegende Krankheit ein Morbus Parkinson bzw. eine Parkinsonkrankheit mit Demenz sein.

Die Charakteristik der vBP kann ebenfalls dazu beitragen, eine PSP von einem Morbus Parkinson zu unterscheiden. Während die vBP nach oben ein unspezifisches Symptom darstellt

und sowohl bei atypischen Parkinsonsyndromen als auch bei Morbus Parkinson vorkommen kann, ist die vBP nach unten deutlich spezifischer für eine PSP. Eine Kombination mit einer horizontalen Blickparese kann auf eine IgLON5-Erkrankung hinweisen. Auch bei der fortgeschrittenen PSP kann die Kombination von vBP mit hBP vorliegen.

Neben dem zeitlichen Verlauf ist auch die genaue neurologische Untersuchung zur Differentialdiagnose wichtig. Typische Symptome der PSP sind eine posturale Instabilität mit häufigen Stürzen in den ersten Krankheitsjahren, ein axial betontes, L-Dopa resistentes Parkinsonsyndrom und ein Frontalhirnsyndrom.

Die vorliegende Studie stellt lediglich den Beginn bzw. die Basis für weitere Forschungen hinsichtlich dieses Themas dar. In zukünftigen Studien sollten vor allem prospektive Verfahren genutzt werden, um einheitliche und vergleichbare Daten zu akquirieren. Beispielsweise könnten diesbezüglich regelmäßige Verlaufskontrollen und augenärztliche Untersuchungen durchgeführt werden, um erste Anzeichen von Augenbewegungsstörungen wie z.B. eine Verlangsamung der vertikalen Sakkaden frühzeitig zu erkennen oder andere ophthalmologische Zusatzsymptome zu ermitteln. Dies könnte womöglich dazu führen, dass bestimmte Erkrankungen früher erkannt oder ausgeschlossen werden können.

Literaturverzeichnis

1. Strupp M. Supranukleäre Augenbewegungsstörungen und Nystagmus.
2. Gaillard F, Sharma R, Deng F. Hot cross bun sign (pons) [Internet]. 2011 [updated 25 Feb 2023; cited 2023 23.03.]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/13008>.
3. Patro SN, Glikstein R, Hanagandi P, Chakraborty S. Role of neuroimaging in multidisciplinary approach towards Non-Alzheimer's dementia. *Insights into Imaging*. 2015;6(5):531-44 DOI: 10.1007/s13244-015-0421-1.
4. Mattle H, Mumenthaler M. *Neurologie*: Georg Thieme Verlag; 2012.
5. Pemp B, Koinig S, Kircher K, Mitsch C, Reitner A. Vertikale Blickpausen bei dorsalem Mittelhirnsyndrom und anderen Erkrankungen. *Spektrum der Augenheilkunde*. 2021;35(1):36-43 DOI: 10.1007/s00717-021-00482-w.
6. Wong AMF. *Eye Movement Disorders*. Oxford ;: Oxford University Press; 2008.
7. Leigh RJ, Zee DS. *The Neurology of Eye Movements: Contemporary Neurology*; 2015.
8. Horn A, Büttner-Ennever J. *Neuroanatomie der okulomotorischen Kerne, Hirnstammzentren und-bahnen*. Huber A, Kömpf D, Herausgeber Klinische Neuroophthalmologie Stuttgart New York, Thieme. 1998.
9. Bähr M, Bechmann I. *Hirnnerven*. In: Bähr M, Bechmann I, editors. *Neurologisch-topische Diagnostik*. 11., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2021.
10. Dieterich M, Brandt T. Vestibulo-ocular reflex. *Current Opinion in Neurology*. 1995;8(1):83-8.
11. Zee D. Supranuclear and internuclear ocular motor disorders. *Walsh & Hoyt's clinical neuroophthalmology*. 1998;1:1189-349.
12. Bhidayasiri R, Plant GT, Leigh RJ. A hypothetical scheme for the brainstem control of vertical gaze. *Neurology*. 2000;54(10):1985-93 DOI: 10.1212/WNL.54.10.1985.
13. Huber A. *Klinische Neuroophthalmologie*. Stuttgart: Thieme; 1998.
14. Thömke F. *Augenbewegungsstörungen*. 3. Auflage ed: Hippocampus-Verlag; 2016.
15. Thömke F. *Augenbewegungsstörungen: ein klinischer Leitfaden für Neurologen*: Georg Thieme Verlag; 2008.
16. Dyck PJ, Thomas PK. Preface. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral Neuropathy (Fourth Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p. xvii-xviii.
17. Kawano K, Shidara M, Yamane S. Neural Activity in Dorsolateral Pontine Nucleus of Alert Monkey During Ocular Following Responses. *Journal of neurophysiology*. 1992;67(3):680-703.
18. Keane JR. The pretectal syndrome: 206 patients. *Neurology*. 1990;40(4):684-90 DOI: 10.1212/wnl.40.4.684.
19. Feroze KB, Patel BC. *Parinaud Syndrome*: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022 2022.
20. Choi S-M, Kim TG, Chung J, Joo J-H, Park I-K, Moon SW, et al. Sixteen-and-a-half syndrome with metastatic pons tumor: A case report. *Medicine*. 2019;98(47):e18006 DOI: 10.1097/md.00000000000018006.
21. Guo S, Wu X. An unruptured posterior communicating artery aneurysm ruptured during angiography: A case report. *Medicine*. 2019;98(44):e17785 DOI: 10.1097/md.00000000000017785.
22. Crea A, Bianco A, Cossandi C, Forgnone S, Fornaro R, Crobeddu E, et al. Choroid Plexus Carcinoma in Adults: Literature Review and First Report of a Location into the Third Ventricle. *World Neurosurg*. 2020;133:302-7 DOI: 10.1016/j.wneu.2019.10.051.
23. Hacke W. *Neurologie*. 14 ed. Heidelberg: Springer Berlin; 2016. XXVI, 1038 p.

24. Swinkin E, Bui E. Teaching Neuro Images : Acute Parinaud syndrome. *Neurology*. 2017;88(16):e164-e5 DOI: 10.1212/wnl.0000000000003845.
25. Hankinson EV, Lyons CJ, Hukin J, Cochrane DD. Ophthalmological outcomes of patients treated for pineal region tumors. *J Neurosurg Pediatr*. 2016;17(5):558-63 DOI: 10.3171/2015.10.peds15415.
26. Smith C. Divergence weakness and its relationship to abducens nerve palsy. *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology*. 1998;1:1257-8.
27. Leigh RJ, Averbuch-Heller L. Nystagmus and related ocular motility disorders. *Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology*. 1998;1:1461-505.
28. Bähr M, Bechmann I. Peripheres vegetatives (autonomes) Nervensystem. In: Bähr M, Bechmann I, editors. *Neurologisch-topische Diagnostik*. 11., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2021.
29. Brodsky MC, Donahue SP, Vaphiades M, Brandt T. Skew Deviation Revisited. *Survey of Ophthalmology*. 2006;51(2):105-28 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2005.12.008>.
30. Borchert MS. Principles and techniques of the examination of ocular motility and alignment. *Clinical Neuro-Ophthalmology* 6th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005:887-906.
31. Heide W. Klinische Prüfung dynamischer okulomotorischer Funktionen. *Klinische Neuroophthalmologie* Thieme, Stuttgart. 1998:170-7.
32. Helmchen C. Augenmotilitätsstörung inkl. Nystagmus S1-Leitlinie: Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN); 2021 [Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-137I_S1_Augenmotilitaetsstörung-inklusive-Nystagmus_2021-11.pdf].
33. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Archives of Neurology*. 1988;45(7):737-9 DOI: 10.1001/archneur.1988.00520310043015.
34. Amboss-GmbH. Kapitel: Neurologische Untersuchung, Sektion: Visus, Pupillo- und Okulomotorik 2023 [updated 19.04.2023. Available from: <https://next.amboss.com/de/article/o500Og?q=fixationssuppression%20des%20vestibulo-okulären%20reflexes#o1d03K0>].
35. Mattle H, Mumenthaler M. *Kurzlehrbuch Neurologie*: Thieme; 2015.
36. Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S, Glocker FX. *Neurologie compact*. Aktuelle Neurologie. 2017;44(10):760- DOI: 10.1055/s-0043-122138.
37. Bortz J, Schuster C. *Statistik für Human-und Sozialwissenschaftler: Limitierte Sonderausgabe*: Springer-Verlag; 2011.
38. Schminder E, Ziegler M, Danay E, Beyer L, Bühner M. Is it really robust? Reinvestigating the robustness of ANOVA against violations of the normal distribution. *European Research Journal of Methods for the Behavioral and Social Sciences*. 2010;6(4):147-51 DOI: 10.1027/1614-2241/a000016.
39. Stamelou M, de Silva R, Arias-Carrión O, Boura E, Höllerhage M, Oertel WH, et al. Rational therapeutic approaches to progressive supranuclear palsy. *Brain*. 2010;133(Pt 6):1578-90 DOI: 10.1093/brain/awq115.
40. Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglinger GnU. Differenzialdiagnose und Therapie der atypischen Parkinson-Syndrome. *Dtsch Arztebl International*. 2016;113(5):61-9.
41. Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu WZ, et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Movement Disorders*. 2014;29(14):1758-66 DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.26054>.
42. Varela FH, Scotta MC, Polese-Bonatto M, Sartor ITS, Ferreira CF, Fernandes IR, et al. Absence of detection of RSV and influenza during the COVID-19 pandemic in a Brazilian

- cohort: Likely role of lower transmission in the community. *J Glob Health*. 2021;11:05007 DOI: 10.7189/jogh.11.05007.
43. Schnider A. Frontalhirnsyndrome. 2004 2014/01/22. In: *Verhaltensneurologie* [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2., erweiterte Auflage. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0033-3041>.
 44. 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. *Movement Disorders*. 2017;32(6):853-64 DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.26987>.
 45. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). Report of the NINDS-SPSP International Workshop*. 1996;47(1):1-9 DOI: 10.1212/wnl.47.1.1.
 46. Litvan I, Hauw JJ, Bartko JJ, Lantos PL, Daniel SE, Horoupian DS, et al. Validity and Reliability of the Preliminary NINDS Neuropathologic Criteria for Progressive Supranuclear Palsy and Related Disorders. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1996;55(1):97-105 DOI: 10.1097/00005072-199601000-00010.
 47. Respondek G, Kurz C, Arzberger T, Compta Y, Englund E, Ferguson LW, et al. Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology? *Movement Disorders*. 2017;32(7):995-1005 DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.27034>.
 48. Colosimo C, Albanese A, Hughes AJ, de Bruin VMS, Lees AJ. Some Specific Clinical Features Differentiate Multiple System Atrophy (Striatonigral Variety) From Parkinson's Disease. *Archives of Neurology*. 1995;52(3):294-8 DOI: 10.1001/archneur.1995.00540270090024.
 49. Masuhr K-F, Masuhr F, Neumann M. Multisystematrophie (MSA). In: Masuhr K-F, Neumann M, editors. *Duale Reihe Neurologie*. 7. Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
 50. Jellinger KA. Multiple System Atrophy: An Oligodendroglioneural Synucleinopathy. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;62:1141-79 DOI: 10.3233/JAD-170397.
 51. Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, Fanciulli A, Calandra-Buonaura G, Seppi K, et al. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Movement Disorders*. 2022;37(6):1131-48 DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.29005>.
 52. Mahlke P, Schocke M, Seppi K. [Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using MRI]. *Nervenarzt*. 2010;81(10):1168-79 DOI: 10.1007/s00115-010-3022-8.
 53. Armstrong RA. Visual signs and symptoms of multiple system atrophy. *Clinical and Experimental Optometry*. 2014;97(6):483-91 DOI: 10.1111/cxo.12206.
 54. Garcia MD, Pulido JS, Coon EA, Chen JJ. Ocular features of multiple system atrophy. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018;47:234-9 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.10.028>.
 55. Kanazawa M, Tada M, Onodera O, Takahashi H, Nishizawa M, Shimohata T. Early clinical features of patients with progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2013;19(12):1149-51 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.07.019>.
 56. Litvan I, Campbell G, Mangone CA, Verny M, McKee A, Chaudhuri KR, et al. Which clinical features differentiate progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) from related disorders? A clinicopathological study. *Brain*. 1997;120(1):65-74 DOI: 10.1093/brain/120.1.65.
 57. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2022;18(4):700-89 DOI: <https://doi.org/10.1002/alz.12638>.
 58. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-72 DOI: 10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1.

59. Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med*. 2014;44(4):673-83 DOI: 10.1017/s0033291713000494.
60. Karantzoulis S, Galvin JE. Distinguishing Alzheimer's disease from other major forms of dementia. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(11):1579-91 DOI: 10.1586/ern.11.155.
61. Geser F, Wenning GK, Poewe W, McKeith I. How to diagnose dementia with Lewy bodies: state of the art. *Mov Disord*. 2005;20 Suppl 12:S11-20 DOI: 10.1002/mds.20535.
62. Watson R, Blamire AM, O'Brien JT. Magnetic resonance imaging in lewy body dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(6):493-506 DOI: 10.1159/000264614.
63. Mak E, Su L, Williams GB, O'Brien JT. Neuroimaging characteristics of dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(2):18 DOI: 10.1186/alzrt248.
64. Perneczky R, Drzezga A, Boecker H, Förstl H, Kurz A, Häussermann P. Cerebral metabolic dysfunction in patients with dementia with Lewy bodies and visual hallucinations. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(6):531-8 DOI: 10.1159/000132084.
65. Donaghy P, Thomas AJ, O'Brien JT. Amyloid PET Imaging in Lewy body disorders. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23(1):23-37 DOI: 10.1016/j.jagp.2013.03.001.
66. Lewis AJ, Gaweł MJ. Diffuse lewy body disease with dementia and oculomotor dysfunction. *Movement Disorders*. 1990;5(2):143-7 DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.870050209>.
67. Fearnley JM, Revesz T, Brooks DJ, Frackowiak RS, Lees AJ. Diffuse Lewy body disease presenting with a supranuclear gaze palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1991;54(2):159-61 DOI: 10.1136/jnnp.54.2.159.
68. de Bruin VMS, Lees AJ, Daniel SE. Diffuse lewy body disease presenting with supranuclear gaze palsy, parkinsonism, and dementia: A case report. *Movement Disorders*. 1992;7(4):355-8 DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.870070410>.
69. 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):496-503 DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1.
70. Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Massey LA, Williams DR, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain*. 2010;133(7):2045-57 DOI: 10.1093/brain/awq123.
71. Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP, Jr. Corticodentatonigral Degeneration With Neuronal Achromasia. *Archives of Neurology*. 1968;18(1):20-33 DOI: 10.1001/archneur.1968.00470310034003.
72. Vanek Z, Jankovic J. Dystonia in corticobasal degeneration. *Movement Disorders*. 2001;16(2):252-7 DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.1038>.
73. Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, Granata R, Mangone CA, McKee A, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1998;64(2):184-9 DOI: 10.1136/jnnp.64.2.184.
74. Armstrong RA. Visual signs and symptoms of corticobasal degeneration. *Clinical and Experimental Optometry*. 2016;99(6):498-506 DOI: 10.1111/cxo.12429.
75. Jacob C, Espay AJ, Hagen MC, Duker AP. Misleading Imaging and Clinical Features in Pathology-Proven Corticobasal Degeneration. *Mov Disord Clin Pract*. 2016;3(3):315-7 DOI: 10.1002/mdc3.12284.
76. Rottach KG, Riley DE, DiScenna AO, Zivotofsky AZ, Leigh RJ. Dynamic properties of horizontal and vertical eye movements in parkinsonian syndromes. *Annals of Neurology*. 1996;39(3):368-77 DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.410390314>.
77. Vidailhet M, Rivaud-Péchéux S. Eye movement disorders in corticobasal degeneration. *Adv Neurol*. 2000;82:161-7.

78. Rivaud-Péchéux S, Vidailhet M, Gallouedec G, Litvan I, Gaymard B, Pierrot-Deseilligny C. Longitudinal ocular motor study in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2000;54(5):1029-32 DOI: 10.1212/wnl.54.5.1029.
79. Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012;83(4):405-10 DOI: 10.1136/jnnp-2011-300875.
80. Mattle H, Fischer U. Morbus Parkinson (idiopathisches Parkinson-Syndrom, IPS). In: Mattle H, Fischer U, editors. *Kurzlehrbuch Neurologie*. 5., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2021.
81. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015;30(12):1591-601 DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.26424>.
82. Jung I, Kim JS. Abnormal Eye Movements in Parkinsonism and Movement Disorders. *J Mov Disord*. 2019;12(1):1-13 DOI: 10.14802/jmd.18034.
83. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1992;55(3):181-4 DOI: 10.1136/jnnp.55.3.181.
84. Rehman HU. Progressive supranuclear palsy. *Postgraduate Medical Journal*. 2000;76(896):333-6 DOI: 10.1136/pmj.76.896.333.
85. Friedman DI, Jankovic J, McCrary JA, III. Neuro-ophthalmic Findings in Progressive Supranuclear Palsy. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 1992;12(2).
86. Biousse V, Skibell BC, Watts RL, Loupe DN, Drews-Botsch C, Newman NJ. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology*. 2004;62(2):177-80 DOI: 10.1212/01.Wnl.0000103444.45882.D8.
87. Karatas M. Internuclear and supranuclear disorders of eye movements: clinical features and causes. *European Journal of Neurology*. 2009;16(12):1265-77 DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02779.x>.
88. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol*. 2010;9(9):885-94 DOI: 10.1016/s1474-4422(10)70183-6.
89. Klockgether T, Mariotti C, Paulson HL. Spinocerebellar ataxia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):24 DOI: 10.1038/s41572-019-0074-3.
90. Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Bauer P, Giunti P, Globas C, Baliko L, et al. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology*. 2008;71(13):982-9 DOI: 10.1212/01.wnl.0000325057.33666.72.
91. van Gaalen J, Giunti P, van de Warrenburg BP. Movement disorders in spinocerebellar ataxias. *Movement Disorders*. 2011;26(5):792-800 DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.23584>.
92. Seshagiri DV, Pal PK, Jain S, Yadav R. Optokinetic nystagmus in patients with SCA. A bedside test for oculomotor dysfunction grading. 2018;91(13):e1255-e61 DOI: 10.1212/wnl.00000000000006250.
93. Mascalchi M. MRI CNS Atrophy Pattern and the Etiologies of Progressive Ataxias. *Tomography*. 2022;8(1):423-37.
94. Franklin GL, Meira AT, Camargo CHF, Nascimento FA, Teive HAG. Upward Gaze Palsy: a Valuable Sign to Distinguish Spinocerebellar Ataxias. *Cerebellum*. 2020;19(5):685-90 DOI: 10.1007/s12311-020-01154-2.
95. Elamin M, Bede P, Byrne S, Jordan N, Gallagher L, Wynne B, et al. Cognitive changes predict functional decline in ALS - A population-based longitudinal study. *Neurology*. 2013;80(17):1590-7 DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828f18ac.
96. Phukan J, Elamin M, Bede P, Jordan N, Gallagher L, Byrne S, et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012;83(1):102-8 DOI: 10.1136/jnnp-2011-300188.

97. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, et al. Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Science*. 2006;314(5796):130-3 DOI: doi:10.1126/science.1134108.
98. Ludolph A, Petri S, Großkreutz J. Motoneuronerkrankungen, S1-Leitlinie: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2021 [Available from: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/wp-content/uploads/2021/11/030001_LL_Motoneuronerkrankungen_2021.pdf].
99. Suk TR, Rousseaux MWC. The role of TDP-43 mislocalization in amyotrophic lateral sclerosis. *Molecular Neurodegeneration*. 2020;15(1):45 DOI: 10.1186/s13024-020-00397-1.
100. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, Cui LY, de Carvalho M, Eisen A, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol*. 2020;131(8):1975-8 DOI: 10.1016/j.clinph.2020.04.005.
101. Al-Chalabi A, Hardiman O, Kiernan MC, Chiò A, Rix-Brooks B, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *The Lancet Neurology*. 2016;15(11):1182-94 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30199-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30199-5).
102. Donaghy C, Thurtell MJ, Piore EP, Gibson JM, Leigh RJ. Eye movements in amyotrophic lateral sclerosis and its mimics: a review with illustrative cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2011;82(1):110-6 DOI: 10.1136/jnnp.2010.212407.
103. Okuda B, Yamamoto T, Yamasaki M, Maya K, Imai T. Motor neuron disease with slow eye movements and vertical gaze palsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1992;85(1):71-6 DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1992.tb03999.x>.
104. Averbuch-Heller L, Helmchen C, Horn AKE, Leigh RJ, Büttner-Ennever JA. Slow vertical saccades in motor neuron disease: Correlation of structure and function. *Annals of Neurology*. 1998;44(4):641-8 DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.410440410>.
105. Ushio M, Iwasaki S, Sugawara K, Murofushi T. Atypical motor neuron disease with supranuclear vertical gaze palsy and slow saccades. *Auris Nasus Larynx*. 2009;36(1):85-7 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anl.2008.01.002>.
106. Kobayashi M, Ikeda K, Kinoshita M, Iwasaki Y. Amyotrophic lateral sclerosis with supranuclear ophthalmoplegia and rigidity. *Neurological Research*. 1999;21(7):661-4 DOI: 10.1080/01616412.1999.11740994.
107. Marti-Fàbregas J, Roig C. Oculomotor abnormalities in motor neuron disease. *Journal of Neurology*. 1993;240(8):475-8 DOI: 10.1007/BF00874116.
108. Leveille A, Kiernan J, Goodwin JA, Antel J. Eye Movements in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Archives of Neurology*. 1982;39(11):684-6 DOI: 10.1001/archneur.1982.00510230010003.
109. Hadi M, Adrian W, Neil K, Neil D, Sean C, Amrish M. *Oxford Handbook of Neurology*. Oxford: OUP Oxford; 2018.
110. Cali I, Cohen ML, Haik S, Parchi P, Giaccone G, Collins SJ, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with Amyloid- β pathology: an international study. *Acta Neuropathol Commun*. 2018;6(1):5 DOI: 10.1186/s40478-017-0503-z.
111. Gambetti P, Kong Q, Zou W, Parchi P, Chen SG. Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. *Br Med Bull*. 2003;66:213-39 DOI: 10.1093/bmb/66.1.213.
112. Ritchie DL, Barria MA, Peden AH, Yull HM, Kirkpatrick J, Adlard P, et al. UK Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: investigating human prion transmission across genotypic barriers using human tissue-based and molecular approaches. *Acta Neuropathologica*. 2017;133(4):579-95 DOI: 10.1007/s00401-016-1638-x.
113. Kirschbaum WR. *Jakob-Creutzfeldt Disease:(Spastic Pseudosclerosis, A. Jakob; Heidenhain Syndrome; Subacute Spongiform Encephalopathy)*: American Elsevier Publishing Company; 1968.

114. Grant MP, Cohen M, Petersen RB, Halmagyi GM, McDougall A, Tusa RJ, et al. Abnormal eye movements in Creutzfeldt–Jakob disease. *Annals of Neurology*. 1993;34(2):192-7 DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.410340215>.
115. Bertoni JM, Brown P, Goldfarb LG, Rubenstein R, Gajdusek DC. Familial Creutzfeldt-Jakob Disease (Codon 200 Mutation) With Supranuclear Palsy. *JAMA*. 1992;268(17):2413-5 DOI: 10.1001/jama.1992.03490170085030.
116. Josephs KA, Tsuboi Y, Dickson DW. Creutzfeldt–Jakob disease presenting as progressive supranuclear palsy. *European Journal of Neurology*. 2004;11(5):343-6 DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00780.x>.
117. Shimamura M, Uyama E, Hirano T, Murakami T, Mita S, Kitamoto T, et al. A unique case of sporadic Creutzfeldt-Jacob disease presenting as progressive supranuclear palsy. *Intern Med*. 2003;42(2):195-8 DOI: 10.2169/internalmedicine.42.195.
118. Prasad S, Ko MW, Lee EB, Gonatas NK, Stern MB, Galetta S. Supranuclear vertical gaze abnormalities in sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007;253(1):69-72 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.11.010>.
119. Collier J. Nuclear Ophthalmoplegia, with especial Reference to Retraction of the Lids and Ptosis and to Lesions of the posterior Commissure. *Brain*. 1927;50(3-4):488-98 DOI: 10.1093/brain/50.3-4.488.
120. Mengel E, Beck M, Das A, Ebinger F, Koch S, Klünemann H, et al. Morbus Niemann-Pick Typ C. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2012;160(1):47-54.
121. Naureckiene S, Sleat DE, Lackland H, Fensom A, Vanier MT, Wattiaux R, et al. Identification of HE1 as the Second Gene of Niemann-Pick C Disease. *Science*. 2000;290(5500):2298-301 DOI: 10.1126/science.290.5500.2298.
122. Carstea ED, Morris JA, Coleman KG, Loftus SK, Zhang D, Cummings C, et al. Niemann-Pick C1 Disease Gene: Homology to Mediators of Cholesterol Homeostasis. *Science*. 1997;277(5323):228-31 DOI: 10.1126/science.277.5323.228.
123. Vanier MT. Niemann-Pick Disease Type C. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010;5(1):1-18 DOI: 10.1186/1750-1172-5-16.
124. Tabas I. Consequences of Cellular Cholesterol Accumulation: Basic Concepts and Physiological Implications. *The Journal of Clinical Investigation*. 2002;110(7):905-11 DOI: 10.1172/JCI16452.
125. Garver WS, Francis GA, Jelinek D, Shepherd G, Flynn J, Castro G, et al. The National Niemann–Pick C1 Disease Database: Report of Clinical Features and Health Problems. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2007;143(11):1204-11 DOI: 10.1002/ajmg.a.31735.
126. Imrie J, Dasgupta S, Besley G, Harris C, Heptinstall L, Knight S, et al. The Natural History of Niemann–Pick disease Type C in the UK. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2007;30(1):51-9 DOI: 10.1007/s10545-006-0384-7.
127. Patterson M. Niemann-Pick Disease Type C: a Lipid Trafficking Disorder. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 2001:3611-34.
128. Rottach KG, Von Maydell RD, Das VE, Zivotofsky AZ, Discenna AO, Gordon JL, et al. Evidence for independent feedback control of horizontal and vertical saccades from Niemann-Pick type C disease. *Vision Research*. 1997;37(24):3627-38 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(96\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(96)00066-1).
129. Solomon D, Winkelman AC, Zee DS, Gray L, BÜTTNER-ENNEVER J. Niemann-Pick type C disease in two affected sisters: ocular motor recordings and brain-stem neuropathology. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1039(1):436-45 DOI: 10.1196/annals.1325.041.
130. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *The Lancet Neurology*. 2007;6(9):765-72 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70194-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70194-1).

131. Blundell J, Frisson S, Chakrapani A, Gissen P, Hendriksz C, Vijay S, et al. Oculomotor abnormalities in children with Niemann-Pick type C. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2018;123(2):159-68 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.11.004>.
132. Vanaveski T, Singh K, Narvik J, Eskla K-L, Visnapuu T, Heinla I, et al. Promoter-Specific Expression and Genomic Structure of IgLON Family Genes in Mouse. *Frontiers in Neuroscience*. 2017;11 DOI: 10.3389/fnins.2017.00038.
133. Landa J, Gaig C, Plagumà J, Saiz A, Antonell A, Sanchez-Valle R, et al. Effects of IgLON5 Antibodies on Neuronal Cytoskeleton: A Link between Autoimmunity and Neurodegeneration. *Ann Neurol*. 2020;88(5):1023-7 DOI: 10.1002/ana.25857.
134. Ryding M, Gamre M, Nissen MS, Nilsson AC, Okarmus J, Poulsen AAE, et al. Neurodegeneration Induced by Anti-IgLON5 Antibodies Studied in Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Human Neurons. *Cells*. 2021;10(4) DOI: 10.3390/cells10040837.
135. Wenninger S. Expanding the Clinical Spectrum of IgLON5-Syndrome. *J Neuromuscul Dis*. 2017;4(4):337-9 DOI: 10.3233/jnd-170259.
136. Erro ME, Sabater L, Martínez L, Herrera M, Ostolaza A, García de Gurtubay I, et al. Anti-IGLON5 disease: A new case without neuropathologic evidence of brainstem tauopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(2) DOI: 10.1212/nxi.0000000000000651.
137. Peeters I, Wiels W, De Raedt S, Flamez A. Unusual Head Movements in Anti-IgLON5 Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7(6):708-9 DOI: 10.1002/mdc3.13016.
138. Nissen MS, Blaabjerg M. Anti-IgLON5 Disease: A Case With 11-Year Clinical Course and Review of the Literature. *Front Neurol*. 2019;10:1056 DOI: 10.3389/fneur.2019.01056.
139. Brüggemann N, Wandinger KP, Gaig C, Sprenger A, Junghanns K, Helmchen C, et al. Dystonia, lower limb stiffness, and upward gaze palsy in a patient with IgLON5 antibodies. *Movement Disorders*. 2016;31(5):762-4 DOI: 10.1002/mds.26608.
140. Macher S, Milenkovic I, Zrzavy T, Höftberger R, Seidel S, Berger-Sieczkowski E, et al. Ocular Motor Abnormalities in Anti-IgLON5 Disease. *Front Immunol*. 2021;12:753856 DOI: 10.3389/fimmu.2021.753856.
141. Guggenbuhl P, Grosbois B, Chalès G. Gaucher disease. *Joint Bone Spine*. 2008;75(2):116-24 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.06.006>.
142. Eghbali A, Hassan S, Seehra G, FitzGibbon E, Sidransky E. Ophthalmological findings in Gaucher disease. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2019;127(1):23-7 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.02.002>.
143. Winter AW, Salimi A, Ospina LH, Roos JCP. Ophthalmic manifestations of Gaucher disease: the most common lysosomal storage disorder. *British Journal of Ophthalmology*. 2019;103(3):315-26 DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-312846.
144. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multicenter Analysis of Glucocerebrosidase Mutations in Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(17):1651-61 DOI: 10.1056/NEJMoa0901281.
145. Shachar T, Bianco CL, Recchia A, Wiessner C, Raas-Rothschild A, Futerman AH. Lysosomal storage disorders and Parkinson's disease: Gaucher disease and beyond. *Movement Disorders*. 2011;26(9):1593-604 DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.23774>.
146. Giraldo P, Capablo JL, Alfonso P, Latre P, García B, Pocoví M, et al. [Neurological manifestations in patients with Gaucher disease and in their relatives]. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(5):175-9 DOI: 10.1157/13124962.
147. Halperin A, Elstein D, Zimran A. Increased incidence of Parkinson disease among relatives of patients with Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2006;36(3):426-8 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2006.02.004>.
148. Goker-Alpan O, Schiffmann R, LaMarca ME, Nussbaum RL, McInerney-Leo A, Sidransky E. Parkinsonism among Gaucher disease carriers. *Journal of Medical Genetics*. 2004;41(12):937-40 DOI: 10.1136/jmg.2004.024455.

149. Alonso-Canovas A, Katschnig P, Tucci A, Carecchio M, Wood NW, Edwards M, et al. Atypical parkinsonism with apraxia and supranuclear gaze abnormalities in type 1 Gaucher disease. Expanding the spectrum: Case report and literature review. *Movement Disorders*. 2010;25(10):1506-9 DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.23109>.
150. Mazzulli Joseph R, Xu Y-H, Sun Y, Knight Adam L, McLean Pamela J, Caldwell Guy A, et al. Gaucher Disease Glucocerebrosidase and α -Synuclein Form a Bidirectional Pathogenic Loop in Synucleinopathies. *Cell*. 2011;146(1):37-52 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.06.001>.
151. Capablo JL, Saenz de Cabezón A, Fraile J, Alfonso P, Pocovi M, Giraldo P. Neurological evaluation of patients with Gaucher disease diagnosed as type 1. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008;79(2):219-22 DOI: 10.1136/jnnp.2006.111518.
152. McNeill A, Duran R, Proukakis C, Bras J, Hughes D, Mehta A, et al. Hyposmia and cognitive impairment in Gaucher disease patients and carriers. *Movement Disorders*. 2012;27(4):526-32 DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.24945>.
153. Kraoua I, Stirnemann J, Ribeiro MJ, Rouaud T, Verin M, Annic A, et al. Parkinsonism in Gaucher's disease type 1: Ten new cases and a review of the literature. *Movement Disorders*. 2009;24(10):1524-30 DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.22593>.
154. Mattle H, Fischer U. Demenz vom Alzheimerstyp. In: Mattle H, Fischer U, editors. *Kurzlehrbuch Neurologie*. 5., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2021.
155. Bylsma FW, Rasmuson DX, Rebok GW, Keyl PM, Tune L, Brandt J. Changes in visual fixation and saccadic eye movements in Alzheimer's disease. *International Journal of Psychophysiology*. 1995;19(1):33-40 DOI: [https://doi.org/10.1016/0167-8760\(94\)00060-R](https://doi.org/10.1016/0167-8760(94)00060-R).
156. Daffner KR, Scinto LFM, Weintraub S, Guinessey JE, Mesulam MM. Diminished curiosity in patients with probable Alzheimer's disease as measured by exploratory eye movements. *Neurology*. 1992;42(2):320- DOI: 10.1212/wnl.42.2.320.
157. Fletcher WA, Sharpe JA. Saccadic eye movement dysfunction in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. 1986;20(4):464-71 DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.410200405>.
158. Boxer AL, Garbutt S, Rankin KP, Hellmuth J, Neuhaus J, Miller BL, et al. Medial Versus Lateral Frontal Lobe Contributions to Voluntary Saccade Control as Revealed by the Study of Patients with Frontal Lobe Degeneration. *The Journal of Neuroscience*. 2006;26(23):6354-63 DOI: 10.1523/jneurosci.0549-06.2006.
159. Garbutt S, Matlin A, Hellmuth J, Schenk AK, Johnson JK, Rosen H, et al. Oculomotor function in frontotemporal lobar degeneration, related disorders and Alzheimer's disease. *Brain*. 2008;131(5):1268-81 DOI: 10.1093/brain/awn047.
160. Hershey LA, Whicker L, Jr, Abel LA, Dell'Osso LF, Traccis S, Grossniklaus D. Saccadic Latency Measurements in Dementia. *Archives of Neurology*. 1983;40(9):592-3 DOI: 10.1001/archneur.1983.04050080092023.
161. Hotson JR, Steinke GW. Vertical and Horizontal Saccades in Aging and Dementia: Failure to Inhibit Anticipatory Saccades. *Neuro-Ophthalmology*. 1988;8(5):267-73 DOI: 10.3109/01658108808996053.
162. Moser A, Kömpf D, Olschinka J. Eye Movement Dysfunction in Dementia of the Alzheimer Type. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 1995;6(5):264-8 DOI: 10.1159/000106957.
163. Pirozzolo FJ, Hansch EC. Oculomotor Reaction Time in Dementia Reflects Degree of Cerebral Dysfunction. *Science*. 1981;214(4518):349-51 DOI: doi:10.1126/science.7280699.
164. Shafiq-Antonacci R, Maruff P, Masters C, Currie J. Spectrum of Saccade System Function in Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*. 2003;60(9):1272-8 DOI: 10.1001/archneur.60.9.1272.
165. Yang Q, Wang T, Su N, Liu Y, Xiao S, Kapoula Z. Long Latency and High Variability in Accuracy-Speed of Prosaccades in Alzheimer's Disease at Mild to Moderate

- Stage. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*. 2011;1(1):318-29 DOI: 10.1159/000333080.
166. Yang Q, Wang T, Su N, Xiao S, Kapoula Z. Specific saccade deficits in patients with Alzheimer's disease at mild to moderate stage and in patients with amnesic mild cognitive impairment. *AGE*. 2013;35(4):1287-98 DOI: 10.1007/s11357-012-9420-z.
167. Crawford TJ, Higham S, Mayes J, Dale M, Shaunak S, Lekwuwa G. The role of working memory and attentional disengagement on inhibitory control: effects of aging and Alzheimer's disease. *AGE*. 2013;35(5):1637-50 DOI: 10.1007/s11357-012-9466-y.
168. Crawford TJ, Higham S, Renvoize T, Patel J, Dale M, Suriya A, et al. Inhibitory control of saccadic eye movements and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*. 2005;57(9):1052-60 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.017>.
169. Heuer HW, Mirsky JB, Kong EL, Dickerson BC, Miller BL, Kramer JH, et al. Antisaccade task reflects cortical involvement in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2013;81(14):1235-43 DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a6cbfe.
170. Fletcher WA, Sharpe JA. Smooth pursuit dysfunction in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1988;38(2):272- DOI: 10.1212/wnl.38.2.272.
171. Gangemi PF, Massi S, Paganini M, Parigi A, Cellerini M, Arnetoli G, et al. [Alterations of smooth-pursuit ocular movements in Alzheimer's disease]. *Riv Neurol*. 1990;60(5):211-4.
172. Fotiou F, Fountoulakis KN, Tsolaki M, Goulas A, Palikaras A. Changes in pupil reaction to light in Alzheimer's disease patients: a preliminary report. *International Journal of Psychophysiology*. 2000;37(1):111-20 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(00\)00099-4](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(00)00099-4).
173. Fotiou DF, Stergiou V, Tsiptsios D, Lithari C, Nakou M, Karlovasitou A. Cholinergic deficiency in Alzheimer's and Parkinson's disease: Evaluation with pupillometry. *International Journal of Psychophysiology*. 2009;73(2):143-9 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2009.01.011>.
174. Prettyman R, Bitsios P, Szabadi E. Altered pupillary size and darkness and light reflexes in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1997;62(6):665-8 DOI: 10.1136/jnnp.62.6.665.
175. Mattle H, Fischer U. Frontotemporale Demenzen (FTD). In: Mattle H, Fischer U, editors. *Kurzlehrbuch Neurologie*. 5., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2021.
176. Hilger E. *Frontotemporale Demenz*. neurologisch. 2016.
177. Tan E, Kansu T. Bilateral Horizontal Gaze Palsy in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 1990;10(2).
178. Kipfer S, Crook DW. Isolated bilateral horizontal gaze palsy as first manifestation of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(6):754-5 DOI: 10.1177/1352458513518627.
179. Joseph R, Pullicino P, Goldberg CDS, Rose FC. Bilateral Pontine Gaze Palsy: Nuclear Magnetic Resonance Findings in Presumed Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*. 1985;42(1):93-4 DOI: 10.1001/archneur.1985.04060010103027.
180. Akhavan Sigari A, Etemadifar M, Salari M. Complete horizontal gaze palsy due to bilateral paramedian pontine reticular formation involvement as a presentation of multiple sclerosis: a case report. *BMC Neurology*. 2019;19(1):254 DOI: 10.1186/s12883-019-1494-0.
181. Diener HC, Redaktion P. Gliom [Internet]: Pschyrembel online; 2016 [updated 04.2016]. Available from: <https://www.pschyrembel.de/Gliom/K08V8>.
182. Rübber H. *Uroonkologie*. 5 ed. Heidelberg: Springer Berlin.
183. Dadia S, Shinde C, Desai R, Mahajan AG, Sharma S, Singh B, et al. Ocular manifestations in patients with cerebrovascular accidents in India: a cross-sectional observational study. *Int Ophthalmol*. 2019;39(12):2843-9 DOI: 10.1007/s10792-019-01131-7.

184. Rowe FJ, Wright D, Brand D, Jackson C, Harrison S, Maan T, et al. Profile of Gaze Dysfunction following Cerebrovascular Accident. *ISRN Ophthalmol.* 2013;2013:264604 DOI: 10.1155/2013/264604.
185. Moon Y, Eah KS, Lee E-J, Kang D-W, Kwon SU, Kim JS, et al. Neuro-Ophthalmologic Features and Outcomes of Thalamic Infarction: A Single-Institutional 10-Year Experience. *Journal of Neuro-Ophthalmology.* 2021;41(1):29-36 DOI: 10.1097/wno.0000000000000864.
186. Chauhan V, Negi RC, Verma B, Thakur S. Unilateral blepharospasm and blepharoptosis with bilateral vertical gaze palsy in thalamic hemorrhage. *J Assoc Physicians India.* 2009;57:768-70.
187. Kanda T, Azuma K, Sakai F. Vertical gaze palsy associated with bilateral ptosis following right putaminal hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2002;11(2):113-6 DOI: <https://doi.org/10.1053/jscd.2002.126692>.
188. Rodríguez-Gómez J, Colás J, Aragón A, Albo MI, Casado F. [Upward and downward gaze palsy with a unilateral mesencephalic hemorrhage]. *Rev Neurol.* 2000;30(4):324-6.
189. Çikrikçi Işık G, D S, Sc H, C Y. A rare presentation of subarachnoid hemorrhage: Vertical gaze palsy – A case report. *Clinical Case Reports and Reviews.* 2020;6 DOI: 10.15761/CCRR.1000487.
190. Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure: Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *Journal of the Neurological Sciences.* 1965;2(4):307-27 DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(65\)90016-X](https://doi.org/10.1016/0022-510X(65)90016-X).
191. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic Occult Hydrocephalus with Normal Cerebrospinal-Fluid Pressure. *New England Journal of Medicine.* 1965;273(3):117-26 DOI: 10.1056/nejm196507152730301.
192. Cabral D, Beach TG, Vedders L, Sue LI, Jacobson S, Myers K, et al. Frequency of Alzheimer's disease pathology at autopsy in patients with clinical normal pressure hydrocephalus. *Alzheimer's & Dementia.* 2011;7(5):509-13 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.12.008>.
193. Magdalinou NK, Ling H, Smith JDS, Schott JM, Watkins LD, Lees AJ. Normal pressure hydrocephalus or progressive supranuclear palsy? A clinicopathological case series. *Journal of Neurology.* 2013;260(4):1009-13 DOI: 10.1007/s00415-012-6745-6.
194. Lee AG, Brazis PW. Chronic progressive external ophthalmoplegia. *Current Neurology and Neuroscience Reports.* 2002;2(5):413-7 DOI: 10.1007/s11910-002-0067-5.
195. Tarnopolsky M. Chapter 6 - Chronic Progressive External Ophthalmoplegia (CPEO). In: Saneto RP, Parikh S, Cohen BH, editors. *Mitochondrial Case Studies.* Boston: Academic Press; 2016. p. 49-53.
196. Ahmad SS, Ghani SA. Kearns-Sayre syndrome: An unusual ophthalmic presentation. *Oman J Ophthalmol.* 2012;5(2):115-7 DOI: 10.4103/0974-620x.99377.
197. Yu-Wai-Man P. Chapter 18 - Chronic Progressive External Ophthalmoplegia Secondary to Nuclear-Encoded Mitochondrial Genes. In: Saneto RP, Parikh S, Cohen BH, editors. *Mitochondrial Case Studies.* Boston: Academic Press; 2016. p. 159-69.
198. DiMauro S, Schon EA, Carelli V, Hirano M. The clinical maze of mitochondrial neurology. *Nature Reviews Neurology.* 2013;9(8):429-44 DOI: 10.1038/nrneurol.2013.126.
199. Lee AG, Kini A, Hasegawa N, Bayan Al Othman M, Ponce CP, Plemel D, et al. Chronic Progressive External Ophthalmoplegia (CPEO) [Available from: [https://eyewiki.aaopt.org/Chronic_Progressive_External_Ophthalmoplegia_\(CPEO\)](https://eyewiki.aaopt.org/Chronic_Progressive_External_Ophthalmoplegia_(CPEO))].
200. Teener JW, editor Miller Fisher's syndrome. *Seminars in Neurology;* 2012: Thieme Medical Publishers.
201. Wijidicks EF, Klein CJ. Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(3):467-79 DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.12.002.

202. Liu J-X, Willison HJ, Pedrosa-Domellöf F. Immunolocalization of GQ1b and related gangliosides in human extraocular neuromuscular junctions and muscle spindles. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2009;50(7):3226-32 DOI: 10.1167/iovs.08-3333.
203. Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Ganglioside composition of the human cranial nerves, with special reference to pathophysiology of Miller Fisher syndrome. *Brain Research*. 1997;745(1):32-6 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(96\)01123-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(96)01123-7).
204. Overell JR, Hsieh ST, Odaka M, Yuki N, Willison HJ. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(1):Cd004761 DOI: 10.1002/14651858.CD004761.pub2.
205. Snyder LA, Rismondo V, Miller NR. The Fisher variant of Guillain-Barré syndrome (Fisher syndrome). *J Neuroophthalmol*. 2009;29(4):312-24 DOI: 10.1097/WNO.0b013e3181c2514b.
206. Berlit P, Rakicky J. The Miller Fisher syndrome. Review of the literature. *J Clin Neuroophthalmol*. 1992;12(1):57-63.
207. Schramm P, Hähnel S. Das Tolosa-Hunt-Syndrom - eine neuroradiologische Ausschlussdiagnose? *Rofo*. 2001;173(10):962-4 DOI: 10.1055/s-2001-17580.
208. Quack L, Rostásy K, Bertolini A, Boeddinghaus C, Brehmer B, Wegener-Panzer A. Atypische Präsentation eines Tolosa-Hunt-Syndroms im Jugendalter mit schmerzloser Ophthalmoplegie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2021 DOI: 10.1007/s00112-021-01136-6.
209. International-Headache-Society. IHS Classification ICHD-3: International Headache Society; 2021 [Available from: <https://ichd-3.org>].
210. Ling H. Clinical Approach to Progressive Supranuclear Palsy. *J Mov Disord*. 2016;9(1):3-13 DOI: 10.14802/jmd.15060.
211. Arena JE, Weigand SD, Whitwell JL, Hassan A, Eggers SD, Höglinger GU, et al. Progressive supranuclear palsy: progression and survival. *Journal of Neurology*. 2016;263(2):380-9 DOI: 10.1007/s00415-015-7990-2.
212. Zhang J, Zhang B, Ren Q, Zhong Q, Li Y, Liu G, et al. Eye movement especially vertical oculomotor impairment as an aid to assess Parkinson's disease. *Neurological Sciences*. 2021;42(6):2337-45 DOI: 10.1007/s10072-020-04796-6.