



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Aus dem Institut für Systemische Motorikforschung
der Universität zu Lübeck

Leitung: Prof. Dr. med. Bäumer, Prof. Dr. med. Münchau

**Blinzelreflex-Konditionierung und
Blinzelreflex-Erholungsrate bei
PatientInnen mit zervikaler Dystonie**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von

Amrei Charlotte Kienzle

aus Stuttgart

Lübeck 2025

1. Berichterstatter*in: Prof. Dr. med. Tobias Bäumer
Ko-Betreuer*in: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz
2. Berichterstatter*in: PD Dr. med. Ingo Menrath
Tag der mündlichen Prüfung: 08.04.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 09.04.2025

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1. Einleitung und Fragestellung.....	1
1.1. Grundlagen der Dystonie.....	1
1.1.1. Definition und Klassifikation.....	1
1.1.2. Zervikale Dystonie.....	3
1.1.3. Ätiologie.....	4
1.1.4. Pathogenese.....	4
1.1.4.1. Genetik.....	5
1.1.4.2. Anatomie.....	5
1.1.4.3. Systemphysiologie.....	6
1.1.5. Diagnostik.....	9
1.1.6. Therapie.....	9
1.2. Endophänotyp.....	10
1.3. Klassische Blinzelreflex-Konditionierung.....	11
1.4. Blinzelreflex-Erholungsrate.....	13
1.5. Fragestellung.....	15
2. Material und Methoden.....	16
2.1. Studiendesign.....	16
2.1.1. Ethik-Votum.....	16
2.1.2. Rekrutierung der Versuchsteilnehmer.....	16
2.1.2.1. Patientenkohorte.....	16
2.1.2.2. Probandenkohorte.....	16
2.1.3. Ein-/Ausschlusskriterien.....	17
2.2. Methodik der Untersuchung.....	17
2.2.1. Untersuchungsfragebogen.....	18
2.2.2. Neurologische Untersuchung.....	19
2.2.3. TWSTRS und TRS.....	20
2.3. Setting der Untersuchung.....	21
2.4. Blinzelreflex-Erholungsrate.....	22
2.4.1. Durchführung.....	22
2.4.2. Datenanalyse.....	23
2.5. Klassische Blinzelreflex-Konditionierung.....	23
2.5.1. Durchführung.....	23
2.5.2. Datenanalyse.....	25
2.6. Statistische Auswertung.....	26

2.6.1.	Klassische Blinzelreflex-Konditionierung	26
2.6.2.	Blinzelreflex-Erholungsrate	27
3.	Ergebnisse	28
3.1.	Studienkohorte.....	28
3.2.	Klassische Blinzelreflex-Konditionierung	31
3.2.1.	Konditionierungsphase.....	31
3.2.2.	Extinktionsphase	32
3.2.3.	Weitere Auswertungen.....	33
3.3.	Blinzelreflex-Erholungsrate.....	35
3.3.1.	Inhibition der konditionierten R2-Antwort	35
3.3.2.	Gruppenvergleich	37
3.3.3.	Interstimulusintervall	38
3.3.4.	Spontanblinzelrate	40
3.3.5.	Alter.....	40
4.	Diskussion	42
4.1.	Klassische Blinzelreflex-Konditionierung	42
4.1.1.	Stimulationsart	43
4.1.2.	Kohorte.....	43
4.1.3.	Zerebelläre Pathologie durch Begleiterkrankungen.....	44
4.1.4.	Spontanblinzelrate	45
4.1.5.	Alter.....	45
4.1.6.	Zusammenfassung.....	46
4.2.	Blinzelreflex-Erholungsrate.....	47
4.3.	Limitierung der Untersuchungsmethoden	50
5.	Zusammenfassung	52
6.	Literaturverzeichnis	53
7.	Abbildungsverzeichnis.....	68
8.	Tabellenverzeichnis	69
9.	Anhänge	70
9.1.	Ethikvotum	70
9.2.	Ergänzende Statistik	71
9.2.1.	Post Hoc Vergleich Blinzelreflex-Konditionierung (Faktor Block)	71
9.2.2.	Post Hoc Vergleich Blinzelreflex-Erholungsrate (ISI)	73
9.3.	Untersuchungsmaterial Patientengruppe	74

9.3.1.	Fragebogen	74
9.3.2.	Neurologische Untersuchung	75
9.3.3.	TWSTRS-Untersuchungsbogen	78
9.3.4.	TRS-Untersuchungsbogen	81
9.3.5.	Aufklärungsbogen	84
9.4.	Untersuchungsmaterial Probandengruppe	91
9.4.1.	Fragebogen	91
9.4.2.	Neurologische Untersuchung	92
9.4.3.	Aufklärungsbogen	95
Danksagung.....		IX
Lebenslauf		X
Veröffentlichung & Vorträge.....		XI
Eidesstattliche Versicherung.....		XIII

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANOVA	Analysis of Variance
AUC	Area Under the Curve
BFMDRS	Burke-Fahn-Marsden-Dystonia-Rating-Scale
BoNT	Botulinum Neurotoxin
BRRC	Blink Reflex Recovery Curve
BSP	Blepharospasmus
bzgl.	bezüglich
ca.	circa
CBBM	Center of Brain, Behavior and Metabolism
CD	Cervical Dystonia (hier: Gruppe der Dystonie PatientenInnen)
cMRT	Craniale Magnet-Resonanz-Tomographie
CT	Computertomographie
d.F.	der Fälle
d.h.	das heißt
dB	Dezibel
DBS	Deep Brain Stimulation (Tiefe Hirnstimulation)
DW-MRI	Diffusion-weighted magnetic resonance imaging
EBCC	Eyeblink Classical Conditioning
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanz - Tomographie
FNV	Finger-Nase-Versuch

gem.	gemäß
GPE	Globus pallidus Pars externa
GPI	Globus pallidus Pars interna
HC	Healthy Control (hier: Gruppe der gesunden Kontroll- ProbandenInnen)
Hz	Hertz
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - German Modification
ISI	Interstimulus-Intervall
KA	Konditionierte Antwort
KHV	Knie-Hacke-Versuch
kHz	Kilohertz
kPa	Kilopascal
li	links
MA	Motor-Adaptation
Max.	Maximum
MD	Myoklonus Dystonie
Min.	Minimum
MRT / MRI	Magnetresonanztomographie /-imaging
ms	Millisekunde/-n
MSL	Motor-Sequenz-Lernen
mV	Millivolt
MW	Mittelwert
o.g.	oben genannt
o.p.B / m.p.B.	ohne / mit pathologischem Befund

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
re	rechts
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
sog.	sogenannt/-e
Tab.	Tabelle
TDT	Temporal Discrimination Threshold
TRS	Tremor Rating Scale
TWSTRS	Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale
u. a.	unter anderem
u. g.	unten genannt/-e
UA	Unkonditionierte Antwort
V.a.	Verdacht auf
vgl.	vergleiche
VOR	Vestibulookulärer Reflex
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung und Fragestellung

Seit der Erstbeschreibung eines Patienten mit „*Dystonia musculorum deformans*“ im 19. Jahrhundert durch den Neurologen Hermann Oppenheim wurden im Verständnis der Pathophysiologie dieser Erkrankung große Fortschritte gemacht (1,2). Nachdem die Dystonie zunächst als hysterische, also psychiatrische Erkrankung betrachtet wurde, wurde sie erst im 20. Jahrhundert als neurologische Erkrankung anerkannt (2). Inzwischen wird als Ursache der Dystonien von einer Störung im sensomotorischen Netzwerk ausgegangen, wobei dem Kleinhirn in diesem Netzwerk eine wichtige Rolle zugesprochen wird (3–5).

Die vorliegende Dissertationsarbeit hat die vergleichende Untersuchung der Kleinhirn- und Hirnstammfunktion bei PatientInnen¹ mit zervikaler Dystonie und einer Kohorte gesunder Kontrollpersonen zum Gegenstand. Die Testung dieser Funktionen erfolgte dabei mittels zweier etablierter elektrophysiologischer Untersuchungsmethoden: der klassischen Blinzelreflex-Konditionierung und der Blinzelreflex-Erholungsrate.

1.1. Grundlagen der Dystonie

1.1.1. Definition und Klassifikation

Dystonien zählen zu den hyperkinetischen Bewegungsstörungen, deren Merkmal unwillkürliche, intermittierende oder prolongierte Kontraktionen von Muskeln oder Muskelgruppen sind, die zu abnormen Haltungen und/oder Bewegungen führen (1). Nach Morbus Parkinson, dem Restless-Legs-Syndrom und dem essentiellen Tremor sind Dystonien die Bewegungsstörung mit der viertgrößten Prävalenz (6,7). Es wird davon ausgegangen, dass das Vorkommen isolierter Dystonien in der Allgemeinbevölkerung weltweit bei 15-35 pro 100.000 Einwohnern liegt (8,9). Erhebungen in einer Südtiroler Kohorte der Altersgruppe >50 Jahre ergaben Fallzahlen von bis zu 732 errechneten Fällen nicht erworbener Dystonie pro 100.000 Einwohnern (10). Man unterscheidet isolierte Dystonien, bei denen die Dystonie das einzige Symptom darstellt, von kombinierten und komplexen Dystonien (11). Isolierte Dystonien können von einem Tremor begleitet werden oder sich zunächst ausschließlich durch einen Tremor äußern, während kombinierte Dystonien durch das Auftreten der

¹ In der vorliegenden Dissertationsschrift wird das Binnen-I zur Darstellung der geschlechtergerechten Sprache verwendet. Die an den Untersuchungen teilnehmenden Personen konnten dem weiblichen oder dem männlichen Geschlecht zugeordnet werden. Angesichts dieser Tatsache erscheint das Binnen-I als die passendste Form, um eine inklusive Sprachpraxis zu fördern, die die Vielfalt der Geschlechteridentitäten angemessen berücksichtigt. Die Verwendung des Binnen-Is soll nicht die Existenz oder Gültigkeit anderer Geschlechteridentitäten negieren, sondern vielmehr auf den spezifischen Kontext und die im Rahmen dieser Dissertation erhobenen Daten abzielen.

Dystonie gemeinsam mit weiteren Bewegungsstörungen, wie Chorea, Myoklonie oder dem Parkinson-Syndrom, definiert sind (1,12,13). Ist die Dystonie inkonstant oder nur eine von mehreren Manifestationen einer Erkrankung, spricht man von einer komplexen Dystonie (14). Auslöser oder Verstärker dystoner Bewegungen können willkürliche Bewegungen sein. Es kommt zu einem motorischen „*Overflow*“, der Mitaktivierung benachbarter Muskelgruppen, kontralateraler Muskelgruppen oder zu einer Spiegelung der Bewegung auf der kontralateralen Körperseite („*Mirror Dystonia*“) (15).

Als weiteres diagnosestützendes Symptom zeigte sich, dass 60-70% der Dystonie-Erkrankten sog. „*alleviating manoeuvres*“ bzw. „*sensory tricks*“ anwenden (16–18). Dabei berühren die Betroffenen sanft und ohne gewaltsamen Zug oder Druck das von der Dystonie betroffene Körperteil. Kurzfristig kann so die dystone Verzerrung gelindert werden (16).

2013 wurde im Konsensus der Movement Disorder Society die Klassifikation der Dystonie neu aufgestellt (1). Die bis dahin gängige Unterscheidung in *primäre* und *sekundäre Dystonien* durch *Fahn et al.* Von 1976 wurde abgelöst (19). Die jüngste Klassifikation teilt Dystonien anhand von zwei Achsen ein (14). Auf der ersten Achse werden klinisch-phänomenologische Charakteristika aufgeführt. Neben dem Alter bei Krankheitsbeginn, dem zeitlichen Verlauf und der Topik werden assoziierte Symptome, wie z.B. weitere Bewegungsstörungen, erfasst (siehe Abb. 1) (1,14,20).

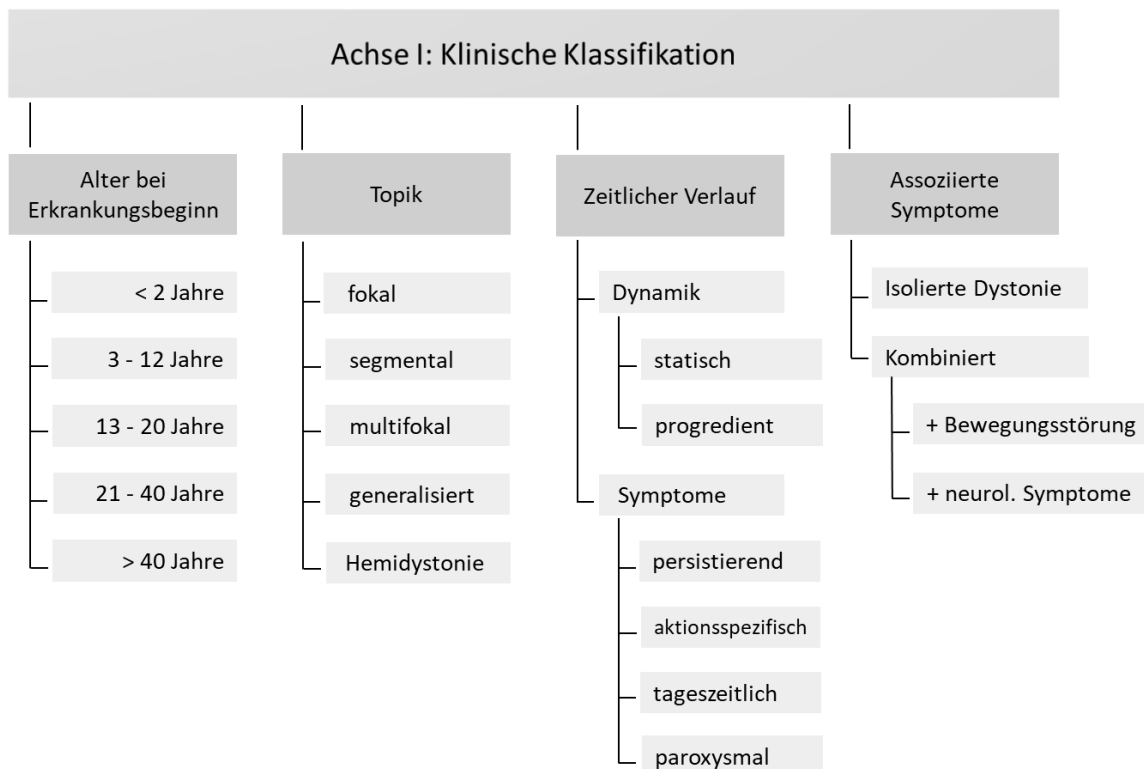


Abbildung 1: Achse I der Dystonie-Klassifikation.

Quelle: eigene Darstellung. Modifiziert nach Albanese et al 2018 und AWMF Leitlinie Dystonie (14,20).

Auf der zweiten Achse wird u.a. anhand von Anamnese, Bildgebung oder genetischer (Panel-)Testung die ätiologische Komponente gruppiert (siehe Abb. 2) (1,14,20,21).

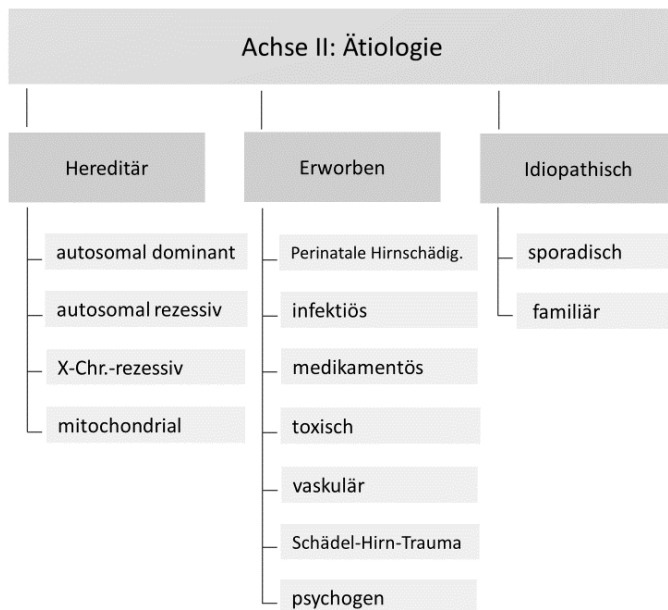


Abbildung 2: Achse 2 der Dystonie-Klassifikation.

Quelle: eigene Darstellung. Modifiziert nach Albanese et al 2018 und AWMF Leitlinie Dystonie (14,20).

1.1.2. Zervikale Dystonie

Unter dem Begriff „*Torticollis spasticus*“ findet man die zervikale Dystonie (CD) als Unterform der Dystonien in der *ICD-10-German Modification 2022* (22). Sie gilt als häufigste Form der fokalen Dystonie; ihre Prävalenz liegt bei 5-6 Fällen pro 100.000 Einwohnern (17). Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Betroffenen liegt bei etwa 1,4-1,9:1; das durchschnittliche Alter bei Krankheitsbeginn wird mit etwa 45 Jahren angegeben (4,17,18,23).

Das klinische Erscheinungsbild der zervikalen Dystonie stellt sich als Hals-Kopf-Drehung (Rotation), -Neigung, -Shift (laterale/anteriore/posteriore Verschiebung) oder eine Kombination dieser Möglichkeiten dar. Zusätzlich kann ein Tremor vorliegen (24,25). In der Nomenklatur kann zwischen der Richtung (ante-, latero-, retro-) und dem betroffenen Körperteil (-caput = Kopf, collis= Hals) unterschieden werden. Am häufigsten tritt dabei die seitliche Neigung mit einer Drehung des Kopfes auf (23,24). Neben den funktionellen Einschränkungen durch die dystone Kopfhaltung berichten 75% der CD-Betroffenen von ausstrahlenden Schmerzen der betroffenen Muskulatur (23,26). Häufige Komorbiditäten sind Fatigue, Depressionen, Angststörungen und Schlafstörungen (27–29).

1.1.3. Ätiologie

Das wissenschaftliche Erklärungsmodell für die Entstehung der Dystonie hat sich im Laufe der Zeit stark verändert (30). Stanley Fahn und David Marsden erreichten 1979 eine Klassifizierung der Dystonie als neurologische Erkrankung, indem sie nachwiesen, dass Läsionen in verschiedenen Bereichen des Gehirns zu erworbenen Dystonien führen können; darüber hinaus beschrieben sie die Erbllichkeit von Dystonien (19,31,32).

Eine familiäre Häufung dystoner Erkrankungen wird bei 20-30% aller PatientInnen beobachtet (33,34). Es wird angenommen, dass die Ursache der Erkrankung ein komplexes Zusammenspiel von genetischen und metabolischen Faktoren und den darauf einwirkenden Umwelteinflüssen ist (1,12,20).

1.1.4. Pathogenese

Um die Pathophysiologie der Dystonien zu verstehen und daraus Ansätze für die Diagnostik und Therapie der Erkrankung ableiten zu können, wurde auf allen Ebene der Krankheitsentstehung geforscht (siehe Abb. 3) (4).

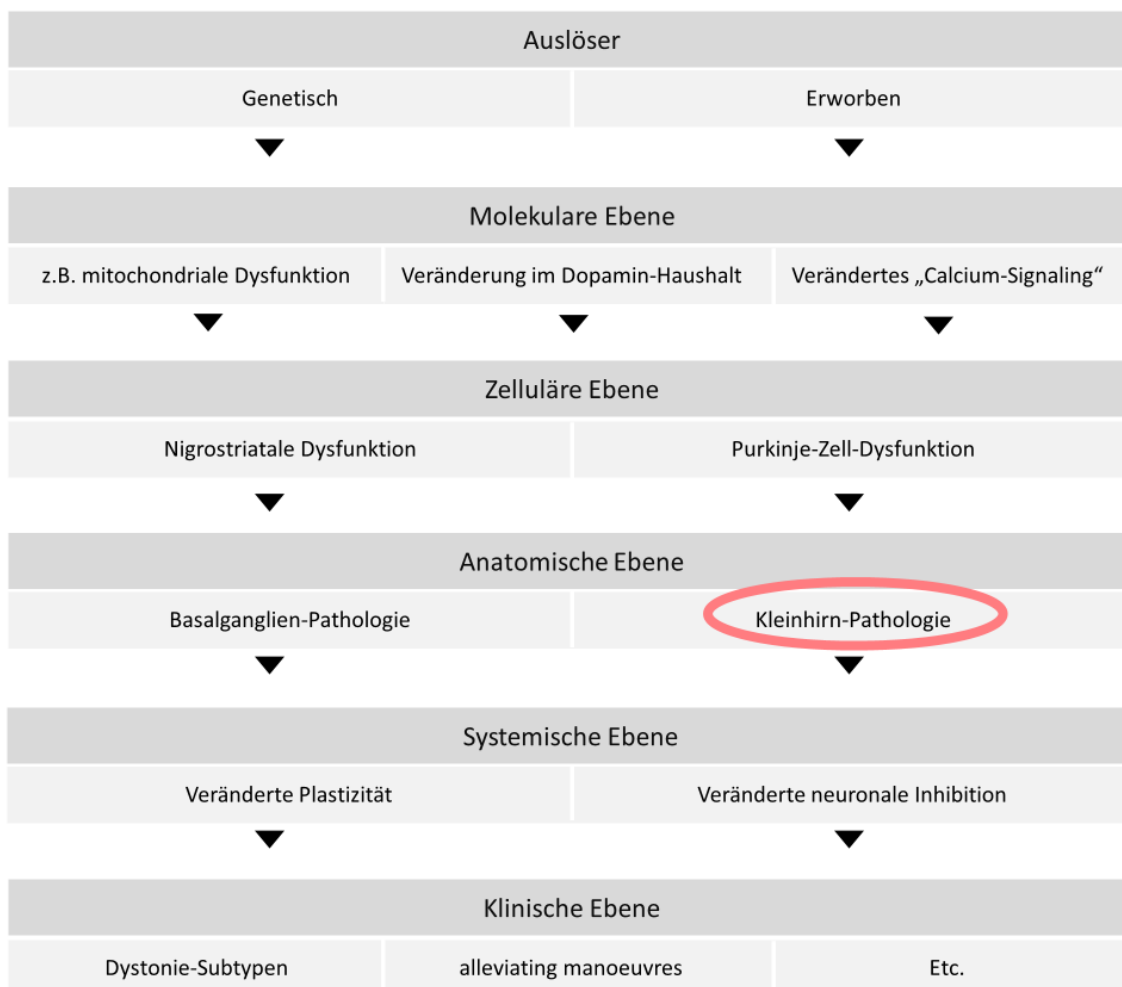


Abbildung 3: Pathophysiologische Ebenen und Forschungsbereiche der Dystonie-Erkrankung
Quelle: eigene Darstellung. Modifiziert nach Thompson et al. 2011 und Prudente et al. 2014 (3,43).

Da der Forschungsschwerpunkt dieser Arbeit auf der Kleinhirn-Pathologie liegt, soll nachfolgend auf deren genetische und anatomische Grundlagen, sowie die systemphysiologischen Auswirkungen eingegangen werden.

1.1.4.1. Genetik

Die genetisch bedingten Dystonien werden nach einer einheitlichen Nomenklatur-Regelung gekennzeichnet. Das kausale Gen erhält das Präfix „*DYT*-“. Bei komplexen/kombinierten Dystonien wird das Präfix kombiniert: z.B. *DYT/PARK*- bei der Kombination mit dem Parkinson Syndrom (35,36).

Es sind inzwischen rund 200 Dystonie-assoziierte Gene identifiziert, wobei diese vorwiegend zu komplexen Krankheitsbildern führen, bei denen die Dystonie nur eines von vielen Symptomen ist (37). Genetische Ursachen isolierter Dystonien sind selten (~2% der Fälle) und können durch Mutationen in den Genen *DYT-TOR1A*, *DYT-THAP1*, *DYT-GNAL*, *DYT-ANO3*, *DYT-PRKRA*, *DYT-KMT2B* und *DYT-HPCA* ausgelöst werden (35,37,38). Sie werden größtenteils autosomal-dominant mit reduzierter Penetranz vererbt und führen zu unterschiedlichen Ausprägungen des Krankheitsbildes der Dystonie (13,36,37,39–41). Mutationen in den Genen *DYT-THAP1*, *DYT-GNAL* und *DYT-ANO3* können zu einem Dystonie-Phänotyp führen, der klinisch nicht von einer sporadischen zervikalen Dystonie unterschieden werden kann (37).

1.1.4.2. Anatomie

Bei den angeborenen, familiären und idiopathischen Dystonien kann bisher weder makroskopisch noch in der funktionellen Bildgebung (CT, PET-CT, BDM, fMRT, DW-MRT) ein einheitliches und eindeutig pathologisches Korrelat ausgemacht werden (1,30,42). Es wird angenommen, dass Dystonien Netzwerk-Erkrankungen sind, die neben den Basalganglien auch Kleinhirn, Thalamus und Kortex betreffen (43–46).

Die Auswertung von Obduktionsbefunden von PatientInnen mit erworbener Dystonie führte zunächst zu der Hypothese, dass Veränderungen in den Basalganglien die Symptome verursachen (42,47,48). Bestätigt wurde diese Annahme einerseits durch Bildgebungs- und Tiermodellstudien, andererseits durch die Wirksamkeit der Pallidotomie und der Implantation tiefer Hirnschrittmacher (Deep Brain Stimulation, DBS) in den Nucleus subthalamicus und Globus pallidus internus; beide Strukturen sind funktionell den Basalganglien zugehörig (49–51). Allerdings war nicht bei allen PatientInnen eine Veränderung der Basalganglien oder ihrer funktionellen Verbindungen nachweisbar, weswegen

nach weiteren beteiligten Gehirnregionen gesucht wurde. Oftmals waren neuronale Veränderungen auch ursprünglich als kompensatorisch verstanden worden und rückten erst sekundär in den Fokus der Forschung (30).

Die Evidenz, dass auch Läsionen des Kleinhirns zu Dystonie führen können, basiert ebenfalls auf Untersuchungen von PatientInnen mit erworbener Dystonie und auf Tiermodellstudien (30,43). Infarkte oder Tumoren im Gebiet des Kleinhirns und seiner Projektionsbahnen führen zu Symptomen erworbener zervikaler Dystonie (3,30,32,42,52). Untersuchungen von *Diffusion-Tensor-Imaging*-Befunden von Dystonie-Gen-Trägern mit und ohne Krankheitsmanifestation zeigten eine reduzierte Integrität der Kommunikationsbahn zwischen Kleinhirn, Thalamus und Kortex in beiden Gruppen (53). Es wird angenommen, dass ein reduzierter inhibitorischer Einfluss des Kleinhirns zu dem erhöhten motorischen Aktivierungsgrad bei Dystonie-Erkrankten führt (3,53).

Im Maus-Modell konnte bei gesunden Mäusen eine Dystonie sowohl durch medikamentöse Läsion des Striatums als auch durch Aktivierung von Glutamat-Rezeptoren im Kleinhirn ausgelöst werden (54–56). In einer weiteren Studie wurde Ouabain in das Kleinhirn von gesunden Mäusen injiziert (57,58). Ouabain hemmt eine Na(+)/K(+)-ATPase und führt so zu veränderten Signalabgaben der inhibitorischen Purkinje-Zellen des Kleinhirns (59). Die Mäuse zeigten nach der Injektion Dystonie- und Parkinson-Symptome (57,58). Läsionen von Kleinhirnneuronen oder Störungen der Basalganglien, aber auch Defizite in den komplexen anatomischen Verbindungen können demnach zu Dystonie führen (3,55,57). Es handelt sich bei Dystonien also nicht wie ursprünglich angenommen um eine reine Erkrankung der Basalganglien, sondern auch Thalamus, Kortex und das Kleinhirn scheinen eine Rolle in der Pathogenese zu spielen (43–46).

Auf dieser Grundlage entstand die Hypothese der *Netzwerkerkrankung*, bei der der klinische Phänotyp ein Ausdruck veränderter neuronaler Interaktion zwischen mehreren Gehirnbereichen ist (43,60). Möglicherweise führen erst, im Sinne eines „two-hit“- Prozesses, Läsionen oder Veränderungen von zwei Knotenpunkten des Netzwerks zu manifester Dystonie (43,49,61,62).

1.1.4.3. Systemphysiologie

Auf systemphysiologischer Ebene wird an Hypothesen zu Verlust von Inhibition, überbordender neuronaler Plastizität und maladaptiver sensomotorischer Integration von Informationen gearbeitet (3,4,63–66). Im Folgenden sollen diese Hypothesen kurz beschrieben werden.

Eine physiologische Bewegung bedarf neben der Aktivierung der Zielmuskulatur auch der aktiven Inhibition von Bewegungen der antagonistischen und benachbarten Muskulatur. Letzteres gewährleisten die Basalganglien durch Inhibition des Thalamus und Kortex durch den „indirekten Weg“ von Striatum über GPE und Ncl. Subthalamicus zu GPI (siehe Abb. 4) (46,67,68).

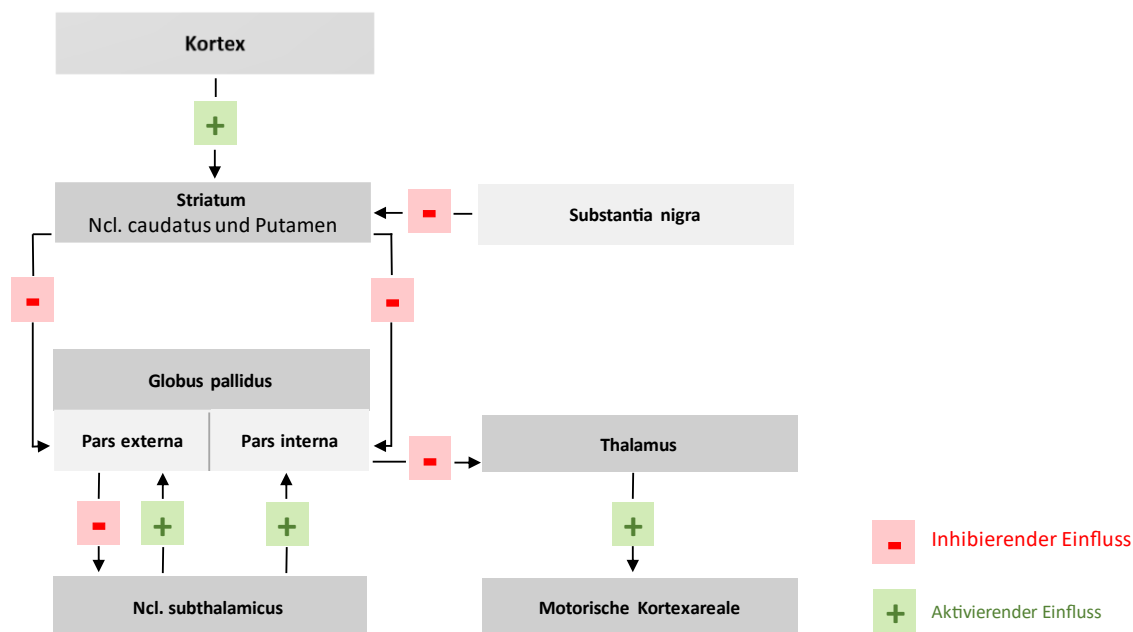


Abbildung 4: Darstellung der Basalganglienschleife

Der direkte Weg wirkt fördernd auf motorische Impulse. Dabei aktiviert der Kortex das Striatum, sodass dieses inhibierend auf die Pars interna des Globus pallidus einwirkt. Die Pars interna kann so keine hemmende Wirkung auf den Thalamus ausüben. Der Thalamus wirkt erregend auf motorische Kortex-Areale. Der indirekte Weg wirkt über Inhibition des Globus pallidus externus disinhibierend auf den Ncl. subthalamicus, sodass dieser die hemmende Wirkung des Globus pallidus internus auf den Thalamus verstärkt. Motorische Impulse und Bewegungsentwürfe werden so gehemmt.

Quelle: eigene Abbildung. Modifiziert nach Trepel, Neuroanatomie 2021 (51).

Es wird vermutet, dass bei Dystonie aufgrund einer veränderten Dopamin-D2-Rezeptor-Ausstattung der indirekte Weg weniger aktiv ist, der direkte Weg hingegen überaktiv ist (69). Deswegen kommt es zu einem Exzess erregender Signale, einem Verlust von reziproker Hemmung und zu einem Mangel von „lateraler Inhibition“ (64,70,71). Der Aktivitätsgrad der Muskulatur reguliert sich also nicht durch Feedback selbstständig; die angrenzende Muskulatur wird unspezifisch mit erregt (15,72). Diese unphysiologisch starke Aktivität von gleichermaßen angesteuerter, benachbarter und auch antagonistischer Muskulatur kann elektromyographisch nachgewiesen werden (73,74).

Auch die Wirksamkeit der „sensory Tricks“ (siehe Kapitel 1.1.1) spricht für diesen Pathomechanismus: Ergebnisse aus PET-Studien zeigen, dass der zusätzliche sensible Stimulus

die Aktivierung supramotorischer Areale und des primären sensomotorischen Kortex mindert (75). Die bestehende funktionelle Hyperkonnektivität des sensomotorischen Netzwerkes wird dadurch reduziert (75). Der starke motorische Output kann so kurzzeitig herunterreguliert und die dystone Symptomatik gelindert werden (20,63,75–77).

Dass die neuronale Plastizität ein Erklärungsmodell für die Pathophysiologie der Dystonie bieten kann, zeigen Studien an Primaten. Im Rahmen dessen konnte gezeigt werden, dass das Erlernen komplexer Bewegungsabläufe und exzessive Repetition zu fokaler Dystonie führen können (78). Es wird vermutet, dass das übermäßige Wiederholen einer Bewegung zu einer Vergrößerung und konsekutiven Überlappung von sensomotorischen Feldern führt (79,80). Daraus resultiert ein Spezifitätsverlust in der kortikalen Repräsentation, was sich in einer weniger Ansteuerbarkeit von Muskeln manifestiert (siehe Abb. 5) (81–85).

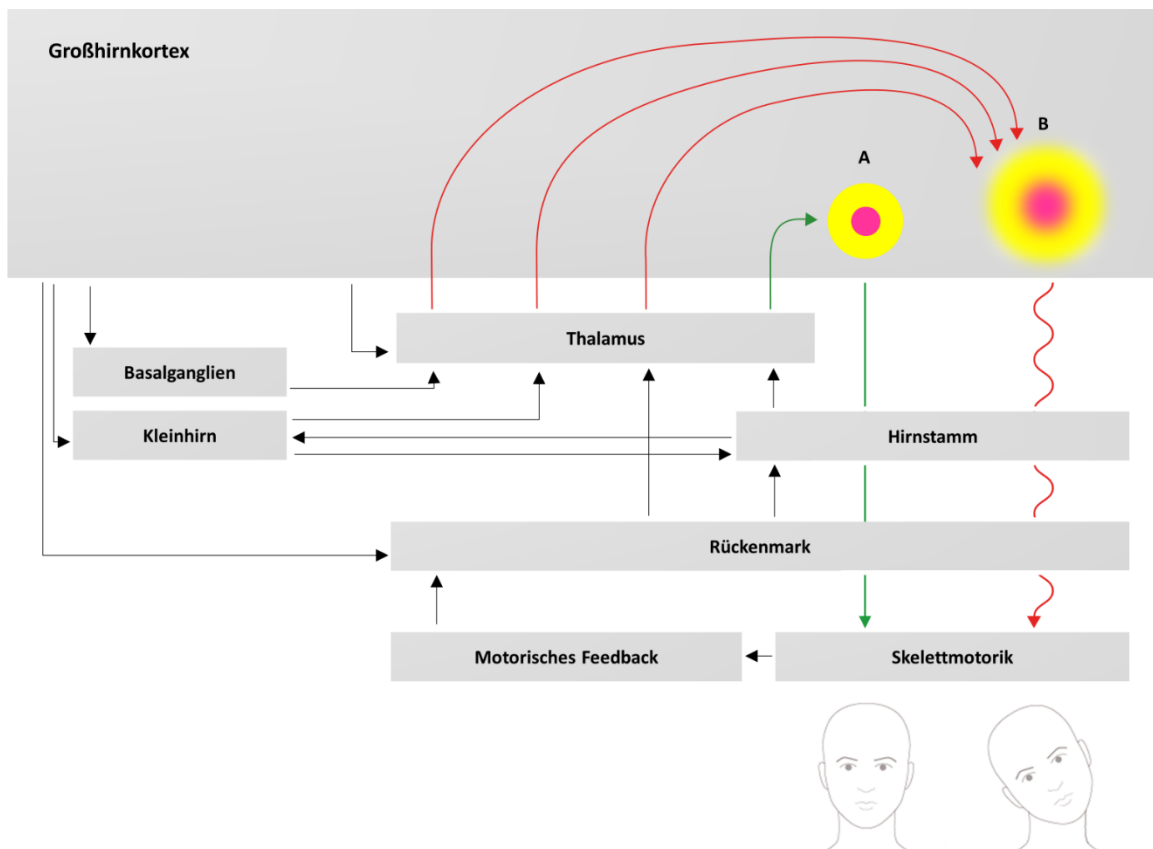


Abbildung 5: Modell der veränderten sensomotorischen Reizverarbeitung bei fokaler Dystonie.
 Bei gesunden Personen ist ein rezeptives Feld des primären sensomotorischen Kortex (A) klar umgrenzt. Über den primärmotorischen Kortex, Hirnstamm und Rückenmark wird eine physiologische Ansteuerung an die Skelettmuskulatur weitergegeben (Kopf links).
 Das Modell für eine veränderte Reizverarbeitung bei fokaler Dystonie zeigt einen womöglich gesteigerten sensorischen Input aus dem Thalamus (rote Pfeile). Das rezeptive Feld ist diffus vergrößert und undifferenziert (B).
 Die Folge ist eine veränderte motorische Reaktion; hier eine schematische Zeichnung einer dystonen Hals-Position wie bei der Zervikalen Dystonie (Kopf rechts).
 Quelle: Eigene Abbildung nach Prometheus- Lernasatlas der Anatomie und "The role of sensory information in the pathophysiology of focal dystonias" in Conte, Defazio, Hallet et al. (79,134).

Auch die Krankheitsbilder *Musikerdystonie* und *Schreibkrampf* tragen zu der Hypothese bei, dass eine erhöhte Plastizität und eine veränderte Somatotopie aus exzessiver motorischer Aktivität resultieren und Dystonie auslösen können (49,86–88).

1.1.5. Diagnostik

Von dem Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome bis zur definitiven Diagnose „*Zervikale Dystonie*“ vergehen zwischen dreieinhalb und sieben Jahre (89,90). Und das, obwohl 75% der Betroffenen einen hohen Leidensdruck im Alltag empfinden und sich aus Verlegenheit über die sichtbaren Symptome aus ihrem sozialen Umfeld zurückziehen (90). Die Diagnose „*Dystonie*“ wird klinisch gestellt. Neben der gründlichen Anamnese spielt das geschulte Auge des Untersuchers zur Erkennung der dystonen Haltung- und Bewegungsmuster die wichtigste Rolle (14,20,91).

Zum Ausschluss struktureller Ursachen wird die MRT-Bildgebung angewandt. Besondere Untersuchungsmethoden und weiterführende Diagnostik wie EEG, Liquor-Punktion, Muskelbiopsien, Urindiagnostik und die Testung auf Dopamin-Mangel werden nur bei komplexen Dystonien eingesetzt (20,41,92–94). Über eine genaue Familienanamnese ergibt sich, abhängig von klinischer Manifestation, Alter bei Symptombeginn und möglichen Begleiterkrankungen, die Empfehlung zur genetischen Testung (95).

1.1.6. Therapie

Dystonien werden rein symptomatisch behandelt (14,96). Die aktuelle S1-Leitlinie der „*Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie*“ empfiehlt bei *zervikaler Dystonie* als Mittel der ersten Wahl die Hemmung der peripheren Nervensignal-Übertragung mittels lokaler *Botulinum-Neurotoxin*-Injektionen (BoNT) (14,91,97). Durch BoNT wird die Freisetzung des Neurotransmitters *Acetylcholin* verhindert, was eine schlaffe Lähmung des nachgeschalteten Muskels zur Folge hat (98). Die Wirkung tritt nach wenigen Tagen ein und hält je nach Dosierung ca. drei Monate an (99,100).

Für segmentale und generalisierte Dystonien stehen wenige systemische Pharmazeutika mit meist niedriger Evidenz zur Verfügung (Anticholinergika, Baclofen, Tetrabenazin, Benzodiazepine oder Betablocker bei dystonem Tremor) (101,102).

Je nach Dystonie-Subtyp und genetischer Ursache sind operative Maßnahmen eine mögliche Therapieoption (20,103,104). Die tiefe Hirnstimulation des Globus Pallidus internus (Gpi-DBS) zeigt bei isolierten vererbten, idiopathischen und zervikalen Dystonien gute Ergebnisse (95,105).

1.2. Endophänotyp

Die große Heterogenität der Dystonien und der Umstand, dass nicht jede Genmutation mit voller Penetranz vererbt wird, erklärt die Suche nach zuverlässigen Erkennungsmerkmalen für genetische Dystonien. Diese Merkmale sollten nicht nur bei Betroffenen sondern auch bei nicht erkrankten Gen-Trägern nachweisbar sein (106–109). Ursprünglich in der Psychiatrie-Lehre etabliert, fand der Begriff des *Endophänotypen* als ein solches Merkmal Einzug in die Dystonie-Forschung (106,110,111).

Als Endophänotyp wird ein krankheitsassoziiertes und therapieunabhängiger biologischer Marker bezeichnet (106). Er muss mit dem Vorhandensein eines Genotyps assoziiert sein, unabhängig davon ob der Krankheitszustand ausgebrochen ist oder nicht (106). Ein Gen bestimmt also beides: den Endophänotypen und den Phänotypen – die manifeste Erkrankung (siehe Abb. 6) (107). Ein hoch sensibler Endophänotyp kann im Umkehrschluss zuverlässig Hinweis darauf geben, in welchen Fällen eine genetische Diagnostik erfolgversprechend ist (106).

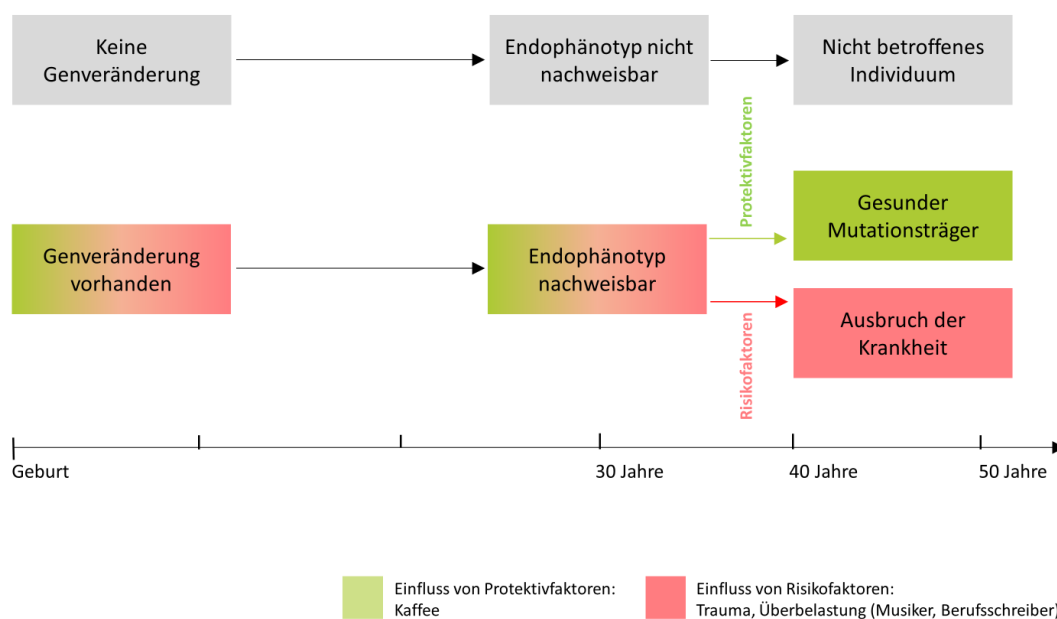


Abbildung 6: Modell des Endophänotypen.

Darstellung von Genotyp, Endophänotyp und Phänotyp. Der Endophänotyp (z.B. eine veränderte Leistung im TDT) soll bei gesunden Mutationsträgern ebenso nachweisbar sein wie bei Erkrankten mit gleicher Genmutation. Bei Gesunden ohne Genveränderung soll der Endophänotyp unauffällig oder nicht nachweisbar sein. Der Progress vom Endophänotypen zur manifesten Erkrankung kann durch Umwelt-/ Risikofaktoren beeinflusst werden.

Quelle: Eigene Abbildung. Modifiziert nach Conte et al. 2017 und Hutchinson et al. 2013 (107,112).

Qualitätskriterien eines Endophänotypen sind Reproduzierbarkeit und eine stärkere Penetranz als der Phänotyp der Erkrankung (112). Der Endophänotyp soll gemeinsam mit der Erkrankung auftreten. Bei nicht erkrankten Verwandten ersten Grades soll er in höherem

Maße ausgeprägt sein als in der Normalbevölkerung, jedoch in niedrigerem Maße als bei erkrankten Familienmitgliedern (113,114). Bei autosomal-dominant vererbten Krankheiten müsste er demnach bei allen PatientInnen, bei der Hälfte aller nicht betroffenen Verwandten und bei keiner gesunden Person zu finden sein (106).

Der Endophänotyp bildet im Modell somit den „first hit“ ab: die Genveränderung. Die Exposition gegenüber Risikofaktoren wie z.B. Trauma, Überbelastung oder Stress kann im Sinne eines „second hit“ zum Ausbruch der Erkrankung führen (7,115,116).

Als möglicher Endophänotyp für zervikale Dystonie wird gegenwärtig eine veränderte Temporal Discrimination Threshold (TDT) diskutiert. Dabei wird mittels elektrophysiologischer Untersuchung das kürzeste Zeitintervall ermittelt bei dem zwei Reize noch als getrennte Stimulationen erkannt werden (65,106,108,112,117–120).

Ebenso wird eine Veränderung des Geruchssinns, im Sinne von Hyp- oder Anosmie, auf Eignung als Endophänotyp für zervikale Dystonie untersucht (121). Vorliegende Arbeit untersucht u. a. die Eignung der klassischen Blinzelreflex-Konditionierung als Endophänotyp der zervikalen Dystonie.

1.3. Klassische Blinzelreflex-Konditionierung

Iwan Petrowitsch Pawlow und Wladimir Michailowitsch Bechterew waren die Vordenker der klassischen Konditionierung (Classical Conditioning) (122). Pawlow demonstrierte 1903 mit einem Hunderversuch, dass ein unkonditionierter Reiz (US, z.B. Futter) zu einer unkonditionierten Reaktion führt (UR, z.B. Speichelfluss). Paart man lange genug einen US mit einem neutralen Reiz (z.B. einem Glockenton), führt die alleinige Applikation des nun konditionierten Reizes (CS) zu der Ausführung des konditionierten Verhaltens, also zu Speichelfluss nach Glockenton (CR) (123,124).

Thompson et al. gelang es Anfang der 1980er Jahre, den Erwerb einer konditionierten Reaktion auf die neuronale Plastizität des Kleinhirns (Zerebellum) zurückzuführen (125). Er lieferte damit erste Belege für den bis heute anerkannten und genutzten Umstand, dass das Kleinhirn maßgeblich in den Erwerb klassisch konditionierter Reflexantworten involviert ist (126).

Beinahe zur gleichen Zeit zeigte eine Forschungsgruppe der *Stanford University*, dass Hasen mittels klassischer Konditionierung erlernen können, zu Blinzeln, wenn ein Ton erklingt (*Eyeblink Classical Conditioning; EBCC*) (127). Der Ton war durch vorherige Kopplung mit einem Luftstoß auf das Auge zu einem konditionierten Stimulus geworden, das Blinzeln war die konditionierte Reaktion (127). Bei Hasen mit Läsionen in den Kleinhirnkernen funktionierte zwar das Blinzeln (UR) auf den Luftstoß (US), jedoch nicht das

findet keine Reaktion statt. Der Ncl. Interpositus wird durch die inhibitorischen Purkinjefasern gehemmt (130,135,136). Werden die Tiere mit einem „adäquaten“ US konfrontiert, werden über die *Formatio reticularis* und auch direkt Kerne des N. *facialis* aktiviert und es kommt zu der unkonditionierten Blinzel-Reaktion (130,135).

Werden vielfach CS und US gepaart, wird das inhibitorische Signal der Purkinje-Zellen, vermutlich durch synaptische Plastizität der Kleinhirnrinde, pausiert. Nun können auditorische Reize über die pontinen Kerne den Ncl. Interpositus aktivieren. Letzterer gibt das Signal über den Ncl. *Ruber* weiter zum Ncl. N. *facialis* und führt so zu der konditionierten Blinzelreaktion (CR) (130,135,136). Läsionen der Kleinhirnrinde oder der pontinen Kerne führen zu verändertem Konditionierungsverhalten. Der Erwerb einer konditionierten Reaktion ist grundsätzlich noch möglich (125,130,137). Bei Läsion des Ncl. Interpositus hingegen ist dies nicht der Fall. Für Konditionierungslernen ist ein intakter Ncl. Interpositus obligat (125,138,139).

Bisher durchgeführte Studien zur klassischen Blinzelreflex-Konditionierung bei Dystonie zeigen kontroverse Resultate. In einigen Studien zeigten die PatientInnen eine verminderte Konditionierungsrate im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen (140,141).

1.4. Blinzelreflex-Erholungsrate

Die *Blink-Reflex-Recovery-Curve (BRRC)*, zu Deutsch *Blinzelreflex-Erholungsrate*, ist eine validierte Methode zur Untersuchung der Hirnstamm-Erregbarkeit und der Basalganglien-Hirnstamm-Interaktion (142–145). Sie zeigt die zeitabhängige Suppression eines Blinzelreflexes durch einen unmittelbar zuvor ausgelösten Reflexdurchlauf (143,145,146). Mit der mehrfachen Applikation zweier Reize mit unterschiedlichen Latenzzeiten zwischen den Stimuli (Interstimulusintervall), lässt sich eine Erholungskurve zeichnen, die ein Maß für die Erregbarkeit der am Reflex beteiligten Hirnareale darstellt (143,146).

Durch die elektromyographische Ableitung von Signalen aus dem M. *orbicularis oculi*, zeigt sich, dass ein stimulierter Lidschlag aus drei Komponenten besteht (145). Die erste ist nur am gereizten Auge selbst ableitbar, sie ist oligosynaptisch verschaltet und wird R1-Antwort genannt. Darauf folgt die bilateral ableitbare, polysynaptisch verschaltete R2-Antwort (*R2ipsi* und *R2contralat*) und die ebenso beidseits ableitbare, nozizeptiv geleitete R3-Antwort. Die R2-Antwort entspricht dabei dem sichtbaren beidseitigen Lidschluss und erfolgt nach einer Latenzzeit von ca. 30 Millisekunden (143–146).

Die polysynaptische Verschaltung des R2-Reflexbogens wird durch zentrale Modulation beeinflusst. Daher unterliegt die R2-Komponente einem Gewöhnungseffekt (Habituation)

und ist bei Läsionen von Basalganglien und Kortex oder bei Änderungen des Bewusstseinszustandes verändert (145,147).

Zur Erhebung der Blinzelreflex-Erholungsrate werden kurz nacheinander zwei gleich starke Luft-Stimulationen auf die Cornea ausgeübt. Der erste Reiz löst eine unconditionierte R2-Antwort (UA) aus und konditioniert das Auge für den zweiten Reiz. Der zweite Reiz testet, ob schon wieder ein Blinzler, die konditionierte R2-Antwort (KA), auslösbar ist (siehe Abb. 8). Die Erholungsrate berechnet sich aus dem Verhältnis der *Area under the curve* von der konditionierten Antwort (KA) zu der unconditionierten Antwort (UA). Die Zeit zwischen den Reizen, das sogenannte Interstimulusintervall (ISI), wird variiert (143,148).

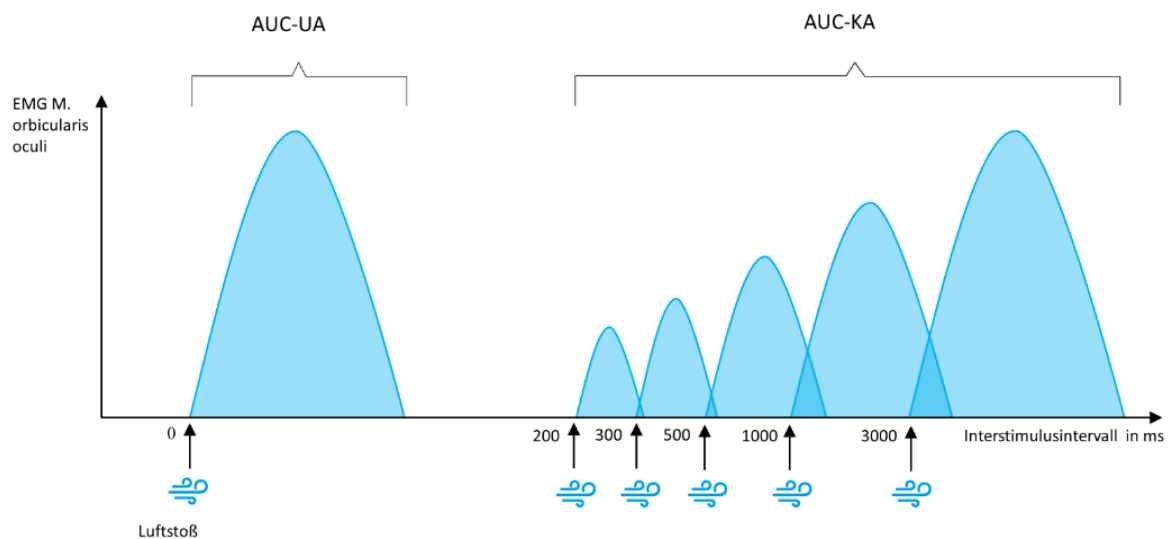


Abbildung 8: Blinzelreflex-Erholungsrate – Darstellung der R2-Antworten im Elektromyogramm. Dargestellt ist das abstrahierte EMG des M. orbicularis oculi während der Erhebung der Blinzelreflex-Erholungsrate. Nach Applikation des ersten Luftstoßes erfolgt die unconditionierte R2-Antwort. Abhängig von der Länge des Interstimulusintervalls zeigt sich die Ausprägung der konditionierten R2-Antwort auf den zweiten Luftstimulus (KA).

AUC= Area under the curve; ms= Millisekunden

Quelle: eigene Abbildung

Bei Gesunden wird die konditionierte R2-Antwort (KA) mit abnehmendem Interstimulusintervall zunehmend gehemmt (149). Bei ISI-Werten $< 200\text{ms}$ ist die konditionierte R2-Antwort vollständig supprimiert (146,150). Untersuchungen der Eignung der Blinzelreflex-Erholungsrate als Endophänotyp für generalisierte und zervikale Dystonie brachten bislang uneindeutige Ergebnisse hervor (119,141,151).

1.5. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie ist es, eine mögliche Beteiligung des Kleinhirns an der Pathogenese von zervikaler Dystonie zu untersuchen. Dafür wurden Dystonie-Betroffene und gesunde KontrollprobandInnen in einem kleinhirnabhängigen Lernparadigma, der klassischen Blinzelreflex-Konditionierung, untersucht. Als Kontrollexperiment diente die ebenfalls mit Luftstimulus getestete Blinzelreflex-Erholungsrate. Sie bildet einen Hirnstamm/Medulla-Oblongata verschalteten Reflexbogen ab. Insbesondere sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

Lässt sich ein mögliches Kleinhirndefizit mit dem Paradigma der Blinzelreflex-Konditionierung bei der zervikalen Dystonie nachweisen?

Ist eine veränderte Konditionierungsrate als Endophänotyp für zervikale Dystonie geeignet?

Die Ergebnisse werden im Vergleich mit vorangegangenen Untersuchungen beider Paradigmen diskutiert. Klinische und anamnestische Parameter werden auf ihren Bezug zu Messergebnissen in den Experimenten analysiert. Durch Untersuchung o.g. Fragen ist beabsichtigt, einen Beitrag zu dem Verständnis der Erkrankung zu leisten.

Die Daten für die vorliegende Dissertation wurden im Rahmen einer umfangreicheren experimentellen Studie erhoben. Neben den hier vorgestellten Untersuchungen der klassischen Blinzelreflex-Konditionierung und der Blinzelreflex-Erholungsrate, wurden die Teilnehmenden in Motor-Sequenz- und Motor-Adaptations-Lernaufgaben (MSL und MA) getestet. Die Ergebnisse wurden in einem gemeinsamen Manuskript publiziert. Diese Arbeit umfasst den Teil zur klassischen Blinzelreflex-Konditionierung und der Blinzelreflex-Erholungsrate, welche von mir durchgeführt wurden.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Für die experimentelle Dissertationsarbeit wurden 18 PatientInnen mit zervikaler Dystonie sowie 18 gesunde Kontrollpersonen rekrutiert und mittels der klassischen Blinzelreflex-Konditionierung untersucht. Zudem wurde die Blinzelreflex-Erholungsrate von 16 PatientInnen und 21 Kontrollpersonen ermittelt.

2.1.1. Ethik-Votum

Die Ethikkommission der Universität zu Lübeck erteilte dem Forschungsvorhaben am 04.01.2018 unter dem Aktenzeichen 17-369 ein positives Ethikvotum (siehe Kapitel 9.1). Deren Entscheidung beruht auf Prüfpunkten der „Empfehlungen zu Begutachtung klinischer Studien durch Ethikkommissionen“ der zentralen Ethikkommission der Bundesärztekammer (152).

Die Teilnehmenden erhielten keine finanzielle Aufwandsentschädigung. Es wurden eine Fahrtkostenpauschale und anfallende Parkgebühren erstattet.

2.1.2. Rekrutierung der Versuchsteilnehmer

2.1.2.1. Patientenkohorte

Die Rekrutierung der PatientInnen fand im Rahmen der Botulinumtoxin-Sprechstunde der Poliklinik für Neurologie der Universität zu Lübeck statt. Die Anfrage zur Teilnahme erfolgte telefonisch oder persönlich zum Zeitpunkt eines Behandlungstermins. Die umfassende Aufklärung und die Untersuchung der Eignung zur Teilnahme fanden am Tag der Durchführung der Studie statt. Ein Abstand zu der letzten Botulinumtoxin-Injektion von mindestens zehn Wochen wurde gewahrt.

2.1.2.2. Probandenkohorte

Die Kontrollgruppe wurde mit Aushängen im Universitätsklinikum, über den E-Mail-Verteiler der Universität, sowie durch Nachfrage im Freundes-, Bekannten- und Kollegenkreis rekrutiert. Da das Alter der Erstdiagnosestellung bei zervikaler Dystonie im Mittel bei 45 Jahren liegt und der Altersdurchschnitt der CD-Kohorte bei rund 60 Jahren lag, wurde darauf geachtet, dass die Kontrollpersonen eine maximale Altersdifferenz von 5 Jahren zu dieser Gruppe aufweisen. Um die weibliche Prädominanz der Erkrankung zu berücksichtigen, liegt der Anteil weiblicher Teilnehmerinnen in beiden Gruppen bei 60-70% (17,18,153,154).

Aufgrund technischer Schwierigkeiten konnte bei drei Personen aus der Kontrollgruppe

(Pro. Nr. 25, 27, 48) und fünf Personen aus der CD-Gruppe (Pat. Nr. 21, 23, 30, 38, 40) keine Aufzeichnung der Blinzelreflex-Erholungsrate durchgeführt werden. Um die daraus entstandene Diskrepanz der Gruppengröße zu minimieren, wurden sechs weitere gesunde Personen und drei weitere Personen mit zervikaler Dystonie akquiriert und in die Studie eingeschlossen.

2.1.3. Ein-/Ausschlusskriterien

Vor Beginn der Untersuchung wurde mit den ProbandInnen und PatientInnen ein Aufklärungsgespräch durchgeführt. Im Rahmen des Gesprächs wurden die die Ein- und Ausschlusskriterien zur Studie besprochen.

Es wurden alle KandidatInnen ausgeschlossen, die unter sedierender Medikation standen (Opiate, Benzodiazepine), die Kontaktlinsen trugen oder Erkrankungen aufwiesen, die mit trockenen Augen oder veränderter Blinzel Frequenz einhergingen (z.B. Sicca-Syndrom). Darüber hinaus wurden alle Personen ausgeschlossen, die nicht die erforderliche Dauer von 1,5 Stunden in dem Untersuchungs-Sessel sitzen konnten oder unter einer Hörstörung oder einer andere neurologischen Erkrankung litten. PatientInnen / ProbandInnen mit Frühgeburtlichkeit (>8 Wochen vor dem errechneten Geburtstermin) wurden ebenfalls von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

2.2. Methodik der Untersuchung

Nachdem die Eignung zur Teilnahme an der Studie geprüft worden war, wurden alle Personen, die an der Studie teilnahmen, anhand eines Anamnese-Fragebogens (siehe Kapitel 2.2.1) befragt und einer orientierenden neurologischen Untersuchung unterzogen (siehe Kapitel 2.2.2). Im Rahmen dessen wurde Ablauf und Dauer der Testung erläutert. Darüber hinaus wurde den Teilnehmenden der Hinweis gegeben, dass die Messung jederzeit pausiert oder abgebrochen werden kann und daraus keine negativen Konsequenzen für die Behandlung in der Sprechstunde resultieren. Es wurde eine mündliche und schriftliche Einwilligung in die Versuchsdurchführung eingeholt (siehe Kapitel 9.3.5).

Zunächst wurden die Aufgaben zum Motor-Sequenz- und Motor-Adaptations-Lernen durchgeführt. Nach einer kurzen Pause erfolgte anschließend die Messung zur Ermittlung der Blinzelreflex-Erholungsrate, gefolgt von der Aufzeichnung der klassischen Blinzelreflex-Konditionierung. Mobilfunkgeräte waren während der elektrophysiologischen Messung ausgeschaltet. Alle Teilnehmenden konnten die elektrophysiologischen Messungen bis zum Ende durchführen. Es wurde zu keinem Zeitpunkt von Nebenwirkungen berichtet.

Bei allen PatientInnen wurde bereits im Vorfeld mittels Video-dokumentierter Untersuchung TWSTRS- und TRS-Scores erhoben.

2.2.1. Untersuchungsfragebogen

Die Patienten- und Probandengruppe wurden anhand eines individuellen Untersuchungsbo- gen befragt; die darin erfassten Daten/Parameter zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Fragebogen zu demographischen Daten/Anamnese

Erhobene Daten	Wert	CD-Gruppe	HC-Gruppe
Pseudonym	ID	✓	✓
Geschlecht	weiblich/männlich	✓	✓
Alter	Zahl	✓	✓
Geburtsland/ ethnische Herkunft	-	✓	✓
Händigkeit	Links/Rechts	✓	✓
Kontaktlinsen	Ja/Nein	✓	✓
Computernutzung	Stunden/Tag	✓	✓
Videospiele	Stunden/Tag	✓	✓
Musikinstrument	Stunden/Tag	✓	✓
Frühgeburtlichkeit >8Wochen	Ja/Nein	✓	✓
Bestehende Schwangerschaft	Ja/Nein	✓	✓
Dystonie	Erstmanifestation/ Erst- diagnose	✓	–
Beginn Dystonie	Trauma/plötzlich/ schleichend	✓	–
Sensory Trick	Ausprägung	✓	–
Tageszeitliche Schwankungen	Ja/Nein	✓	–
Einfluss von Alkohol	Ja/Nein Verbesserung/ Ver- schlechterung	✓	–
Therapie	Orale/BoNT/DBS	✓	–
BoNT-Behandlung	Datum letzte Behand- lung	✓	–
cMRT vorhanden	Ja/Nein	✓	–

Genetische Testung	Ja/Nein Resultat	✓	–
(Weitere) Vorerkrankungen	Name	✓	✓
Dauermedikation	Präparat/Dosis	✓	✓
Familienanamnese	Neurologische/psych. Erkrankungen	✓	✓

2.2.2. Neurologische Untersuchung

Die neurologische Basisuntersuchung diente dem Ausschluss offensichtlicher Funktionsstörungen des Kleinhirns. Alle TeilnehmerInnen wurden vor der Studie durch einen Arzt nach einem standardisierten Protokoll (siehe Tab. 2) neurologisch untersucht.

Tabelle 2: Protokoll zur neurologischen Untersuchung

Merkmals	Wert	CD-Gruppe	HC-Gruppe
Sprache/Zungenbrecher	o.p.B/m.p.B.	✓	✓
Okulomotorik	Blickparese Sakkade Nystagmus VOR o.p.B.	✓	✓
Blinzeln	Erhöhte Frequenz Okuläre Klioni Lid-Apraxie o.p.B	✓	✓
Zervikale Dystonie	In Ruhe bei Bewegung	✓	–
Extremitätendystonie	In Ruhe bei Bewegung	✓	–
Muskeltonus	Rigor o.p.B	✓	✓
Koordination / Bewegungs- ablauf: FNV KHV	unsicher o.p.B	✓	✓
Repetitive Bewegungen; Finger-/Fußtapping Faustschluss	verlangsamt o.p.B	✓	✓
Alternierende Bewegungen	Dysdiadochokinese Eudiadochokinese	✓	✓

Tremor	Ruhetremor Haltetremor Intentionstremor Frequenz Amplitude	✓	✓
Myoklonie Chorea	vorhanden o.p.B.	✓	✓
Gang- /Standprüfung Tandemgang Einbeinstand	unsicher o.p.B. Erstdiagnose	✓	✓
Schriftbild Spirale zeichnen	flüssig unsicher verwackelt	✓	✓

2.2.3. TWSTRS und TRS

Alle Dystonie-Betroffenen waren Teilnehmer im DysTract Dystonie-Register (155). Im Rahmen des Registers wurden Videoaufzeichnungen nach standardisierten Videoprotokollen erstellt. Diese wurden für die vorliegende Studie für die u.g. Bewertungsskalen herangezogen.

Um in der Patientengruppe den Schweregrad der Erkrankung messbar zu machen, wurde die *Torticollis Severity Scale* bestimmt. Diese Skala stellt den Teilbereich 1 der *Toronto Western Torticollis Rating Scale* (TWSTRS) dar (156). Die TWSTRS wurde speziell für die Bewertung zervikaler Dystonie entwickelt und setzt sich aus drei Teilen zusammen. In dem von uns verwendeten ersten Teil wird von der untersuchenden Person das Ausmaß der Bewegungseinschränkung, der mögliche Bewegungsumfang, der Effekt der *sensory Tricks* und die Dauer der dystonen Bewegungen erfasst. Im zweiten Teil der TWSTRS, der *Disability Scale*, können zusätzlich anamnestisch die subjektive Behinderung im Alltag, bei Arbeit und bei Freizeitaktivitäten eingestuft werden. Die *Pain Scale* stellt den dritten und damit letzten Teil der TWSTRS dar. Im Rahmen dieses Teils werden Schweregrad, Dauer und Einschränkung durch Schmerz abgefragt. Im ersten Teil der Untersuchung können maximal 35 Punkte, im zweiten Teil maximal 30 Punkte und im dritten Teil maximal 20 Punkte vergeben werden. Umso höher die Punktzahl, desto schwerer ist die Beeinträchtigung durch den Schiefhals, wobei die maximale Ausprägung der Dystonie bei 85 Punkten erreicht ist (siehe Kapitel 9.3.3.) (156,157).

Zusätzlich wurden Tremor-PatientInnen nach Part A der *Tremor Rating Scale* (TRS) eingestuft (158). Diese Skala wurde von Fahn et al. Für Tremor bei Parkinson und anderen Bewegungsstörungen entwickelt (158). Es werden in den drei Teilbereichen A, B und C

der Tremor-Typ (Ruhe-, Halte-, Aktions-, Stimmtremor), die betroffenen Körperpartien, das Bild der Handschrift und die Fähigkeit, frei zu Zeichnen evaluiert. Darüber hinaus werden anamnestisch alltagsrelevante Einschränkungen erfragt. In jedem Teilbereich werden Punkte vergeben und nachfolgend addiert. Teilbereich A bildet die klinische Einschätzung ab. In einem weiteren Schritt kann die Summe der Punkte in einen Prozentsatz umgerechnet werden (158). In einer definierten Tabelle kann so der Schweregrad der Einschränkung durch den Tremor abgelesen werden (158). Für die vorliegende Studie wurde insbesondere das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit von Tremor im Bezug auf die beiden Experimente untersucht.

2.3. Setting der Untersuchung

Alle Untersuchungen und Messungen fanden im Motorik-Labor des Institut für Systemische Motorikforschung im Center of Brain, Behavior and Metabolism (CBBM) des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck statt.

In einem für die Untersuchung abgedunkelten Raum wurden die Teilnehmenden gebeten, in einem Untersuchungssessel mit Kopfstütze und Armlehnen Platz zu nehmen. In ca. zwei Metern Entfernung befand sich ein Fernseher, auf dem zur Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit ein Stummfilm ablief.

Zur Aufzeichnung des Elektromyogramms wurden dem/der Untersuchten zwei Ag/AgCl-EMG-Elektroden auf die Haut über dem rechten M. orbicularis oculi, unterhalb des Unterlid-Wimpernkranzes, angebracht (siehe Abb. 9).

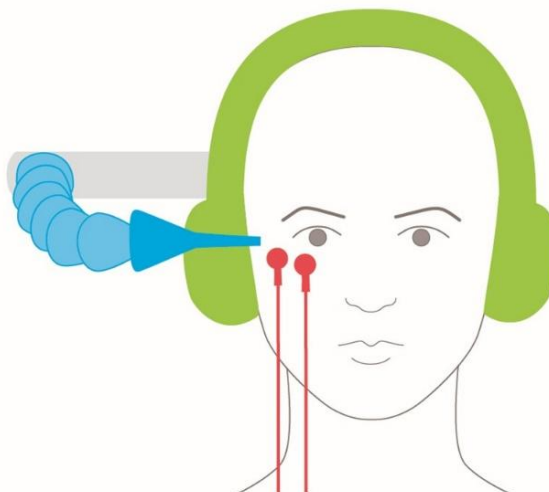


Abbildung 9: Versuchsaufbau

Blau: Düse zur Luft-Applikation

Grün: Kopfhörer zur Ton-Applikation

Rot: EMG-Elektroden (Erdungselektrode nicht dargestellt)

Quelle: Eigene Abbildung.

Zur Reduktion des Hautwiderstandes wurde die Haut dafür mit Alkohol entfettet. Im Anschluss wurde Bimssteinpaste (EC2+ Electrode Cream, Natus Medical) zwischen Elektrode und Haut aufgetragen und die Elektroden mit Klebstreifen fixiert. Eine dritte Elektrode wurde über dem Kiefergelenk platziert und diente der Erdung. Die Kabel wurden über das ipsilaterale Ohr nach hinten geleitet.

Die Elektroden wurden an einen Vorverstärker (Firma Digitimer Ltd., Model D360 Isolated Patient Amplifier System) angeschlossen, der das EMG-Signal verstärkt und filtert (20 Hz und 2 kHz). Zur Überprüfung des EMG-Signals wurden die Teilnehmenden gebeten, zu blinzeln und die Augen zusammenzukneifen.

Für die Applikation der Ton-Luft-Reize wurde den Teilnehmenden ein Kopfhörer (*Superlux HD669 Professional Studio Standard Over-Ear Headphones*, Frequenzgang 10 Hz – 30 kHz, geschlossenes System) mit eigens für das Experiment angebrachter Luft-Düse aufgesetzt. Die Düse wurde auf den Epikanthus lateralis des rechten, mit dem EMG verkabelten Auge gerichtet. Der Abstand zwischen Düsenspitze und Augenwinkel betrug 1-1,5 cm. Im Anschluss wurde der Kopfhörer sowohl mit der Luft-Trigger-Box als auch mit dem Ton-Generator verbunden. Ein Ton-Luft-Test wurde durchgeführt. Mit dem Druckminderer der Pressluftflasche wurde der Luftstoß auf 1,5 Bar begrenzt. Der zu konditionierende Piepton auf dem rechten Ohr wurde mit einem deutlichen Lautstärkeabstand (88 dB) zum weißem Rauschen (*white noise*), welches der Unterdrückung von Umgebungsgeräuschen diente und mit ca. 50 dB Lautstärke auf beiden Ohren präsentiert wurde, eingestellt. Auf einem *Windows*-Rechner wurde die elektromyographisch abgeleitete Blinzlreaktion mit dem Programm *Signal* (Version 6.05, CED, Cambridge, England) aufgezeichnet.

2.4. Blinzlreflex-Erholungsrate

2.4.1. Durchführung

Die Applikation zweier Luftstöße (jeweils 100 ms, 110 kPa) erfolgte mit Interstimulusintervallen (ISI) von 200, 300, 500, 1000 oder 3000 ms in pseudorandomisierter Reihenfolge. Jedes ISI wurde sechs Mal getestet. Die so ausgelösten R2-Antworten (Blinzler) des rechten M. orbicularis oculi wurden aufgezeichnet (siehe Abb. 10). Zwischen den Stimuluspaaren wurden Pausen von unterschiedlicher Dauer (20-40 Sekunden) eingehalten (142). Trials mit Bewegungsartefakten wie z.B. durch Niesen, Sprechen, Schlucken, Husten, etc. wurden manuell aussortiert, dokumentiert und wiederholt.

Die Datenerhebung für die Blinzlreflex-Erholungsrate nahm ca. 20 Minuten in Anspruch.

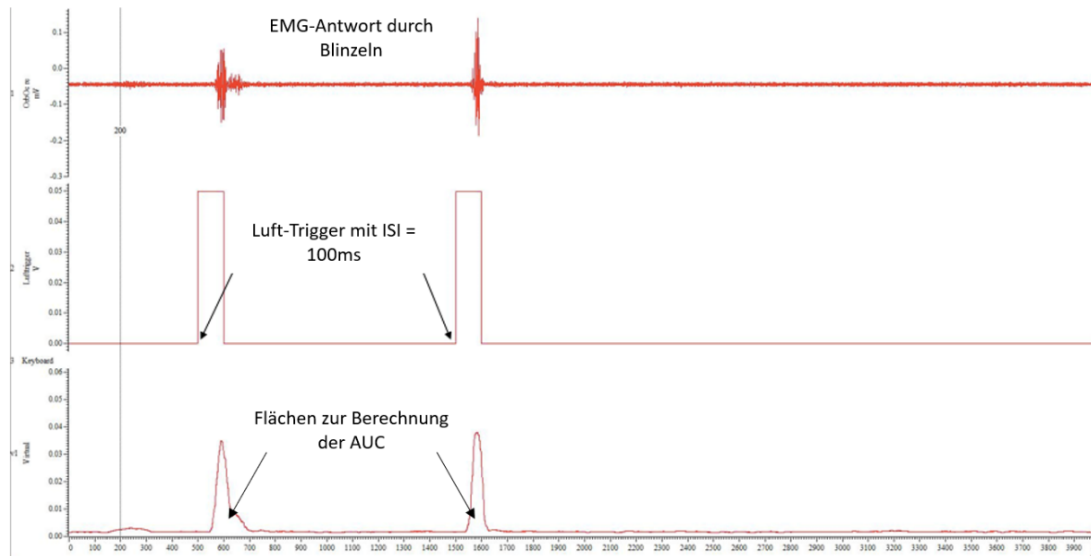


Abbildung 10: Blinzelreflex-Erholungsrate – Datenverarbeitung des EMG zur Berechnung der AUC
 Oberen: Elektromyogramm (EMG) des *M. orbicularis oculi*
 Mitte: Abgabe des Lufttriggers
 Unten: Rektifizierte Kurve des EMG zur Berechnung der Area under the Curve (AUC)
 Y-Achse: ms
 Quelle: eigene Abbildung.

2.4.2. Datenanalyse

In dem Programm *Signal* wurde jeder aufgezeichnete Reiz-Antwort-Durchlauf händisch auf korrekte Marker-Einstellung für die R2-Antwort überprüft und ggf. angepasst. Es wurde ein Tiefpassfilter (Grenzfrequenz 50 Hz) zur Gleichrichtung und Glättung des Signals eingesetzt und die Fläche unter der Kurve (*Area Under the Curve*, *AUC*) berechnet.

Es wurde der AUC-Median der jeweils sechs ersten R2-Antworten (UA) und zweiten R2-Antworten (KA) ausgewählt. Die beiden Werte wurden zueinander ins Verhältnis gesetzt, sodass sich eine AUC-Ratio für jedes Interstimulusintervall ergab. Zuletzt wurde der Mittelwert der AUC-Ratios für beide Gruppen (CD/HC) bestimmt.

Durch Auftragen der AUC-Ratio-Werte gegen die Interstimulusintervalle ergibt sich die individuelle Blinzelreflex-Erholungsrate eines jeden Teilnehmenden, respektive der CD- und HC-Kohorte.

2.5. Klassische Blinzelreflex-Konditionierung

2.5.1. Durchführung

Da die Untersuchung zur klassischen Blinzelreflex-Konditionierung direkt im Anschluss an die Erhebung der Blinzelreflex-Erholungsrate durchgeführt wurde, waren keine weiteren Vorbereitungshandlungen vonnöten.

Der Ablauf wurde nach einem Standardprotokoll von *Zuchowski et al. 2014*, modifiziert nach *Weissbach et al 2017*, durchgeführt (siehe Abb. 11 und Tab. 3) (126,159).

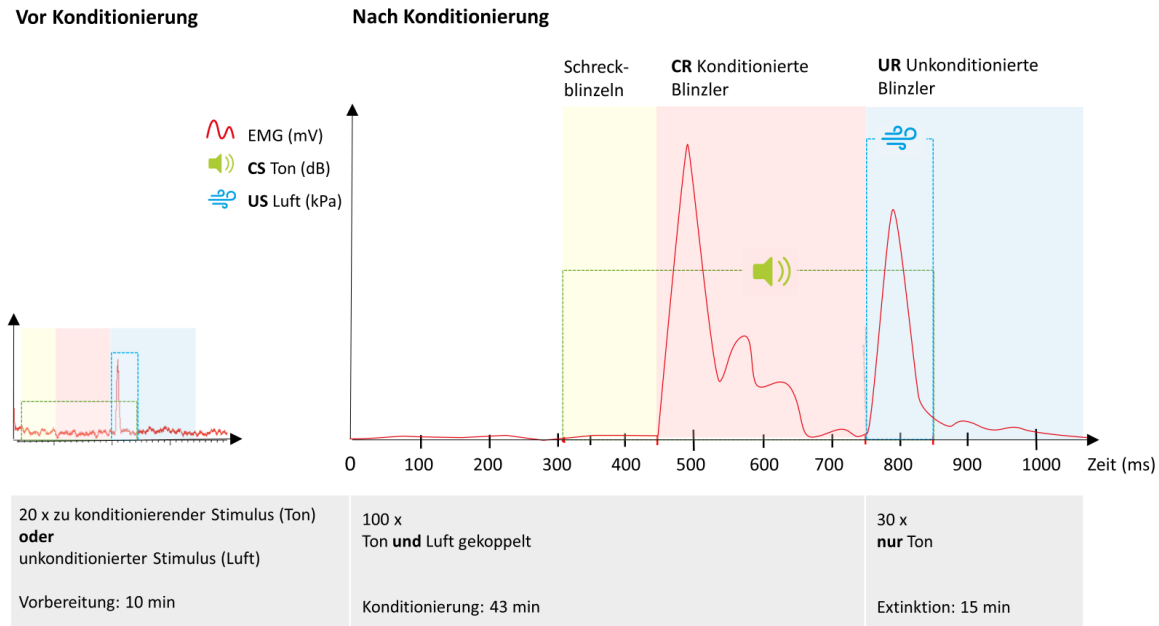


Abbildung 11: Zusammenfassende Darstellung des Versuchsaufbaus der klassischen Blinzelflex-Konditionierung

Im linken Schaubild ist eine EMG-Aufzeichnung vor Konditionierung gezeigt. Die Blinzelfantwort erfolgt erst nach Applikation des unkonditionierten Reizes (Luftstoß), im blauen Feld.

Im rechten Schaubild sieht man ein Beispiel-EMG nach erfolgter Konditionierung. Die Probandin blinzelt bereits einige Millisekunden nach Beginn des Tones, im roten Feld. Alle Blinzler die ganz unmittelbar auf den Beginn des Tones fallen (gelbes Feld), wurden als Schreckblinzeln (alpha blink) gewertet.

Unten ist der Gesamtverlauf unseres Experimentes abgebildet.

X Achse: Ton in dB, Beginn bei 310 ms. Luftstoß in kPa, Beginn bei 750 ms, Elektromyogramm in mV.

Y Achse: Zeit in ms, UR = Unkonditionierte Reaktion, CR = Konditionierte Reaktion.

Quelle: eigene Abbildung, eigene Daten. Darstellung in Anlehnung an Zuchowski et al 2014 und Sadnicka et al 2022 (123,181).

Tabelle 3: Blinzelflex-Konditionierung - Reize und Reizantworten

Modalität	Kürzel	Beschreibung	Einstellungen
Zu konditionierender Stimulus	-	Ton (vor Konditionierung)	Ton: 540 ms Dauer mit 88 dB
Unkonditionierter Stimulus	US	Luftstoß auf Cornea	Luftstoß: 100 ms Dauer mit 110 kPa
Unkonditionierte Reaktion	UR	Blinzeln bei Luftstoß	-
Konditionierter Stimulus	CS	Ton (nach Konditionierung)	Ton: 540 ms Dauer mit 88 dB
Konditionierte Reaktion	CR	Blinzeln bei Ton	-

Zu Beginn des Experiments wurden zur Vorbereitung 20 Trials mit entweder unkonditioniertem (US = Luft) oder dem neutralen, zu konditionierenden Stimulus (CS = Ton), präsentiert. Es folgte die Konditionierungs-Phase, in der insgesamt 100 Trials à 10 Blöcken mit gepaarten Stimuli (CS + US) appliziert wurden (siehe Abb. 12). Im Anschluss folgten 30 Extinktions-Trials (Block 11-13), bei denen ausschließlich der CS gesetzt wurde (Extinktions-Phase). Kurze, unregelmäßige Pausen von 20-35 Sekunden zwischen den Trials dienten der Vermeidung eines Gewöhnungseffektes.

Trials mit Bewegungsartefakten (z.B. Niesen, Sprechen, Schlucken, Husten, etc.) wurden auch hier verworfen und wiederholt.

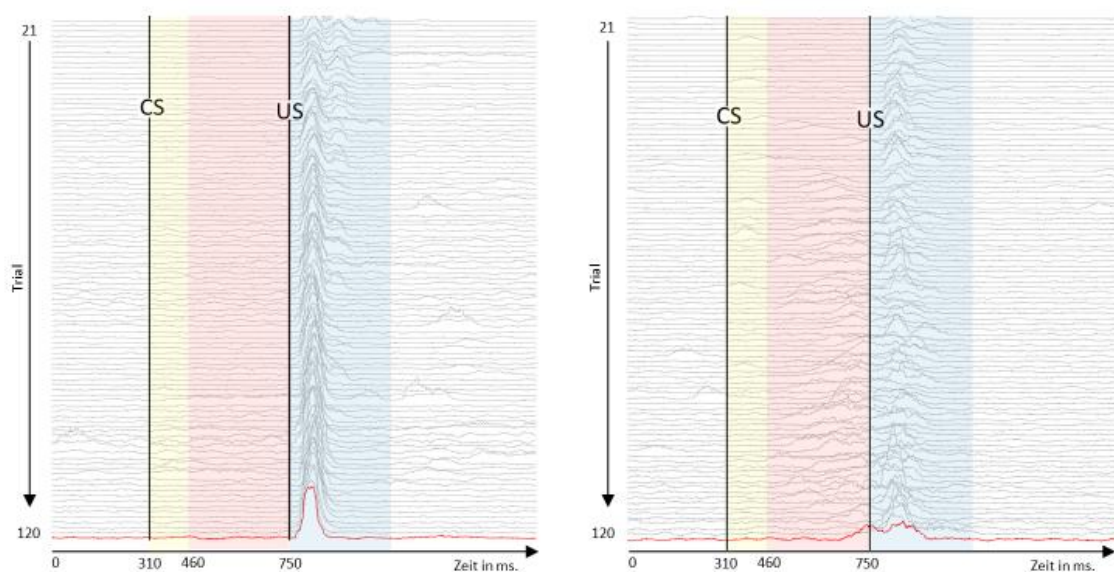


Abbildung 12: Klassische Blinzlerreflex-Konditionierung - EMG Spuren im Versuchsverlauf
Dargestellt sind zwei Versuchspersonen. Links eine Person, welche keine Konditionierungseffekte zeigt und rechts eine Versuchsperson, die mit zunehmender Experimentdauer (von oben nach unten) einen Konditionierungseffekt zeigt.

Der Zeitraum in dem eine EMG Aktivität als konditionierter Blinzler gewertet wird ist rot hinterlegt.

Gelbe Markierung: Zeitraum in dem ein Blinzler als Schreckreaktion gilt und noch nicht gewertet wird.

Blaue Markierung: Der Blinzler wird als unkonditionierte Reaktion auf den Luftstoß gewertet.

Konditionierter Stimulus: CS (Ton), Unkonditionierter Stimulus: US (Luftstoß, ms: Millisekunden).

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

2.5.2. Datenanalyse

Mit dem Programm *Signal* wurden die Daten aufgezeichnet, gespeichert und visualisiert. Eine motorische Aktivität wurde dann als Blinzler gewertet, wenn die EMG-Antwort ein Integral von $0.1 \text{ mV} \times \text{ms}$ und eine Amplitude $> 0.001 \text{ mV}$ aufwies und mindestens 50 ms andauerte. Die Blinzler wurde je nach zeitlichem Zusammenhang wie folgt gewertet:

Konditionierte Reaktion (CR): Blinzler in der Konditionierungsphase, die mit einer Latenz von 150 ms nach dem Ton (CS) und vor dem Luftstoß (US) aufgezeichnet wurden. Blinzler in der Extinktionsphase die 150 ms nach Beginn bis 150 ms nach Ende des Tones auftraten. In der Extinktionsphase wurden nur Töne (CS) appliziert.

Unkonditionierte Reaktion (UR): Blinzler, die innerhalb von 250 ms nach dem Luftstoß gemessen wurden.

Reflektorische Blinzler: Blinzelschläge innerhalb der ersten 150 ms nach dem Ton werden als Reflex oder Schreckreaktion auf den Ton gewertet und nicht als konditioniertes Blinzeln (160).

Spontanblinzeln: Jede Blinzel-Aktivität außerhalb der festgelegten Zeiten. Sie wurde ebenfalls aufgezeichnet und ausgewertet.

Als Messzahl für die Konditionierung wurde der prozentuale Anteil konditionierter Blinzler an den zehn Reizapplikationen eines Blocks gemessen. Das Experiment zur klassischen Blinzelflex-Konditionierung nahm ca. 60 Minuten in Anspruch.

2.6. Statistische Auswertung

Für metrische Merkmale werden Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD), Median, Minimum und Maximum angegeben. Für nominal verteilte Merkmale werden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Verwendete statistische Tests werden in den folgenden beiden Kapiteln beschrieben. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Für multiples Testen wurde nach Bonferroni korrigiert.

2.6.1. Klassische Blinzelflex-Konditionierung

Um Unterschiede und Interaktionen der beiden Gruppen und der Blöcke feststellen zu können, wurden mehrfaktorielle ANOVA mit Messwiederholungen (repeated measures (RM) Analysis of Variance) berechnet. Zwischensubjektfaktor (between-Subject-Factor) war der Wert GRUPPE (CD/HC), Innersubjektfaktor (within-subject-Factor) war der Wert BLOCK. Die Extinktionsphase wurde ebenfalls mit mehrfaktorieller RM-ANOVA untersucht. Verletzungen der Sphärizität wurden mit dem Mauchly-Test geprüft. War Epsilon $< 0,75$ wurde nach Greenhouse-Geisser korrigiert. Zum Vergleich des gesamten Studienkollektivs an zwei Messzeitpunkten (letzter Block der Konditionierungsphase im Vergleich zum ersten/letzten Block der Extinktionsphase) wurde ein t -Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Mittelwertunterschiede und die dazugehörigen 95% Konfidenzintervalle werden angegeben.

Als Maß für das Konditionierungslernen wurde der Mittelwert konditionierter Blinzler von

Block 1-5 bestimmt und mittels t -Test für unverbundene Stichproben zwischen den beiden Gruppen verglichen.

Mit einer Korrelationsanalyse nach Pearson wurde der Zusammenhang zu klinischen Parametern (Alter, Alter bei Krankheitsbeginn, Spontanblinzelrate, TWSTRS, TRS) untersucht. Weiter wurde die Wachstumsrate für die Zunahme der konditionierten Blinzler über die Konditionierungsphase bestimmt. Die Wachstumsrate wurde mit einer Korrelationsanalyse nach Pearson in Bezug auf das Alter der Teilnehmenden untersucht. Die durchschnittliche Spontanblinzelrate wurde mittels t -Test für unverbundene Stichproben zwischen den beiden Gruppen verglichen. Der Vergleich von PatientInnen mit und ohne Tremor, sowie der Vergleich der TeilnehmerInnen mit und ohne Migräne wird rein visuell dargestellt.

2.6.2. Blinzelreflex-Erholungsrate

Für den Vergleich der Faktoren Gruppe, Interstimulusintervall und der Interaktion zwischen Gruppe und Interstimulusintervall wurden ebenfalls RM-ANOVAs für Messwiederholungen durchgeführt. Abhängige Variable war der Faktor AUC-RATIO. Zwischensubjektfaktor war der Parameter GRUPPE (CD/HC). Der Innersubjektfaktor war das Interstimulusintervall. Zunächst wurde für jedes Interstimulusintervall einzeln ein t -Test für verbundene Stichproben durchgeführt; im Anschluss daran wurde eine RM-ANOVA über alle ISI berechnet.

Zum Vergleich der einzelnen (KA- und UA-)AUC-Werte zwischen den beiden Gruppen wurden, basierend auf der Annahme, dass die Messgrößen normalverteilt sind, t -Tests für verbundene Stichproben durchgeführt.

Der Zusammenhang der Blinzelreflex-Erholungsrate mit dem demographischen Parameter *Alter* wurde mittels Korrelation nach Pearson untersucht. Um den Einfluss des Alters auf die Blinzelreflex-Erholungsrate weiter zu untersuchen, wurde eine lineare Regression gerechnet. Hierfür werden Effektschätzer und das dazugehörige 95% KI angegeben.

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit dem Programm JASP (Version 0.16.2(Intel) und Version 0.16.3(Intel)) sowie Excel (Version 16.62). Für die statistische Auswertung wurde eine Beratung am Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck (IMBS) im Umfang von 10 Stunden in Anspruch genommen.

3. Ergebnisse

In dem Ergebnisteil dieser Arbeit werden zunächst beide Studienkohorten bezüglich ihrer anamnestischen und demographischen Daten gegenübergestellt. In den sich daran anschließenden Kapiteln werden die Ergebnisse der klassischen Blinzelreflex-Konditionierung und der Blinzelreflex-Erholungsrate ausführlich dargestellt und erläutert.

3.1. Studienkohorte

In den untenstehenden Tabellen wird die demographische Beschreibung des Patienten- und Probandenkollektives, getrennt nach Untersuchungsmethode, vorgestellt (siehe Tab. 4-7). Da die Datensätze von 5 PatientInnen und 3 Kontrollpersonen nur für die Blinzelreflex-Konditionierung verwertbar waren, mussten deren Datensätze der Blinzelreflex-Erholungsrate von der statistischen Analyse ausgeschlossen werden. Zum Ausgleich der Diskrepanz der Gruppengröße konnten drei weitere PatientInnen und sechs weitere Kontrollpersonen akquiriert und in die Studie zur Blinzelreflex-Erholungsrate eingeschlossen werden.

Tabelle 4: Blinzelreflex-Konditionierung – Beschreibung des Kollektivs 1/2

Merkmal	Ausprägung	CD-Gruppe	HC-Gruppe
Teilnehmende	N	18	18
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD)	60,1 (6,3)	61,1 (9,0)
	Median (Min./Max.)	61,5 (49/68)	61,5 (48/79)
Krankheitsdauer (Jahre)	Mittelwert (SD)	14,6 (10,8)	-
	Median (Min./Max.)	12,0 (1/41)	-
Spontanblinzelfrequenz/ min	Mittelwert (SD)	25 (15,0)	18 (10,0)
	Median (Min./Max.)	24,0 (7/55)	14,0 (8/41)
TWSTRS	Mittelwert (SD)	16,2 (5,5)	-
	Median (Min./Max.)	17,0 (7/24)	-
TRS	Mittelwert (SD)	1,8 (1,9)	-
	Median (Min./Max.)	1,5 (0/6)	-

Darstellung stetiger Variablen

CD=Cervical Dystonia, HC=Healthy Control

SD= Standardabweichung, Min.= Minimum, Max.= Maximum

TWSTRS= Torticollis Western Spasmodic Rating Scale, TRS=Tremor Rating Scale

Tabelle 5: Blinzelreflex-Konditionierung – Beschreibung des Kollektivs 2/2

Merkmal	Ausprägung	CD-Gruppe	HC-Gruppe
Ethnie	Kaukasisch	18 (100 %)	18 (100 %)
Geschlecht	Weiblich	13 (72 %)	10 (56 %)
	Männlich	5 (28 %)	8 (44%)
Migräne	Ja	6 (33,3 %)	1 (5,6 %)
	Nein	12 (66,7 %)	17 (94,4 %)
Tremor	Ja	13 (72 %)	-
	Nein	5 (28 %)	-
TOR1A, THAP1, GNAL, SGCE, GCH1- Genveränderungen, n	Ja	0 (0 %)	-
	Nein	18 (100 %)	-
ANO3-Genveränderung, n (%)*	Ja	0 (0 %)	-
	Nein	12 (100 %)	-

Darstellung nominaler Variablen

CD=Cervical Dystonia, HC=Healthy Control

** Sechs PatientInnen wurden nicht auf ANO3-Veränderung getestet.*

Tabelle 6: Blinzelreflex-Erholungsrate – Beschreibung des Kollektivs 1/2

Merkmal	Ausprägung	CD-Gruppe	HC-Gruppe
Teilnehmende	N	16	21
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD)	60,6 (6,1)	61 (8,6)
	Median (Min./Max.)	62,5 (51,0/68,0)	64,0 (46,0/74,0)
TWSTRS	Mittelwert (SD)	14,8 (5,8)	-
	Median (Min./Max.)	14,5 (4/23)	-
TRS	Mittelwert (SD)	2,0 (1,9)	-
	Median (Min./Max.)	2,0 (0/6)	-

Darstellung stetiger Variablen

CD=Cervical Dystonia, HC=Healthy Control

SD= Standardabweichung, Min.= Minimum, Max.= Maximum

TWSTRS= Torticollis Western Spasmodic Rating Scale, TRS=Tremor Rating Scale

Tabelle 7: Blinzelreflex-Erholungsrate – Beschreibung des Kollektivs 2/2

Merkmal	Ausprägung	CD-Gruppe	HC-Gruppe
Ethnie	Kaukasisch	16 (100 %)	21 (100 %)
Geschlecht	Weiblich	13 (81 %)	13 (62 %)
	Männlich	3 (19 %)	8 (38%)
Migräne	Ja	6 (37,5 %)	1 (4,8 %)
	Nein	10 (62,5 %)	20 (95,2 %)
Tremor	Ja	12 (75 %)	-
	Nein	4 (25 %)	-
TOR1A, THAP1, GNAL, SGCE, GCH1-Genverän- derungen, n (%)	Ja	0 (0 %)	-
	Nein	16 (100 %)	-
ANO3-Genveränderung, n (%)*	Ja	0 (0 %)	-
	Nein	10 (100 %)	-

Beschreibung nominaler Variablen

CD=Cervical Dystonia, HC=Healthy Control

** Sechs PatientInnen wurden nicht auf ANO3-Veränderung getestet.*

3.2. Klassische Blinzelreflex-Konditionierung

3.2.1. Konditionierungsphase

Die Veränderung des prozentualen Anteils konditionierter Blinzler an allen Blinzlern über die 13 Versuchsblöcke wird für beide Gruppen in Abbildung 13 dargestellt.

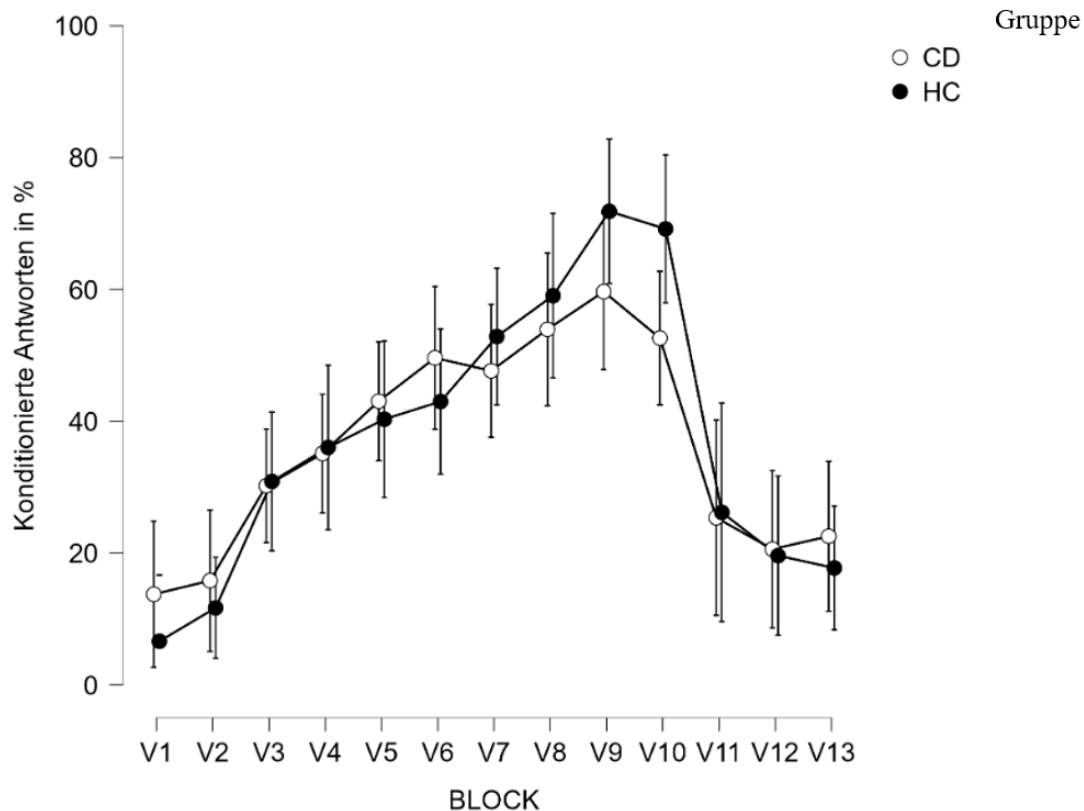


Abbildung 13: Klassische Blinzelreflex-Konditionierung

x-Achse: Versuchsblöcke V1-V10 (Konditionierungsphase) und V11-V13 (Extinktionsphase)

y-Achse: Prozentualer Anteil konditionierter Blinzler an allen Blinzlern pro Block.

Angegeben sind die Mittelwerte mit dazugehörigem 95% Konfidenzintervall

CD: Gruppe der PatientInnen mit zervikaler Dystonie, HC: Gruppe der gesunden Kontrollpersonen

Zur Analyse der Konditionierungsrate der beiden Gruppen über das Experiment hinweg wurden RM-ANOVAs berechnet.

Für die Konditionierungsphase ergab sich nach Greenhouse Geisser Korrektur ein signifikanter Effekt des Faktors BLOCK ($F(28,55)$; $df=4,11$; $p<0,001$). Im Post hoc Test zeigen sich die Konditionierungsraten in den Blöcken 1 und 2 signifikant niedriger als in allen folgenden Blöcken. Die detaillierten Ergebnisse sind im Anhang (siehe Kapitel 9.2.1.) dargestellt.

Die Signifikanz des Faktors BLOCK zeigt, dass sich die Anzahl konditionierter Blinzler

über die Blöcke hinweg unterscheiden. Darüber hinaus zeigt die Zunahme des Anteils konditionierter Blinzler, dass das Erlernen der konditionierten Reaktion durch die kontinuierliche Paarung von CS und US über die Blöcke hinweg entsteht. Damit werden die Erwartungen an das Experiment erfüllt. Das Konditionierungsverhalten kann in beiden Gruppen nachgewiesen werden.

Kein Effekt konnte jedoch für den Zwischensubjektfaktor GRUPPE ($F(0,02)$; $df=1$; $p=0,90$) oder die Interaktion von BLOCK und GRUPPE ($F(0,92)$; $df=4,11$; $p=0,46$) gezeigt werden. Das deutet darauf hin, dass die untersuchten Personen aus der Patienten- und Probandengruppe sich bezüglich der Konditionierungsraten nicht unterscheiden und beide Gruppen eine Zunahme der Konditionierungsrate über die ersten zehn Blöcke hinweg aufweisen.

Aus dieser Erkenntnis lässt sich folgendes Ergebnis ableiten: Es konnte kein Unterschied zwischen den PatientInnen mit zervikaler Dystonie und den gesunden Kontrollpersonen in der klassischen Konditionierung auf einen Ton-Stimulus festgestellt werden. Die Hypothese einer defizitären Reizverarbeitung im assoziativ motorischen Lernen in der Patientengruppe kann auf Basis der erhobenen Daten nicht gestützt werden.

3.2.2. Extinktionsphase

Für die Extinktionsphase isoliert wurde ebenfalls eine RM-ANOVA gerechnet. Sie ergab nach Greenhouse-Geisser Korrektur keinen Effekt für den Faktor BLOCK ($F(1,46)$; $df=1,88$; $p=<0,24$). Ebenfalls ohne Effekt war der Faktor GRUPPE ($F(0,04)$; $df=1$; $p=0,84$) oder die Interaktion von GRUPPE und BLOCK ($F(0,28)$; $df=1,83$; $p=0,0,74$). Es konnte also kein Unterschied zwischen ProbandInnen und PatientInnen in der Extinktionsphase gefunden werden.

Um zu prüfen, ob in der Extinktionsphase das konditionierte Blinzeln verlernt wurde, wurde der letzte Block der Konditionierungsphase (Block 10) und der letzte Block der Extinktionsphase (Block 13) der gesamten Studienkohorte mittels eines t -Tests für verbundene Stichproben verglichen (Mittelwertsunterschied=40,48; 95% KI [30,02; 50,89]; $p = <0,001$). Auch der Vergleich des letzten Blocks der Konditionierungsphase (Block 10) zum ersten Block der Extinktionsphase (Block 11) ergab im t -Test für verbundene Stichproben signifikante Unterschiede des Anteils konditionierter Antworten (Mittelwertsunterschied=34,89; (95% KI[21,97; 47,81]; $p = <0,001$). Das bedeutet, dass die gesamte Studienkohorte schon innerhalb der ersten zehn alleinigen Ton-Applikationen verlernt hat, auf den Ton zu blinzeln. Das angelernte Verhalten wurde also zügig wieder verlernt.

3.2.3. Weitere Auswertungen

Um zu testen, ob es einen Zusammenhang von demographischen oder krankheitsspezifischen Faktoren mit dem Konditionierungslernen gibt, wurden für diese Korrelationsanalysen der Mittelwerte des prozentualen Anteils konditionierter Blinzler der ersten fünf Blöcke verwendet. Es wurden verschiedene demographische Parameter der Patientenkohorte auf ihre Korrelation zu dem Maß für Lernen getestet. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Mittelwertsunterschied=2,46; 95% KI[-12,56; 17,48]; $p=0,74$). Alle Analysen blieben ohne Signifikanz (siehe Tab. 8).

Tabelle 8: Blinzelflex-Konditionierung - Korrelationsanalyse

Merkmal	Pearson's r [95 % Konfidenzintervall]	p -Wert
Alter	-0,09 [-0,41;0,25]	0,61
Alter zu Krankheitsbeginn	0,23 [-0,27;0,63]	0,36
Krankheitsdauer	-0,21 [-0,62;0,28]	0,40
Spontanblinzlerate	0,30 [-0,03;0,57]	0,30
TWSTRS	-0,41 [-0,74;0,09]	0,10
TRS	0,01 [-0,54;0,56]	0,96

TWSTRS = Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TRS = Tremor Rating Scale

Als Maß für die Zunahme der Konditionierung über die Blöcke hinweg, wurde für jeden Teilnehmenden die mittlere Wachstumsrate ($\bar{p} = \left(\frac{x_n}{x_0}\right)^{\frac{1}{n}} - 1$) der konditionierten Antworten pro Block ermittelt.

(\bar{p} = relative Änderung eines Wertes im Vergleich zu seinem Vorgängerwert; x_n = Wert am Ende des Zeitraumes; x_0 = Startwert; n = Anzahl Perioden).

Der errechnete Wert wurde mit dem Alter der gesamten Kohorte auf Korrelation überprüft. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden (Pearsons $r = -0,010$; 95% KI [-0,34; 0,32]; $p=0,952$).

Da es Hinweise gibt, dass die spontane Blinzlerate, das Vorliegen eines zusätzlichen Tremors oder einer Migräne einen Effekt auf die zerebelläre Funktion haben könnte, wurden dies Faktoren ebenfalls untersucht. Die spontane Blinzlerate unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (Mittelwertdifferenz 6,27; 95% KI[-2,77; 15,31]; $p=0,17$).

Aufgrund der geringen Gruppengröße bei Aufteilung der Patientenkohorte in CD mit Tremor und CD ohne Tremor wurde auf die Durchführung eines statistischen Tests verzichtet; der Vergleich wird visuell dargestellt (siehe Abb. 14). Die Blinzelreflex-Konditionierung von PatientInnen mit und ohne Tremor zeigt einen ähnlichen Kurvenverlauf. Die Zunahme konditionierter Antworten steigt in Block 1-10 bis auf ein ähnliches Niveau konditionierter Antworten, das Verlernen in Block 11-13 gleicht sich ebenfalls zwischen den beiden Gruppen.

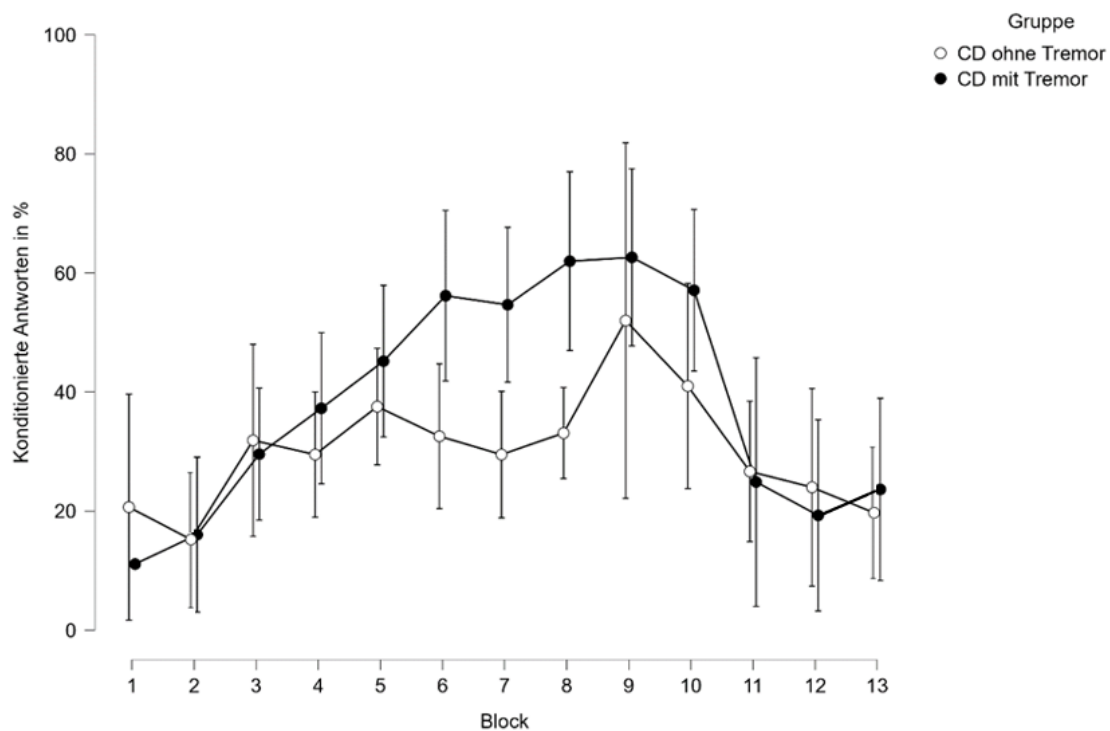


Abbildung 14: Klassische Blinzelreflex-Konditionierung - Konditionierungsverhalten von PatientInnen mit und ohne Tremor

x-Achse: Versuchsblock V1-V10 (Konditionierungsphase) und V11-V13 (Extinktionsphase)

y-Achse: Anteil konditionierter Blinzler an allen Blinzlern pro Block in %

Angegeben sind die Mittelwerte mit dem Konfidenzintervall von 95%

CD: Gruppe der PatientInnen mit zervikaler Dystonie

Ein Drittel der PatientInnen mit zervikaler Dystonie gab an, unter Migräne zu leiden. Ob Migräne einen Effekt auf das Konditionierungslernen hat, wurde ebenfalls untersucht. Auch hier werden die Daten graphisch dargestellt (siehe Abb. 15).

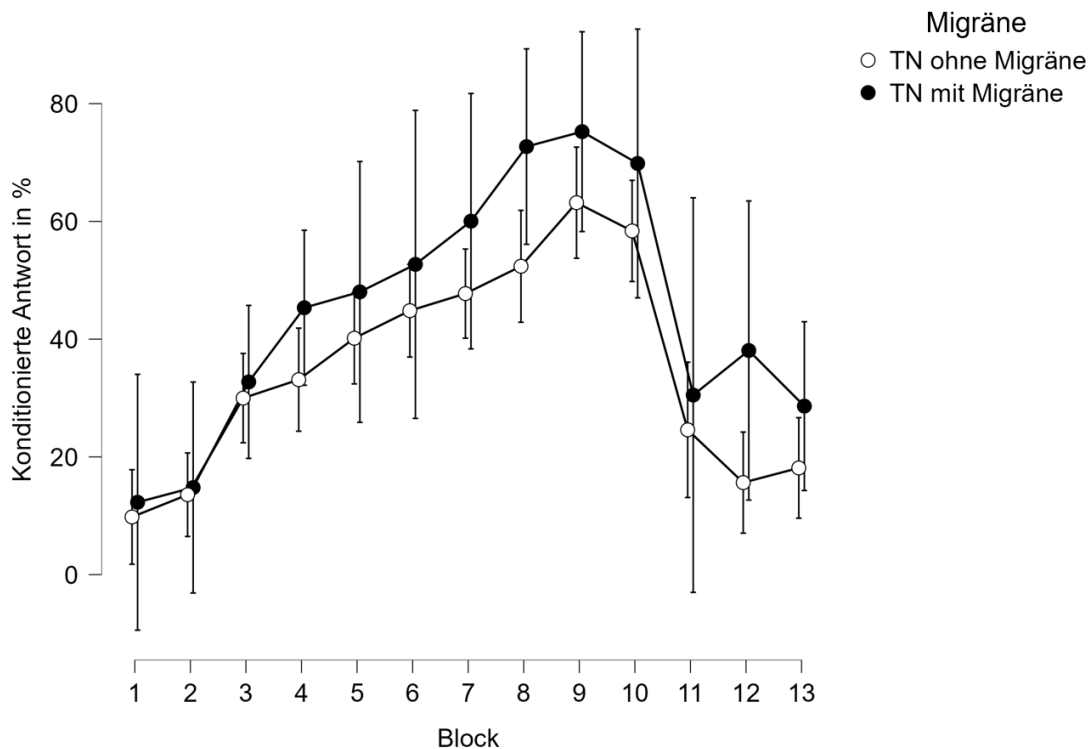


Abbildung 15: Klassische Blinzelreflex-Konditionierung - Konditionierungsverhalten von TeilnehmerInnen mit und ohne Migräne

x-Achse: Versuchsblock 1-10 (Konditionierungsphase) und 11-13 (Extinktionsphase)

y-Achse: Anteil konditionierter Blinzler an allen Blinzlern pro Block in %

Angabe sind die Mittelwerte mit dem Konfidenzintervall von 95%

TN: TeilnehmerInnen beider Gruppen

Studien zur klassischen Blinzelreflex-Konditionierung bei Menschen mit Migräne ohne Dystonie zeigten eine signifikant verminderte Akquise konditionierter Blinzler im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Die Messung wurde in einem schmerzfreien Intervall durchgeführt (161,162). Die reduzierte Konditionierung bei Migräne-PatientInnen kann in vorliegender Studie nicht bestätigt werden.

3.3. Blinzelreflex-Erholungsrate

3.3.1. Inhibition der konditionierten R2-Antwort

Es wurde zunächst geprüft, ob die Blinzler durch die Konditionierung supprimiert wurden. Hierzu wurden einzelne *t*-Tests für verbundene Stichproben für die Patienten- und Kontrollgruppe und für jedes Interstimulusintervall (200, 300, 500, 1000, 3000ms) durchgeführt (siehe Tab. 9).

Tabelle 9: Blinzelreflex-Erholungsrate - AUC-Werte

ISI (ms)	Gruppe	Reaktion	AUC MW (SD) (mV/ms)	p-Wert (t-Test)
200	CD	UA	4,077 (2,265)	<0,001*
		KA	2,380 (1,630)	
	HC	UA	3,424 (3,131)	<0,001*
		KA	1,584 (1,505)	
300	CD	UA	4,550 (2,679)	<0,001*
		KA	2,748 (1,746)	
	HC	UA	3,368 (2,494)	<0,001*
		KA	1,785 (1,530)	
500	CD	UA	4,518 (2566)	<0,001*
		KA	3,110 (1,790)	
	HC	UA	3,406 (3,057)	<0,001*
		KA	2,433 (2,361)	
1.000	CD	UA	4,302 (2,423)	<0,001*
		KA	3,428 (2,127)	
	HC	UA	3,273 (2,452)	<0,001*
		KA	2,447 (1,924)	
3.000	CD	UA	4,665 (3,216)	<0,001*
		KA	3,848 (2,453)	
	HC	UA	3,361 (2,839)	<0,001*
		KA	2,901 (2,399)	

Dargestellt sind die durchschnittlichen Mittelwerte und Standardabweichungen der AUC-Werte von UA und KA der CD- und HC-Gruppe bei jedem Interstimulusintervall. Es wurde für jedes ISI separat ein t-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der UA zur KA berechnet. p- und t- Werte werden auf einem Signifikanzniveau von 5% angegeben. Der p-Wert wurde nicht für multiples Testen korrigiert.

Signifikante Werte sind mit einem Stern gekennzeichnet.

ISI = Interstimulusintervall, CD = Cervical Dystonia, HC = Healthy Control, AUC = Area under the Curve, KA = Konditionierte R2-Antwort, UA = Unkonditionierte R2-Antwort, SD = Standardabweichung, mV = Millivolt, ms = Millisekunden

Das Ergebnis zeigt einen signifikanten Unterschied der AUC-Mittelwerte der unkonditionierten R2-Antwort (UA) zu der konditionierten R2-Antwort (KA) in beiden Gruppen und über alle ISI hinweg. Der inhibitorische Effekt der unkonditionierten R2-Antwort führt in

allen ISI zu einem signifikanten Unterschied der AUC von KA und UA. Die steigenden Mittelwerte der konditionierten R2-Antwort von ISI=200 ms bis zu ISI=3000 ms weisen die geringer werdende Inhibition bei länger werdendem Interstimulusintervall nach.

3.3.2. Gruppenvergleich

Für die Blinzelreflex-Erholungsrate wurde zunächst die Fläche unter der rektifizierten, gleichgerichteten EMG-Kurve (AUC) der unkonditionierten- und konditionierten R2-Antwort berechnet. Durch Division der beiden AUC (KA/UA) entsteht die AUC-Ratio, ein Maß dafür, wie stark der unkonditionierte Blinzler den konditionierten Blinzler supprimiert (144–146,163).

Die AUC-Ratios wurden dann in Abhängigkeit von der Länge des Interstimulusintervalls aufgetragen und so als Blinzelreflex-Erholungskurve visualisiert (siehe Abb. 16).

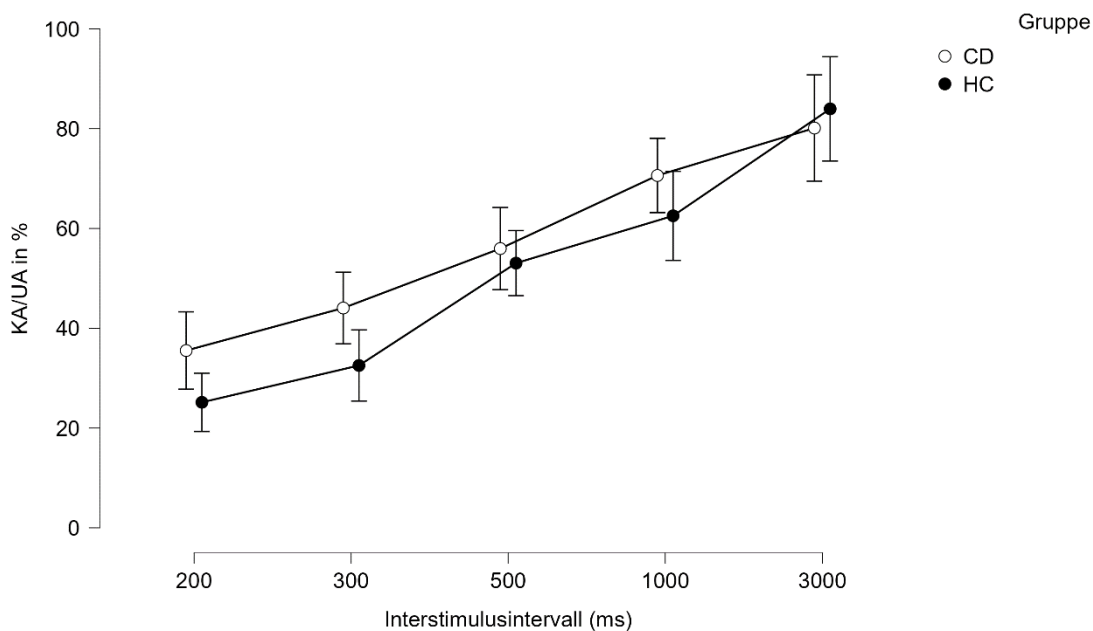


Abbildung 16: Blinzelreflex-Erholungsrate von Patienten (CD)- und Kontroll- (HC) Gruppe. Auf der X-Achse ist die Länge des Interstimulusintervalle in Millisekunden (ms) angegeben. Auf der Y-Achse ist die AUC-Ratio aus konditionierter R2- und unkonditionierter R2-Antwort aufgetragen. Angegeben sind Mittelwerte und das 95% Konfidenzintervall.

Tabelle 10 zeigt die Mittelwerte der AUC-Ratios beider Gruppen für jedes Interstimulusintervall. Zur Bildung der AUC-Ratio einer ganzen Gruppe für die verschiedenen ISI, wurden die Mediane der UA respektive KA eines einzelnen Teilnehmenden pro ISI bestimmt. Aus allen Medianen eines ISI und einer Gruppe wurde der Mittelwert errechnet. Die Zunahme der AUC-Ratio bei länger werdendem ISI zeigt die Zunahme der zweiten Blinzlers (konditionierte R2-Antwort) im Vergleich zum ersten Blinzler (unkonditionierte R2-Antwort). Während bei 200 ms die konditionierte R2-Antwort in der HC-Gruppe 25% von der unkonditionierten R2-Antwort beträgt, sind es bei 3000 ms rund 84%.

Tabelle 10: Blinzelflex-Erholungsrate - Mittelwerte und Standardabweichungen der AUC-Ratio

ISI (ms)	Gruppe	AUC-Ratio
		Mittelwert in % (SD%)
200	CD	35,53 (19,62)
	HC	25,15 (19,69)
300	CD	44,05 (19,93)
	HC	32,54 (21,99)
500	CD	55,97 (21,57)
	HC	53,05 (23,97)
1.000	CD	70,62 (15,13)
	HC	62,54 (21,30)
3.000	CD	80,13 (19,63)
	HC	83,98 (19,29)

AUC-Ratio Mittelwerte und Standardabweichungen in % für die Interstimulusintervalle 200ms, 300ms, 500ms, 1000ms, 3000ms.

ISI = Interstimulusintervall, AUC = Area under the Curve, KA = Konditionierte R2-Antwort, UA = Unkonditionierte R2-Antwort, SD = Standardabweichung

3.3.3. Interstimulusintervall

Es wurde eine RM-ANOVA über alle ISI durchgeführt (siehe Tab. 11).

Als Innersubjektfaktor galt das Interstimulusintervall, als Zwischensubjektfaktor die GRUPPE (CD/HC). Abhängige Variable war die AUC-Ratio von Patienten- und Kontrollgruppe. Nach Greenhouse-Geisser-Korrektur konnte ein signifikanter Einfluss des Interstimulusintervalls auf die Blinzelflex-Erholungsrate nachgewiesen werden ($F(56,86)$; $df=2,97$; $p=0,001$). Im Post Hoc Test zeigte sich eine signifikante Abschwächung der Reflexantwort im Vergleich zum ISI 3000 ms. Die detaillierten Ergebnisse des Post Hoc

Tests werden im Anhang berichtet (siehe Kapitel 9.2.2.).

Tabelle 11: Blinzelreflex-Erholungsrate – ANOVA über alle Interstimulusintervalle

Innersubjekt-Faktoren	Sphärizitätsverletzung	Quadratsumme	df	Quadratisches Mittel	F	p
Interstimulusintervall (ms)	Keine	63611,27	4,00	15902,82	56,86	<0,001*
	Greenhouse-Geisser	63611,27	2,98	21379,51		<0,001*
Interstimulusintervall x Gruppe	Keine	1454,93	4,00	363,74	1,3	0,26
	Greenhouse-Geisser	1454,93	2,98	489,00		0,28
Zwischen-subjekt-Faktoren	Sphärizitätsverletzung	Quadratsumme	df	Quadratisches Mittel	F	p
Gruppe	Gruppe	1532,56	1	1532,56	1,57	0,22
	Residuals	34195,81	35	977,03		

*Signifikante Werte sind mit einem Stern gekennzeichnet.

Es zeigt sich, dass die AUC-Ratio mit Verlängerung des Interstimulusintervalls steigt. Das Ausmaß der konditionierten R2-Antwort wird also bei zunehmendem ISI stetig größer und nähert sich dem der unkonditionierten R2-Antwort an. Die supprimierende Wirkung der unkonditionierten R2-Antwort lässt mit länger werdendem Interstimulusintervall nach. Kein Effekt fand sich bei Vergleich der AUC-Ratios bzgl. der beiden Gruppen ($F(1,57)$; $df=1$; $p=0,22$). Ebenso nicht für die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und Interstimulusintervall ($F(1,30)$; $df=2,97$; $p=0,27$). Da in der Literatur für fokale Dystonien auffällige Blinzelreflex-Erholungsraten beschrieben worden sind, wurde, um eventuelle kleine Effekte nicht zu übersehen, trotz des nicht vorhandenen Gruppeneffektes in der ANOVA, t -Tests zum Vergleich der Gruppen zu jedem einzelnen ISI durchgeführt (142). Auch hier ergab sich kein Unterschied (siehe Tab. 12).

Tabelle 12: Blinzelreflex-Erholungsrate – Vergleich der Gruppen in den einzelnen Interstimulusintervallen

ISI (ms)	Mittelwertsdifferenz mit 95 % Konfidenzintervall	p-Wert
200	10.380 [-2,866; 23,626]	0,121
300	11.516 [-2,719; 25,750]	0,109
500	2.921 [-12,555; 18,396]	0,704
1000	8.079 [-4,654; 20,812]	0,206
3000	-3.848 [-16,942; 9,246]	0,555

t-Tests für unverbundene Stichproben zum Vergleich der beiden Gruppen für jedes einzelne Interstimulusintervall.

ISI= Interstimulusintervall, ms= Millisekunden

3.3.4. Spontanblinzelrate

Für die PatientInnen und ProbandInnen, die auch an der Untersuchung zur Blinzelreflex-Konditionierung teilgenommen hatten, lagen Daten zur Spontanblinzelrate vor (13 PatientInnen und 15 ProbandInnen). Die durchschnittliche Blinzelrate der CD-PatientInnen betrug 23,5/min (min. 7,1/min; max. 52,7/min), die der gesunden KontrollprobandInnen 16,4/min (min. 8,6/min; max. 40,8/min). Im Vergleich der beiden Gruppen mittels *t*-Tests konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,091$).

Es wurde eine Korrelationsanalyse zwischen deren spontaner Blinzelrate und der Inhibition der konditionierten R2-Antwort bei einer ISI-Länge von 200ms untersucht. Es liegt keine Korrelation dieser Parameter vor ($p=0,482$).

3.3.5. Alter

Mittels Korrelation nach Pearson wurde der Zusammenhang des Alters der untersuchten Person auf die Inhibition der konditionierten R2-Antwort bei dem Interstimulusintervall von 200 ms, dem ISI mit dem stärksten Effekt, untersucht. Es zeigte sich eine Korrelation (Pearsons $r = -0,338$; $p=0,041$). Anschließend wurde der Einfluss des Alters auf die AUC-Ratio untersucht. Bei einem Interstimulusintervall von 200ms, also zu dem Zeitpunkt der stärksten Inhibition, zeigt sich der in Abbildung 17 dargestellte Einfluss des Alters der Untersuchten auf die AUC-Ratio.

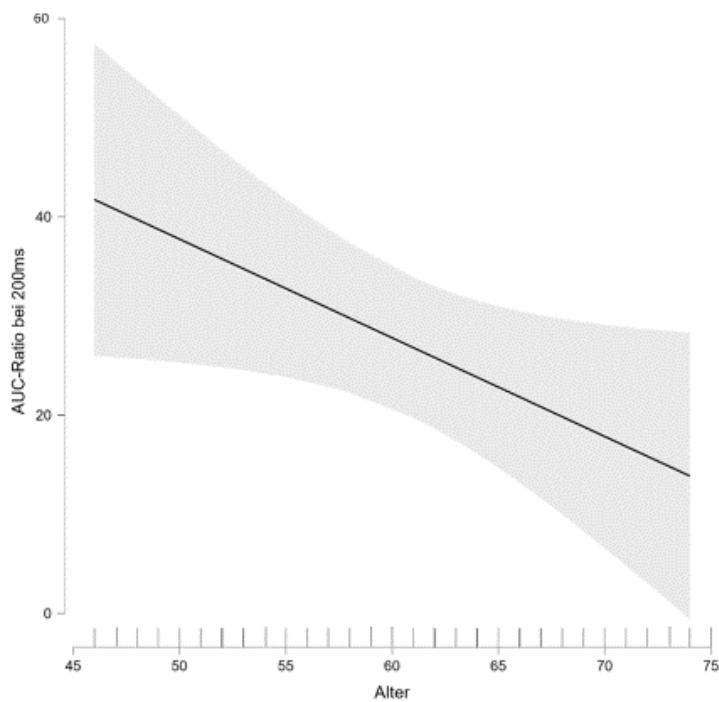


Abbildung 17: Blinzelreflex-Erholungsrate - Regression des Alters auf die AUC-Ratio bei einem Interstimulusintervall von 200ms

Die lineare Regressionsanalyse ergab einen Effekt des Alters auf die AUC-Ratio zum 5% Signifikanzniveau ($-0,995$; $SE= 0,47$; $95\% \text{ KI } [-1,946; -0,045]$; $p=0,041^*$). Dies zeigt, dass die Suppression der Reflexantwort mit zunehmendem Lebensalter stärker wird.

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Rolle des Kleinhirns in der Pathogenese der zervikalen Dystonie weiter zu erforschen und mögliche Endophänotypen der Erkrankung zu identifizieren. Hierzu wurden verschiedene subkortikale Netzwerke bei PatientInnen mit zervikaler Dystonie mittels anerkannter Methoden untersucht. Zunächst wurden die Teilnehmenden der klassischen Konditionierung des Blinzelreflexes als eine etablierte Lernaufgabe zur Testung von Kleinhirnfunktionen unterzogen (127,131). Außerdem erfolgte die Erhebung der Blinzelreflex-Erholungsrate, welche die subkortikalen Netzwerke unter Beteiligung von Hirnstammstrukturen testet (144,145,148).

Es wurden PatientInnen mit zervikaler Dystonie mit einer Gruppe geschlechts- und altersangepasster Kontrollpersonen verglichen. Die Ergebnisse der Untersuchungen im Vergleich mit der beiden untersuchten Gruppen werden im Folgenden diskutiert.

4.1. Klassische Blinzelreflex-Konditionierung

Dies ist die erste Studie, die PatientInnen mit zervikaler Dystonie mit Luft-stimulierter klassischer Blinzelreflex-Konditionierung untersucht hat. Die nach Auswertung der erhobenen Daten zu treffenden Aussagen sind:

- Es kann kein Unterschied in der klassischen Blinzelreflex-Konditionierung auf eine Luft-/Tonstimulation zwischen PatientInnen mit zervikaler Dystonie und gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden. In der Extinktionsphase wurde ebenfalls kein Gruppenunterschied festgestellt.
- Weder in der klinisch-neurologischen Untersuchung noch in der elektrophysiologischen Testung wurden Hinweise auf Kleinhirndefizite in der Patientengruppe gefunden.
- Die klassische Blinzelreflex-Konditionierung eignet sich nicht als Endophänotyp für zervikale Dystonie.

Die vorgestellten Ergebnisse unterscheiden sich insbesondere im ersten Punkt von Studien anderer Forschungsgruppen, die PatientInnen verschiedener Dystonie-Subtypen eine verringerte Blinzelreflex-Konditionierung nachwiesen (140,141,164–166). Auch eine Untersuchung, die sich ebenfalls explizit mit zervikaler Dystonie befasste, konnte eine defiziente Blinzelreflex-Konditionierung in der Patientengruppe feststellen (165). Zwischen den o.g. Studien und den hier präsentierten Ergebnissen bestehen relevante methodische und statistische Unterschiede. Die Unterschiede werden in folgenden Kapiteln diskutiert.

4.1.1. Stimulationsart

In allen Studien - außer der vorliegenden - wurde ein Konditionierungsparadigma mit elektrischer Stimulation des N. supraorbitalis als unkonditionierter Stimulus angewandt. Die Luft-Stimulation, wie sie in dieser Studie eingesetzt worden ist, wurde insbesondere deswegen ausgewählt, da sie einer physiologischen Reizung des Auges ähnlicher ist als ein elektrischer Reiz. Der Luftstimulus löst den Blinzelflex ebenso zuverlässig aus wie eine Strom-Stimulation (167,168). Der elektrische Reiz unterhalb des Auges ist jedoch stärker Angst-assoziiert als die Stimulation durch Luft (168).

Außerdem wird durch die elektrische Stimulation zusätzlich die Muskulatur direkt und kutane sensorische Fasern stimuliert. Daher ist anzunehmen, dass hierdurch andere Netzwerke aktiviert werden. Direkte Vergleiche zwischen Luft- und Stromstimulation liegen bisher nur für Studien zu der Blinzelflex-Erholungsrate vor (119,159). Dort ließ sich ein signifikanter Effekt der Stimulationsart nachweisen. Mangels Daten zum Vergleich der Stimulationsarten bei Konditionierung lässt sich vermuten, dass die Art und Weise der Reizung u.a. eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien sein könnte.

4.1.2. Kohorte

Ein weiterer, wahrscheinlich wichtiger Umstand ist, dass die Gruppeneffekte in einigen Studien erst dann signifikant wurden, als „non-responder“ ausgeschlossen wurden (164,165). Damit waren die Studienteilnehmer der Patientengruppe gemeint, die keine konditionierten Blinzler im Laufe des Experiments zeigten. Die nach Exklusion verbleibende Kohorte bestand bei Hoffland et al. aus sechs PatientInnen ohne Intervention und acht, die eine zerebelläre Theta-Burst-Stimulation erhielten. Erst bei Vergleich dieser modifizierten Kohorte konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zu den gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden (165).

Auch in der Studie von Teo et al. mit insgesamt zwölf Dystonie-PatientInnen, davon sieben mit zervikaler Dystonie, wurden die „non-responder“ von der statistischen Analyse ausgeschlossen. Es blieben fünf PatientInnen und sechs Kontrollpersonen übrig, bei deren Vergleich sich ein signifikanter Gruppeneffekt für die Extinktionsphase ergab (164). Beide Studien nutzen zudem abweichend strukturierte Versuchsaufbauten für die Konditionierung. Die Studienprotokolle legten eine Konditionierungsphase mit sechs Blöcken fest, darauffolgend ein Block zur Extinktion. Jeder Block enthielt elf Trials. Auch die Parameter zur Detektion konditionierter Antworten unterscheiden sich von dem hier angewandten Studienprotokoll (164,165).

Die geringen Gruppengrößen und die statistischen sowie methodischen Unterschiede erschweren direkte Vergleiche und das Ziehen von Schlussfolgerungen.

4.1.3. Zerebelläre Pathologie durch Begleiterkrankungen

Weitere Studien, die Dystonie-PatientInnen eine verminderte Blinzelreflex-Konditionierung nachwiesen, schlossen andere Subtypen der Dystonie und/oder Dystonie mit Begleiterkrankungen mit ein (141,159).

Die Arbeitsgruppe von Antelmi und Teo et al. wiederholte ihr oben vorgestelltes Paradigma an 25 PatientInnen mit zervikaler Dystonie mit und ohne Tremor (141). Sie fanden zwar einen signifikanten Unterschied zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der Gruppe mit Dystonie und Tremor, keinen Unterschied jedoch zwischen den Gesunden und den PatientInnen ohne Tremor (141). Sie schlussfolgerten, dass möglicherweise der Tremor die Ursache der unterschiedlichen Konditionierungsrate sei, nicht die Dystonie. In dieser Hypothese trennten sie die Pathogenese der Dystonie von der des Tremors und sprachen sich für eine Kleinhirnbeteiligung am Tremor und demzufolge veränderter Blinzelreflex-Konditionierung lediglich bei Tremor oder Tremor-begleiteter Dystonie aus (141).

Dies konnte durch Studien an PatientInnen, die an einem Essentiellen Tremor (ET) ohne Dystonie leiden, untermauert werden. Die betroffenen PatientInnen zeigten ebenfalls ein geringeres Maß an Konditionierung als gesunde Kontrollen (169–171).

Zuletzt seien noch Studienarbeiten mit Myoklonus Dystonie-Erkrankten genannt. Für die Myoklonus Dystonie gibt es starke Evidenz einer zerebellären Beteiligung (172,173). In der eigenen Arbeitsgruppe wurde mit dem gleichen experimentellen Aufbau wie in der vorliegenden Studie bei Myoklonus Dystonie-PatientInnen eine deutlich reduzierte Blinkreflexkonditionierung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe festgestellt. Nach Konsum von Alkohol normalisierte sich die Blinzelreflexkonditionierung (159). In anderen Untersuchungen fand sich der Gruppenunterschied zwar nicht in der Konditionierungs-, jedoch in der Extinktionsphase (174,175). Die Myoklonus Dystonie-Gruppe behielt das erlernte Verhalten signifikant länger bei als die gesunden Kontrollpersonen (174,175).

Es muss also die Überlegung angestrengt werden, ob eine veränderte Konditionierungsrate möglicherweise auf eine Ko-Pathologie wie den (Essentiellen) Tremor oder eine Myoklonie zurückzuführen ist und nicht auf die Dystonie-Entität.

Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Untersuchung eine isolierte Betrachtung der PatientInnen mit Dystonie und mit Tremor vorgenommen. Es fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Gesunden oder zu den Betroffenen ohne Tremor.

Zu bedenken gilt dabei der in vorliegender Kohorte gering ausgeprägte Schweregrad von sowohl der Dystonie (gemessen mit dem TWSTRS), wie auch dem Tremor (gemessen mit Part A der TRS). Die Patientengruppe der Studie von Hoffland et al. wies höhere TWSTRS-Werte, die von Antelmi höhere TWSTRS- und TRS-Werte auf (164,165). Es könnte also sein, dass die PatientInnen vorliegender Studie geringere Beeinträchtigungen durch den Tremor hatten und der geringere Tremor zu schwach für eine Einflussnahme auf die Konditionierung war. In der Studie von Antelmi et al. zeigten die PatientInnen, mit und ohne Tremor, trotz nahezu gleichem TWSTR-Scoring, jedoch unterschiedliche Konditionierungsraten. Daraus lässt sich ableiten, dass eine Differenz im TWSTRS allein keine valide Erklärung für unterschiedliche Konditionierung ist. Der schwächere Tremor (und der damit niedrigere TRS-Wert) scheint als Erklärung plausibler. Auch wenn bezüglich des TRS die Einschränkung gilt, dass in vorliegender Studie nur Teilbereich A, also der klinisch relevante Part, erhoben wurde. Die Vergleichbarkeit zu anderen Studien ist damit eingeschränkt.

4.1.4. Spontanblinzelrate

Die Auswertung der spontanen Blinzelrate ergab keinen signifikant erhöhten Wert in der CD-Gruppe im Vergleich zu der Gruppe der Gesunden. Andere Untersuchungen konnten bei PatientInnen mit zervikaler Dystonie eine signifikant erhöhte Spontanblinzelrate nachweisen (176). Die Ergebnisse sind hier also unterschiedlich. Als eine mögliche Erklärung für den bei unserer Studie fehlenden Gruppenunterschied könnte eine Beobachtung an PatientInnen mit Blepharospasmus dienen (92,177). Unter Ruhebedingungen lag bei Dystonie-Betroffenen eine erhöhte, im Gespräch hingegen eine erniedrigte Spontanblinzelrate vor (177). Bei gesunden Personen zeigte sich, dass die Blinzelrate im Gespräch stieg und bei Leseaufgaben sank (178). So mutmaßten die Forscher, dass das Gespräch für die PatientInnen wie eine *sensory Trick* gewirkt haben könnte (92). Möglicherweise könnte in vorliegender Untersuchung die aufmerksamkeitsbündelnde Betrachtung des Videofilms zu einer unterschiedlichen Veränderung der spontanen Blinzelrate in den zwei Gruppen geführt haben.

4.1.5. Alter

Einen Einfluss des Alters auf die Akquise konditionierter Reaktionen wurde in mehreren Experimenten bestätigt (179,180). In der vorliegenden Studie konnte jedoch kein Einfluss des Alters auf die Konditionierung beobachtet werden. Das könnte daran liegen, dass die Altersspanne bewusst klein gehalten wurde und sich fast alle Untersuchten bereits jenseits des 50 Lebensjahres befanden.

4.1.6. Zusammenfassung

Einige Studien stellen eine verminderte Blinzelreflex-Konditionierung bei PatientInnen mit Dystonie fest, andere Untersuchungen legen Ergebnisse vor, die keinen Gruppenunterschied nachweisen konnten. Die heterogene Studienlage zeigt, dass eine veränderte Blinzelreflex-Konditionierung kein allgemeines Phänomen der Dystonie, sondern möglicherweise das einzelner Dystonie-Subtypen ist.

Bei genauer Betrachtung der Studienlage fällt auf, dass Gruppenunterschiede meist nur in sehr kleinen Kohorten unter Ausschluss sogenannter „non-responder“ zu finden waren. Oder aber bei Betroffenen, die über die Dystonie hinaus noch unter weiteren Symptomen oder Komorbiditäten litten. Das Ausmaß der Konditionierung ist individuell unterschiedlich stark ausgeprägt, sodass insbesondere Untersuchungen an kleinen Kohorten Gefahr laufen, nicht repräsentativ zu sein (179–182).

Sadnicka et al. publizierten eine Metaanalyse über Studien zur klassischen Blinzelreflex-Konditionierung bei Dystonie-PatientInnen. Sie konnten einerseits keine Evidenz für eine Veränderung der Konditionierungsfähigkeit bei Dystonie finden, andererseits legten sie darüber hinaus dar, dass es Gruppengrößen (PatientInnen/ProbandInnen) von jeweils über 700 Teilnehmern bedarf, um überhaupt auf dem 5% Niveau stabile Gruppenunterschiede detektieren zu können (181). Für eine Erkrankung bei der die Subtypen für sich genommen als seltene Erkrankungen zählen, ist dies eine praktisch kaum zu verwirklichende Anforderung (183–185).

In vorliegender Studie wurde weder im Konditionierungsverhalten noch in der klinisch-neurologischen Untersuchung Hinweise auf ein Kleinhirndefizit gefunden. Das könnte an einer zu geringen Sensitivität des Paradigmas für die mögliche Kleinhirnpathologie bei Dystonie liegen. Oder aber daran, dass die mittels klassischer Konditionierung getesteten Kleinhirnfunktionen und -bereiche (siehe Kapitel 1.3) nicht von der Dystonie-Pathologie betroffen sind (181,186). Zum Verständnis dieses Sachverhaltes könnte eine Forschungsarbeit an einem datengesteuerten *Spiking-Neural-Network* des Kleinhirns dienen (187).

Unter Simulation von Pathologien, die bei dystonen Mäusen gefunden wurden, wurde die klassische Konditionierung getestet. Bei Simulation von gemindertem olivocerebellären Einfluss und bei Simulation veränderten Purkinje-Zell-Entladungsraten wurde ein defizitäres Konditionierungsverhalten präsentiert (187). Bei Einstellung von veränderter exzitatorischer und inhibitorischer Synapsen-Dichte als Projektion auf die Purkinje-Zellen hinge-

gen, berechnete das Modell keine Veränderung im Konditionierungslernen (187). Möglicherweise betreffen unterschiedliche Dystonie-Subtypen unterschiedliche Knotenpunkte der Kleinhirnfunktion. Und nur bei Aufeinandertreffen der Dystonie auf jene, von der Konditionierung getestete Knotenpunkte, kann ein pathologisches Konditionierungslernen nachgewiesen werden (181,186).

Auch die Entwickler des *Spiking-Neural-Networks* schlugen als Erklärung für die inkonsistenten Ergebnisse eine Heterogenität der mikroskopischen Pathologien zwischen verschiedenen Dystonie-Subtypen vor (187).

Da eine zerebelläre Beteiligung bei zervikaler Dystonie mannigfaltig belegt wurde, soll vorliegende Dissertationsarbeit keinesfalls eine Ablehnung der Netzwerkhypothese unter Einbezug des Kleinhirns darstellen (30,188–190). Vielmehr soll die Vermutung aufgestellt werden, dass die zervikale Dystonie zu eben jenen Dystonie Formen zählt, deren Kleinhirnbeteiligung sich nicht mittels klassischer Konditionierung nachweisen lässt, weswegen dieses Paradigma als Marker oder Endophänotyp ungeeignet zu sein scheint.

4.2. Blinzelreflex-Erholungsrate

Die Ergebnisse zur Blinzelreflex-Erholungsrate lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Es kann kein Unterschied in der Blinzelreflex-Erholungsrate von Patienten- und Probandengruppe nachgewiesen werden.
- Das Ausmaß der Inhibition ist bei sehr kurzen Interstimulusintervallen vom Alter abhängig.
- Die Blinzelreflex-Erholungsrate ist kein geeigneter Parameter für einen Endophänotypen für zervikale Dystonie.

Aufzeichnungen der Blinzelreflex-Erholungsrate bei PatientInnen mit pathologischer Veränderung der Basalganglien zeigten schon bei sehr kurzen Latenzzeiten eine deutlich verminderte Suppression der konditionierten R2-Antwort. Dies wurde mit vermindertem inhibitorischen Einfluss der Basalganglien und daraus resultierender Hyperexzitabilität des Hirnstammes erklärt (144). Da auch bei zervikaler Dystonie die Hypothese besteht, dass verminderte Inhibition zu den hyperkinetischen Muskelkontraktionen führt, wurden die PatientInnen in diesem Paradigma mit der Kohorte gesunder Kontrollpersonen verglichen (64,71,72,74,191,192).

Bei zeitlich kurz hintereinander erfolgten Auslösung des Blinzelreflexes gibt es eine Refraktärzeit, in der der zweite Reiz keine R2-Antwort auslösen kann (143,146).

Bei Interstimulusintervallen unter 200 ms ist die konditionierte R2-Antwort üblicherweise

zur Gänze unterdrückt und nimmt ab Latenzzeiten von über 1500 ms wieder ein Ausmaß von 70-90 % ihrer maximalen Ausprägung an (146). Dieses Phänomen ließ sich bei allen untersuchten TeilnehmerInnen, unabhängig von ihrem Krankheitsstatus, feststellen.

Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl die ProbandInnen als auch die PatientInnen in der Tat bei einem ISI von 200 ms eine stark supprimierte konditionierte R2-Antwort aufweisen.

Auch nahm in beiden Gruppen die konditionierte R2-Antwort bei länger werdendem ISI über 80% des Ausmaßes der unkonditionierten R2-Antwort an. Selbst bei 3000 ms unterscheiden sich die AUC der unkonditionierten und konditionierten Antwort in vorliegender Studie noch signifikant. Der Trend jedoch ist eindeutig und lässt die Erwartung zu, dass bei einer weiteren Verlängerung des Interstimulusintervalls auf Werte über 3000 ms die konditionierte R2 Antwort das gleiche Ausmaß wie die unkonditionierte R2-Antwort annimmt.

Die Patienten- und Probandenkohorte unterschieden sich also nicht in ihren Blinzelreflex-Erholungsraten. Ein Hinweis auf übersteigerte Erregbarkeit konnte somit nicht gefunden werden, was eine höhergradige krankheitsspezifische Störung der Interaktion zwischen Hirnstamm, insbesondere Pons und Medulla Oblongata, und den Basalganglien auch für die CD-Gruppe unwahrscheinlich macht.

Damit reihen sich die Ergebnisse in eine heterogene Studienlage ein. Eine verringerte Blinzelreflex-Erholungsrate konnte in mehreren Studien an PatientInnen mit zervikaler Dystonie nachgewiesen werden (141,148,149,191,193–195). Die Studiendesigns ähnelten einander und wurden alle mit elektrischer Reizung des N. supraorbitalis getestet. Schwingschuh et al. konnten anhand der Blinzelreflex-Erholungsrate Gruppen mit einem benignen essentiellen Blepharospasmus von einer mit einem psychogenem Blepharospasmus unterscheiden (142).

Es liegen jedoch ebenfalls Studien vor, die diesen Gruppenunterschied nicht finden konnten und das unabhängig davon, ob mit elektrischer Stimulation und/oder mit Luft-getriggerten Stimulation getestet wurde (119,196).

Analog zu der Diskussion der klassischen Blinzelreflex-Konditionierung wurde in vorliegendem Protokoll der Luft-Stimulus gewählt, da dieser einer physiologischen Irritation des Auges näherkommt als eine elektrische Reizung. Trotz der oben beschriebenen Zuverlässigkeit des Luft-Modus, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Reproduktion des Gruppenunterschiedes aufgrund genau dieser Differenz der Studienprotokolle nicht erreicht werden kann. Die Analyse von Studien, die die Blinzelreflex-Erholungsrate mit verschiedenen Modalitäten testeten, zeigen einen signifikanten Effekt der Stimulationsart

(119,159). Die elektrische Stimulation führt in diesen Studien zu stärkerer Inhibition der zweiten R2-Antwort als der Luft-Trigger. Einen Unterschied zwischen den Gruppen im Hinblick auf die Blinzelreflex-Erholungsraten fanden die Vergleichsstudien ebenfalls nicht (119,159).

PatientInnen mit zervikaler Dystonie scheinen also nicht unter einer mittels Blinzelreflex-Erholungsrate messbaren Hyperexzitabilität des Hirnstammes zu leiden. Die klinisch-symptomatisch vermutete Inhibitions-minderung lässt sich mit diesem Luft-getriggerten Paradigma nicht nachweisen.

Die Eignung der Blinzelreflex-Erholungsrate für einen möglichen Endophänotyp für zervikale Dystonie wurde bereits in einer Studie abgelehnt (119). Dieser Einschätzung kann, basierend auf den präsentierten Daten, gefolgt werden.

Conte et al. zeigten mit einer Longitudinalstudie an PatientInnen mit erhöhter Blinzelrate, dass sich eine initial unauffällige Blinzelreflex-Erholungsrate parallel zur Manifestation von Spasmen des M. orbicularis oculi über fünf Jahre hinweg pathologisch veränderte (197). Hierbei war initial eine erhöhte Spontanblinzelrate nicht mit einer auffälligen Blinzelreflex-Erholungsrate assoziiert, das Vorliegen eines M. orbicularis oculi Spasmus hingegen schon. Bei einer erneuten Testung nach fünf Jahren hatte sich bei neun von elf untersuchten Teilnehmenden ein M. orbicularis oculi Spasmus, mithin eine Dystonie im Sinne eines Blepharospasmus, entwickelt und parallel dazu die Blinzelreflex-Erholungsrate pathologisch verändert (197). Eine ältere Arbeit an Patienten mit Spasmus hemifacialis, einer Störung mit unilateralen Orbicularis-oculi Spasmen, welche nicht auf eine Dystonie zurückzuführen sind, zeigte eine Disinhibition der Blinzelreflex-Erholungsrate ausschließlich auf der betroffenen Seite (198). Zusammengefasst deutet dies darauf hin, dass eher die Muskelspasmen als das Vorhandensein einer Dystonie mit der Enthemmung der Blinzelreflex-Erholungsrate im Zusammenhang stehen. In dieser Studie wurden Patienten mit fokaler zervikaler Dystonie ohne zusätzlichen Blepharospasmus untersucht. Es konnte auch in dieser Arbeit keine Korrelation zwischen spontaner Blinzelrate und der Suppression der R2-Antwort bei 200 ms gefunden werden. Es stellt sich also die Frage, ob die Blinzelreflex-Erholungsrate bei der hier untersuchten Kohorte noch unauffällig ist und sich bei einer erneuten Messung zu einem späteren Krankheitszeitpunkt ein anderes Bild ergeben würde. Nach den vorliegenden Daten wäre dies aber nur anzunehmen, wenn sich die Dystonie in den kranialen Bereich ausbreiten würde.

Bei der Untersuchung des Alters als Einflussfaktor auf die AUC-Ratio zeigt sich, dass steigendes Alter mit einer geringeren AUC-Ratio einhergeht. Diese, mit dem Alter positiv korrelierte Inhibition der konditionierten R2-Antwort, war nur bei einem Interstimulusintervall von 200 ms nachweisbar. Es liegen keine Studien zum Vergleich dieser Beobachtung vor. Jedoch sollte der Umstand bei Vergleichen mit Kohorten mit einer anderen Altersstruktur bedacht werden.

4.3. Limitierung der Untersuchungsmethoden

Die Untersuchung des Blinzelreflexes ist technisch aufwändig. Nachfolgend sind Fehlerquellen aufgeführt, die bei der Durchführung der Experimente zur Blinzelreflex-Konditionierung und der Blinzelreflex-Erholungsrate bekannt waren. Es wurde versucht, diese Fehler durch striktes Befolgen der Ein- und Ausschlusskriterien, mittels der sorgfältigen neurologischen Untersuchung und der manuellen Inspektion und Korrektur der Aufzeichnung zu vermeiden.

Angst und Aufregung führen zu einer spontanen Daueraktivierung der Muskulatur am Auge. Das kann die elektromyographische Erhebung des Reflexbogens unmöglich machen (147). Veränderte Bewusstseinszustände, Müdigkeit oder die Einnahme zentral wirksamer Medikamente führen zu quantitativ veränderten Reizantworten. Individuell kann die Spontanblinzelrate erhöht sein, irritierte oder trockene Augen können reflexives Blinzeln verursachen und zu kurz gewählte Latenzen zwischen den Reizapplikationen führen zu Habituation der R2-Antwort (144,147,199).

Provokationen des Blinzelreflexes mit schmerzhaften Stimuli haben ebenfalls einen Einfluss auf Ausmaß und Erregbarkeit der R2-Antwort (144). Gesteigerte Konzentration auf die Stimuli oder auf Umwelteinflüsse verändern die R2-Antwort ebenso wie kürzlich erfolgter oder chronischer Nikotinkonsum (144,200).

Die Fähigkeit zur Konditionierung ist auch unter gesunden Menschen unterschiedlich ausgeprägt. Sie scheint im Kindesalter zunächst zuzunehmen, im höheren Alter dann wieder abzunehmen (179,180,182). Frauen konditionieren zudem stärker als Männer (182).

Dadurch entstandene Verzerrungen der vorgestellten Ergebnisse gilt es insbesondere bei einer so geringen Gruppengröße, wie in vorliegender Studie zu bedenken.

Einschränkungen der vorliegenden Studie sind somit insbesondere die geringe Gruppengröße, die unterschiedlichen Kohorten zwischen den beiden Experimenten und ihr hoher technischer Anspruch.

Die *American Academy of Neurology* publizierte 2016 eine Studie die 1000 Personen mit

zervikaler Dystonie einschloss. Von den Betroffenen waren 90% „white or caucasian“ (18). Auch Marras et al. bestätigten, dass die Prävalenz der zervikalen Dystonie bei *weißen* Menschen höher ist als in anderen untersuchten ethnischen Gruppen (201). In vorliegender Studie gaben 100% der Befragten an *kaukasische Wurzeln* zu haben. Wie auch Defazio et al. in einer Metaanalyse diskutiert, liegt in den meisten Studien vermutlich eine Unterrepräsentation nicht-kaukasischer CD-Betroffener vor (154). Es lässt sich keine Aussage dazu treffen ob oder inwiefern die Ergebnisse der vorliegenden Studie auf andere Bevölkerungsgruppen übertragbar sind.

5. Zusammenfassung

Die zervikale Dystonie ist eine hyperkinetische Bewegungsstörung mit starkem Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen. Die Diagnostik ist häufig langwierig, das Erforschen der pathologischen Physiologie noch nicht abgeschlossen.

Ziel der Dissertation ist es, Funktionsstörungen des Kleinhirns und Hirnstammes im Hinblick auf die zervikale Dystonie zu erkennen und zwei elektrophysiologische Paradigmen auf ihre Eignung zum Endophänotypen zu untersuchen. Endophänotypen können zu Einschätzung und Diagnosestellung beitragen und die Indikationsstellung für genetische Untersuchungen erleichtern.

In diesen Teil der experimentellen Studie wurden insgesamt 21 PatientInnen und 24 gesunde Kontrollpersonen eingeschlossen. Weder die klinisch-neurologische Untersuchung noch das zerebelläre Paradigma der klassischen Blinzelreflex-Konditionierung gaben einen Hinweis auf eine veränderte Kleinhirnfunktion bei den PatientInnen mit zervikaler Dystonie. Die mittels klassischer Konditionierung getesteten Verschaltungen scheinen intakt und nicht an der Pathogenese der zervikalen Dystonie beteiligt zu sein. Eine Beteiligung des Kleinhirns an der zervikalen Dystonie oder anderen Formen von Dystonie kann dennoch nicht ausgeschlossen werden.

Die Blinzelreflex-Erholungsrate bildet Erregbarkeit und Inhibition des Hirnstammes und darauf einwirkender Regelkreise ab. Auch hier konnte kein Unterschied zwischen den Dystonie-PatientInnen und den Kontrollpersonen festgestellt werden.

Die Hypothese, die Blinzelreflex-Erholungsrate oder die klassische Blinzelreflex-Konditionierung als Endophänotypen für zervikale Dystonie etablieren zu können, muss abgelehnt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VS, u. a. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Movement Disorders*. 15. Juni 2013;28(7):863–73.
2. Lanska DJ. The history of movement disorders. *Handbook of Clinical Neurology*. 2010;95:501–46.
3. Thompson VB, Jinnah HA, Hess EJ. Convergent mechanisms in etiologically-diverse dystonias. *Expert Opin Ther Targets*. Dezember 2011;15(12):1387–403.
4. Jinnah HA, Berardelli A, Comella C, Defazio G, DeLong M, Factor S, u. a. The Focal Dystonias: Current Views and Challenges for Future Research. *Movement Disorders*. 15. Juni 2013;28(7):926–43.
5. Batla A, Sánchez MC, Erro R, Ganos C, Stamelou M, Balint B, u. a. The role of cerebellum in patients with late onset cervical/segmental dystonia?--evidence from the clinic. *Parkinsonism & Related Disorders*. November 2015;21(11):1317–22.
6. Bäumer T, Weissbach A, Diener HC, Steinmetz H. Referenz Neurologie. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2019. S. 233.
7. Defazio G. The epidemiology of primary dystonia: current evidence and perspectives. *European Journal of Neurology*. 2010;17(s1):9–14.
8. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*. 2012;27(14):1789–96.
9. Hellberg C, Alinder E, Jaraj D, Puschmann A. Nationwide prevalence of primary dystonia, progressive ataxia and hereditary spastic paraplegia. *Parkinsonism & Related Disorders*. Dezember 2019;69:79–84.
10. Muller J, Kiechl S, Wenning GK, Seppi K, Willeit J, Gasperi A, u. a. The prevalence of primary dystonia in the general community. *Neurology*. 24. September 2002;59(6):941–3.
11. Norris SA, Jinnah HA, Espay AJ, Klein C, Brüggemann N, Barbano RL, u. a. Clinical and demographic characteristics related to onset site and spread of cervical dystonia. *Movement Disorders*. 1. Dezember 2016;31(12):1874–82.
12. Camargos S, Cardoso F, Camargos S, Cardoso F. Understanding dystonia: diagnostic issues and how to overcome them. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. November 2016;74(11):921–36.
13. Weissbach A, Lohmann K. Genetische Ursachen bei Dystonien. *Aktuelle Neurologie*. 24. September 2018;45(10):726–36.
14. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. S1-Leitlinie Dystonie [Internet]. 2021 [zitiert 27. Januar 2024]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0391_S1_Dystonie_2021-05.pdf

15. Sitburana O, Wu LJC, Sheffield JK, Davidson A, Jankovic J. Motor overflow and mirror dystonia. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2009;(10):758–61.
16. Patel N, Hanfelt J, Marsh L, Jankovic J. Alleviating manoeuvres (sensory tricks) in cervical dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. August 2014;85(8):882–4.
17. Williams L, McGovern E, Kimmich O, Molloy A, Beiser I, Butler JS, u. a. Epidemiological, clinical and genetic aspects of adult onset isolated focal dystonia in Ireland. *European Journal of Neurology*. 1. Januar 2017;24(1):73–81.
18. LeDoux MS, Vemula SR, Xiao J, Thompson MM, Perlmutter JS, Wright LJ, u. a. Clinical and genetic features of cervical dystonia in a large multicenter cohort. *Neurology Genetics*. 11. April 2016;2(3):1–11.
19. Fahn S, Eldridge R. Definition of dystonia and classification of the dystonic states. *Advances in Neurology*. 1976;14:1–5.
20. Albanese A, Giovanni MD, Lalli S. Dystonia: diagnosis and management. *European Journal of Neurology*. 1. Januar 2019;26(1):5–17.
21. Egmond ME van, Kuiper A, Eggink H, Sinke RJ, Brouwer OF, Verschuuren-Beelmans CC, u. a. Dystonia in children and adolescents: a systematic review and a new diagnostic algorithm. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1. Juli 2015;86(7):774–81.
22. ICD-10-GM-2022 G24.3 Torticollis spasticus - ICD10 [Internet]. [zitiert 25. April 2022]. Verfügbar unter: <https://www.icd-code.de/icd/code/G24.3.html>
23. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: Clinical characteristics. *Movement Disorders*. 1991;6(2):119–26.
24. Reichel G, Stenner A, Jahn A. The phenomenology of cervical dystonia. *Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie*. Mai 2009;77(5):272–7.
25. Caronni A, Arcuri P, Carpinella I, Marzegan A, Lencioni T, Ramella M, u. a. Smoothness of movement in idiopathic cervical dystonia. *Scientific Reports*. 24. März 2022;12:5090.
26. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia Clinical findings and associated movement disorders. *Neurology*. 7. Januar 1991;41(7):1088.
27. Ortiz RM, Scheperjans F, Mertsalmi T, Pekkonen E. Comorbidity and retirement in cervical dystonia. *Journal of Neurology*. 2019;266(9):2216–23.
28. Han V, Skorvanek M, Smit M, Turcanova Koprusakova M, Hoekstra T, Dijk JP, u. a. Prevalence of non-motor symptoms and their association with quality of life in cervical dystonia. *Acta Neurologica Scandinavica*. Dezember 2020;142(6):613–22.
29. Ray S, Pal PK, Yadav R. Non-Motor Symptoms in Cervical Dystonia: A Review. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2020;23(4):449–57.

30. Neychev VK, Gross RE, Lehericy S, Hess EJ, Jinnah HA. The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiology of Disease*. Mai 2011;42(2):185–201.
31. Newby RE, Thorpe DE, Kempster PA, Alty JE. A History of Dystonia: Ancient to Modern. *Movement Disorders Clinical Practice*. 22. Mai 2017;4(4):478–85.
32. Herz E. Dystonia: Pathology and Conclusions. *Archives of Neurology & Psychiatry*. 1. Juli 1944;52(1):20.
33. Waddy HM, Fletcher NA, Harding AE, Marsden CD. A genetic study of idiopathic focal dystonias. *Annals of Neurology*. März 1991;29(3):320–4.
34. Brüggemann N. Contemporary functional neuroanatomy and pathophysiology of dystonia. *Journal of Neural Transmission*. 24. Januar 2021;128(4):499–508.
35. Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, Sue CM, Tabrizi SJ, Bertram L, u. a. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Movement Disorders*. April 2016;31(4):436–57.
36. Brüggemann N, Lohmann K, Paus S, Lohmann E, Gasser T, Ganos C, u. a. Genetisch determinierte Dystonien. *Nervenheilkunde*. Februar 2018;37(03):159–66.
37. Lange LM, Junker J, Loens S, Baumann H, Olschewski L, Schaake S, u. a. Genotype–Phenotype Relations for Isolated Dystonia Genes: MDSGene Systematic Review. *Movement Disorders*. Januar 2021;36(5):1086–103.
38. Zech M, Boesch S, Jochim A, Weber S, Meindl T, Schormair B, u. a. Clinical exome sequencing in early-onset generalized dystonia and large-scale resequencing follow-up. *Movement Disorders*. 2017;32(4):549–59.
39. Lange LM, Gonzalez-Latapi P, Rajalingam R, Tijssen MAJ, Ebrahimi-Fakhari D, Gabbert C, u. a. Nomenclature of Genetic Movement Disorders: Recommendations of the International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force – An Update. *Movement Disorders*. 2. Mai 2022;37(5):905–35.
40. Klein C. Genetics in dystonia. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2014;20(1):137–42.
41. Klein C, Lohmann K, Marras C, Münchau A. Hereditary Dystonia Overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, u. a., Herausgeber. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2003 [zitiert 4. Januar 2024]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1155/>
42. Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain*. 1994;117(4):859–76.
43. Prudente CN, Hess EJ, Jinnah HA. Dystonia as a network disorder: what is the role of the cerebellum? *Neuroscience*. 28. Februar 2014;260:23–35.

44. Kaji R, Bhatia K, Graybiel AM. Pathogenesis of dystonia: is it of cerebellar or basal ganglia origin? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 31. Oktober 2017;89(5):488–92.
45. Lim VK, Altenmüller E, Bradshaw JL. Focal dystonia: Current theories. *Human Movement Science*. Dezember 2001;20(6):875–914.
46. Vitek JL. Pathophysiology of dystonia: A neuronal model. *Movement Disorders*. März 2002;17(3):49–62.
47. Hallett M. Physiology of Basal Ganglia Disorders: An Overview. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. August 1993;20(3):177–83.
48. Jinnah HA, Hess EJ. Evolving concepts in the pathogenesis of dystonia. *Parkinsonism & Related Disorders*. 1. Januar 2018;46(1):62–5.
49. Conte A, Rocchi L, Latorre A, Belvisi D, Rothwell JC, Berardelli A. Ten-Year Reflections on the Neurophysiological Abnormalities of Focal Dystonias in Humans. *Movement Disorders*. November 2019;34(11):1616–28.
50. Barow E, Neumann WJ, Brücke C, Huebl J, Horn A, Brown P, u. a. Deep brain stimulation suppresses pallidal low frequency activity in patients with phasic dystonic movements. *Brain*. November 2014;137(11):3012–24.
51. Trepel M. *Neuroanatomie- Struktur und Funktion*. 8. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2021. S. 159-174 (1. Fundstelle); S. 206-215 (2. Fundstelle).
52. LeDoux MS, Brady KA. Secondary cervical dystonia associated with structural lesions of the central nervous system. *Movement Disorders*. Januar 2003;18(1):60–9.
53. Argyelan M, Carbon M, Niethammer M, Ulug AM, Voss HU, Bressman SB, u. a. Cerebellothalamocortical connectivity regulates penetrance in dystonia. *Journal of Neuroscience*. 5. August 2009;29(31):9740–7.
54. Jinnah HA, Neychev V, Hess EJ. The Anatomical Basis for Dystonia: The Motor Network Model. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 23. Oktober 2017;7:506.
55. Fernagut PO, Diguët E, Stefanova N, Biran M, Wenning GK, Canioni P, u. a. Subacute systemic 3-nitropropionic acid intoxication induces a distinct motor disorder in adult C57Bl/6 mice: behavioural and histopathological characterisation. *Neuroscience*. November 2002;114(4):1005–17.
56. Pizoli CE, Jinnah HA, Billingsley ML, Hess EJ. Abnormal Cerebellar Signaling Induces Dystonia in Mice. *Journal of Neuroscience*. 1. September 2002;22(17):7825–33.
57. Fremont R, Calderon DP, Maleki S, Khodakhah K. Abnormal high-frequency burst firing of cerebellar neurons in rapid-onset dystonia-parkinsonism. *Journal of Neuroscience*. 27. August 2014;34(35):11723–32.

58. Calderon DP, Fremont R, Kraenzlin F, Khodakhah K. The neural substrates of rapid-onset Dystonia-Parkinsonism. *Nature Neuroscience*. März 2011;14(3):357–65.
59. Julius C. Allen, George E. Lindenmayer, Arnold Schwartz. An allosteric explanation for ouabain-induced time-dependent inhibition of sodium, potassium-adenosine triphosphatase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. November 1970;141(1):322–8.
60. Jinnah HA, Hess EJ. A new twist on the anatomy of dystonia: the basal ganglia and the cerebellum? *Neurology*. 28. November 2006;67(10):1740–1.
61. Bostan AC, Strick PL. The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network. *Nature Reviews Neuroscience*. Juni 2018;19(6):338–50.
62. Hoshi E, Tremblay L, Féger J, Carras PL, Strick PL. The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nature Neuroscience*. November 2005;8(11):1491–3.
63. Abbruzzese G, Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. *Movement Disorders*. März 2003;18(3):231–40.
64. Hallett M. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiology of Disease*. Mai 2011;42(2):177–84.
65. Tinazzi M, Fiorio M, Fiaschi A, Rothwell JC, Bhatia KP. Sensory functions in dystonia: Insights from behavioral studies. *Movement Disorders*. 30. Juli 2009;24(10):1427–36.
66. Meunier S, Russmann H, Shamim E, Lamy JC, Hallett M. Plasticity of cortical inhibition in dystonia is impaired after motor learning and paired-associative stimulation. *European Journal of Neuroscience*. 2012;35(6):975–86.
67. Thorn CA, Graybiel AM. Pausing to Regroup: Thalamic Gating of Cortico-Basal Ganglia Networks. *Neuron*. Juli 2010;67(2):175–8.
68. Herrero MT, Barcia C, Navarro J. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's Nervous System*. 1. August 2002;18(8):386–404.
69. Simonyan K, Cho H, Hamzehei Sichani A, Rubien-Thomas E, Hallett M. The direct basal ganglia pathway is hyperfunctional in focal dystonia. *Brain*. 1. Dezember 2017;140(12):3179–90.
70. Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain*. 1994;117(4):859–76.
71. Tisch S, Limousin P, Rothwell JC, Asselman P, Zrinzo L, Jahanshahi M, u. a. Changes in forearm reciprocal inhibition following pallidal stimulation for dystonia. *Neurology*. 11. April 2006;66(7):1091–3.
72. Blood AJ, Flaherty AW, Choi JK, Hochberg FH, Greve DN, Bonmassar G, u. a. Basal ganglia activity remains elevated after movement in focal hand dystonia. *Annals of Neurology*. 2004;55(5):744–8.

73. Yanagisawa N, Goto A. Dystonia musculorum deformans. *Journal of the Neurological Sciences*. Mai 1971;13(1):39–65.
74. Quartarone A, Hallett M. Emerging Concepts in the Physiological Basis of Dystonia. *Movement Disorders*. 15. Juni 2013;28(7):958–67.
75. Sarasso E, Agosta F, Piramide N, Bianchi F, Butera C, Gatti R, u. a. Sensory trick phenomenon in cervical dystonia: a functional MRI study. *Journal of Neurology*. 1. April 2020;267(4):1103–15.
76. Lee SW, Cho HJ, Shin HW, Hallett M. Sensory tricks modulate corticocortical and corticomuscular connectivity in cervical dystonia. *Clinical Neurophysiology*. Dezember 2021;132(12):3116–24.
77. Naumann M, Magyar-Lehmann S, Reiners K, Erbguth F, Leenders KL. Sensory tricks in cervical dystonia: perceptual dysbalance of parietal cortex modulates frontal motor programming. *Annals of Neurology*. März 2000;47(3):322–8.
78. Byl NN, Merzenich MM, Jenkins WM. A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology*. August 1996;47(2):508–20.
79. Conte A, Defazio G, Hallett M, Fabbrini G, Berardelli A. The role of sensory information in the pathophysiology of focal dystonias. *Nat Rev Neurol*. April 2019;15(4):224–33.
80. T D Sanger, T Tarsy, A Pascual-Leone. Abnormalities of spatial and temporal sensory discrimination in writer's cramp. *Movement Disorders*. Januar 2001;16(1):94–9.
81. Hacke W. *Neurologie*. 14. Aufl. Berlin: Springer-Verlag; 2019. 608–613 S.
82. Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, Hallett M, Hanson PI, Standaert DG. The pathophysiological basis of dystonias. *Nature Reviews Neuroscience*. März 2008;9(3):222–34.
83. Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Annals of Neurology*. November 1998;44(5):828–31.
84. DeLong MR, Wichmann T. Circuits and Circuit Disorders of the Basal Ganglia. *Archives of Neurology*. 1. Januar 2007;64(1):20–4.
85. Meunier S, Garnero L, Ducorps A, Mazières L, Lehéricy S, Montcel STD, u. a. Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization. *Annals of Neurology*. 2001;50(4):521–7.
86. Quartarone A, Rizzo V, Terranova C, Morgante F, Schneider S, Ibrahim N, u. a. Abnormal sensorimotor plasticity in organic but not in psychogenic dystonia. *Brain*. Oktober 2009;132(10):2871–7.

87. Lozeron P, Poujois A, Richard A, Masmoudi S, Meppiel E, Woimant F, u. a. Contribution of TMS and rTMS in the Understanding of the Pathophysiology and in the Treatment of Dystonia. *Frontiers in Neural Circuits*. November 2016;10:90.
88. Weise D. The two sides of associative plasticity in writer's cramp. *Brain*. 15. Juli 2006;129(10):2709–21.
89. Tiderington E, Goodman EM, Rosen AR, Hapner ER, Johns MM, Evatt ML, u. a. How Long Does it Take to Diagnose Cervical Dystonia? *Journal of the Neurological Sciences*. 15. Dezember 2013;335:1–2.
90. Bertram KL, Williams DR. Delays to the diagnosis of cervical dystonia. *Journal of Clinical Neuroscience*. März 2016;25:62–4.
91. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, u. a. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *European Journal of Neurology*. Januar 2011;18(1):5–18.
92. Albanese A, Lalli S. Is this Dystonia? *Movement Disorders*. 15. September 2009;24(12):1725–31.
93. Svetel M, Kozic D, Stefanova E, Semnic R, Dragasevic N, Kostic VS. Dystonia in Wilson's disease. *Movement Disorders*. Juli 2001;16(4):719–23.
94. Maas RPPWM, Wassenberg T, Lin JP, van de Warrenburg BPC, Willemsen MAAP. l-Dopa in dystonia: A modern perspective. *Neurology*. 9. Mai 2017;88(19):1865–71.
95. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, u. a. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *European Journal of Neurology*. Januar 2011;18(1):5–18.
96. Jinnah HA, Albanese A, Bhatia KP, Cardoso F, Prat GD, Koning TJ de, u. a. Treatable inherited rare movement disorders. *Movement Disorders*. 1. Januar 2018;33(1):21–35.
97. Cloud LJ, Jinnah HA. Treatment strategies for dystonia. *Expert opinion on pharmacotherapy*. Januar 2010;11(1):5–15.
98. Jankovic J. Botulinum toxin: State of the art. *Movement Disorders*. 2017;32(8):1131–8.
99. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacological Reviews*. April 2017;69(2):200–35.
100. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, u. a. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 10. Mai 2016;86(19):1818–26.
101. Albanese A, Romito LM, Calandrella D. Therapeutic advances in dystonia. *Movement Disorders*. 15. September 2015;30(11):1547–56.

102. Fasano A, Bove F, Lang AE. The treatment of dystonic tremor: a systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1. Juli 2014;85(7):759–69.
103. Bellows S, Jankovic J. Treatment of dystonia and tics. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*. 4. Dezember 2019;2:12–9.
104. Andrews C, Aviles-Olmos I, Hariz M, Foltynie T. Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A metaregression of individual patient outcomes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1. Dezember 2010;81(12):1383–9.
105. Vidailhet M, Jutras MF, Grabli D, Roze E. Deep brain stimulation for dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. September 2013;84(9):1029–42.
106. Bradley D, Whelan R, Walsh R, O’Dwyer J, Reilly R, Hutchinson S, u. a. Comparing endophenotypes in adult-onset primary torsion dystonia. *Movement Disorders*. 15. Januar 2010;25(1):84–90.
107. Hutchinson M, Kimmich O, Molloy A, Whelan R, Molloy F, Lynch T, u. a. The endophenotype and the phenotype: temporal discrimination and adult-onset dystonia. *Movement Disorders*. November 2013;28(13):1766–74.
108. Bradley D, Whelan R, Walsh R, Reilly RB, Hutchinson S, Molloy F, u. a. Temporal discrimination threshold: VBM evidence for an endophenotype in adult onset primary torsion dystonia. *Brain*. September 2009;132(9):2327–35.
109. Bressman SB, Sabatti C, Raymond D, de Leon D, Klein C, Kramer PL, u. a. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. *Neurology*. 9. Mai 2000;54(9):1746–52.
110. Gottesman II, Shields J. Genetic Theorizing and Schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. Januar 1973;122(566):15–30.
111. Kendler K, Neale M. Endophenotype: a conceptual analysis. *Molecular Psychiatry*. August 2010;15(8):789–97.
112. Conte A, McGovern EM, Narasimham S, Beck R, Killian O, O’Riordan S, u. a. Temporal Discrimination: Mechanisms and Relevance to Adult-Onset Dystonia. *Frontiers in Neurology*. 28. November 2017;8:625.
113. Gottesman II, Gould TD. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry*. April 2003;160(4):636–45.
114. Cannon TD, Keller MC. Endophenotypes in the Genetic Analyses of Mental Disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*. 1. April 2006;2(1):267–90.
115. Rauschenberger L, Knorr S, Pisani A, Hallett M, Volkmann J, Ip CW. Second hit hypothesis in dystonia: Dysfunctional cross talk between neuroplasticity and environment? *Neurobiology of Disease*. 1. November 2021;159(105511).
116. Defazio G, Gigante AF. The Environmental Epidemiology of Primary Dystonia. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 3. Mai 2013;3:1–6.

117. Kimmich O, Molloy A, Whelan R, Williams L, Bradley D, Balsters J, u. a. Temporal discrimination, a cervical dystonia endophenotype: Penetrance and functional correlates: Temporal Discrimination In Cervical Dystonia. *Movement Disorders*. Mai 2014;29(6):804–11.
118. Kägi G, Ruge D, Brugger F, Katschnig P, Sauter R, Fiorio M, u. a. Endophenotyping in idiopathic adult onset cervical dystonia. *Clinical Neurophysiology*. 1. Juli 2017;128(7):1142–7.
119. Junker J, Paulus T, Brandt V, Weissbach A, Tunc S, Loens S, u. a. Temporal discrimination threshold and blink reflex recovery cycle in cervical dystonia – two sides of the same coin? *Parkinsonism & Related Disorders*. November 2019;68:4–7.
120. Hutchinson M, Isa T, Molloy A, Kimmich O, Williams L, Molloy F, u. a. Cervical Dystonia: A Disorder of the Midbrain Network for Covert Attentional Orienting. *Frontiers in Neurology*. 28. April 2014;5:54.
121. Marek M, Linnepe S, Klein C, Hummel T, Paus S. High prevalence of olfactory dysfunction in cervical dystonia. *Parkinsonism & Related Disorders*. 1. August 2018;53:33–6.
122. Gormezano I, Kehoe E, Marshall B. Twenty years of classical conditioning with the rabbit. *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology*. 30. November 1982;10:197–275.
123. Rehman I, Mahabadi N, Sanvictores T, Rehman CI. Classical Conditioning. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 4. Januar 2024]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470326/>
124. Clark R. The classical origins of Pavlov’s conditioning. *Integrative Psychological & Behavioral Science*. 1. Oktober 2004;39:279–94.
125. McCormick DA, Clark GA, Lavond DG, Thompson RF. Initial localization of the memory trace for a basic form of learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. April 1982;79(8):2731–5.
126. Zuchowski ML, Timmann D, Gerwig M. Acquisition of Conditioned Eyeblink Responses is Modulated by Cerebellar tDCS. *Brain Stimulation*. Juli 2014;7(4):525–31.
127. Clark GA, McCormick DA, Lavond DG, Thompson RF. Effects of lesions of cerebellar nuclei on conditioned behavioral and hippocampal neuronal responses. *Brain Research*. Januar 1984;291(1):125–36.
128. Thompson RF, Kim JJ. Memory systems in the brain and localization of a memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 26. November 1996;93(24):13438–44.
129. Monkhouse S. *Cranial Nerves: Functional Anatomy*. 1. Aufl. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. S. 54.
130. Takehara-Nishiuchi K. The Anatomy and Physiology of Eyeblink Classical Conditioning. In: Clark RE, Martin SJ, Herausgeber. *Behavioral Neuroscience of Learning*

- and Memory. Cham: Springer International Publishing; 2018. S. 297–323. (Current Topics in Behavioral Neurosciences; Bd. 37).
131. Thompson RF, Steinmetz JE. The role of the cerebellum in classical conditioning of discrete behavioral responses. *Neuroscience*. September 2009;162(3):732–55.
 132. Thompson RF, Krupa DJ. Organization of Memory Traces in the Mammalian Brain. *Annual Review of Neuroscience*. März 1994;17(1):519–49.
 133. Gerhard Aumüller, Gabriela Aust, Arne Conrad, Jürgen Engele, Joachim Kirsch, Giovanni Maio, u. a., Herausgeber. *Anatomie*. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2020. S. 1116-1119. (Duale Reihe).
 134. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Prometheus LernAtlas der Anatomie*. 6. Aufl. Bd. Kopf, Hals und Neuroanatomie. Stuttgart: Thieme; 2022. S. 366-373 (1. Fundstelle); S. 454-455 (2. Fundstelle).
 135. Green JT, Steinmetz JE. Purkinje cell activity in the cerebellar anterior lobe after rabbit eyeblink conditioning. *Learning & Memory*. 5. Januar 2005;12(3):260–9.
 136. Berthier NE, Moore JW. Cerebellar Purkinje cell activity related to the classically conditioned nictitating membrane response. *Experimental Brain Research*. Juli 1986;63(2):341–50.
 137. Lavond DG, Steinmetz JE. Acquisition of classical conditioning without cerebellar cortex. *Behavioural Brain Research*. Juni 1989;33(2):113–64.
 138. Pakaprot N, Kim S, Thompson RF. The Role of the Cerebellar Interpositus Nucleus in Short and Long Term Memory for Trace Eyeblink Conditioning. *Behavioral Neuroscience*. Februar 2009;123(1):54–61.
 139. Mauk MD, Steinmetz JE, Thompson RF. Classical conditioning using stimulation of the inferior olive as the unconditioned stimulus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Juli 1986;83(14):5349–53.
 140. Kojovic M, Parees I, Kassavetis P, Palomar FJ, Mir P, Teo JT, u. a. Secondary and primary dystonia: pathophysiological differences. *Brain*. Juli 2013;136(7):2038–49.
 141. Antelmi E, Di Stasio F, Rocchi L, Erro R, Liguori R, Ganos C, u. a. Impaired eye blink classical conditioning distinguishes dystonic patients with and without tremor. *Parkinsonism & Related Disorders*. Oktober 2016;31:23–7.
 142. Schwingenschuh P, Katschnig P, Edwards MJ, Teo JT, Korlipara LV, Rothwell JC, u. a. The blink reflex recovery cycle differs between essential and presumed psychogenic blepharospasm. *Neurology*. 15. Februar 2011;76(7):610–4.
 143. Kimura J. Disorder of interneurons in Parkinsonism. The orbicularis oculi reflex to paired stimuli. *Brain*. 1. März 1973;96(1):87–96.
 144. Esteban A. A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. Februar 1999;29(1):7–38.

145. Marx JJ. Die elektrophysiologische Untersuchung des Blinkreflexes: Physiologie, Ableitebedingungen und Bedeutung in der klinischen Diagnostik. *Klinische Neurophysiologie*. März 2003;34(1):8–14.
146. Aramideh M, Ongerboer De Visser BW. Brainstem reflexes: Electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications. *Muscle Nerve*. Juli 2002;26(1):14–30.
147. Urban PP. Hirnstammreflexe. In: Bischoff C, Dengler R, Herausgeber. *EMG · NLG Elektromyografie - Nervenleitungsuntersuchungen*. 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. S. 41–9.
148. Eekhof JL, Aramideh M, Bour LJ, Hilgevoord AA, Speelman HD, Ongerboer de Visser BW. Blink reflex recovery curves in blepharospasm, torticollis spasmodica, and hemifacial spasm. *Muscle Nerve*. Januar 1996;19(1):10–5.
149. Tolosa E, Montserrat L, Bayes A. Blink reflex studies in focal dystonias: enhanced excitability of brainstem interneurons in cranial dystonia and spasmodic torticollis. *Movement Disorders*. 1988;3(1):61–9.
150. Aramideh M, Eekhof JL, Bour LJ, Koelman JH, Speelman JD, Ongerboer de Visser BW. Electromyography and recovery of the blink reflex in involuntary eyelid closure: a comparative study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. Juni 1995;58(6):692–8.
151. Fong PY, Edwards MJ, Lu CS, Chen RS, Rothwell JC, Bhatia KP, u. a. Abnormal blink reflex recovery cycle in manifesting and nonmanifesting carriers of the DYT1 gene mutation. *Neuroreport*. 28. September 2016;27(14):1046–9.
152. Raspe HH, Doppelfeld E. Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen. 2. Aufl. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2012. (Medizin-Ethik).
153. Jahanshahi M, Marion MH, Marsden CD. Natural History of Adult-Onset Idiopathic Torticollis. *Archives of Neurology*. 1. Mai 1990;47(5):548–52.
154. Defazio G, Jankovic J, Giel JL, Papapetropoulos S. Descriptive Epidemiology of Cervical Dystonia. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 4. November 2013;3:1–8.
155. Universität zu Lübeck, Institut für Systemische Motorikforschung. Deutsches Dystonie-Register [Internet]. [zitiert 17. Februar 2024]. Verfügbar unter: <https://www.isms.uni-luebeck.de/forschung/deutsches-dystonie-register/>
156. Consky E, Lang A. Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale. 2002 [zitiert 2. Januar 2024]. TWSTRS Score. Verfügbar unter: <http://www.neurosurgeryresident.net/Mov.%20Movement%20disorders,%20Ataxias/Forms/TWSTRS.pdf>
157. Albanese A, Sorbo FD, Comella C, Jinnah HA, Mink JW, Post B, u. a. Dystonia rating scales: Critique and recommendations. *Movement Disorders*. 15. Juni 2013;28(7):874–83.

158. Fahn S, Tolosa ES, Marin C. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 1. Aufl. Baltimore/München: Urban & Schwarzenberg; 1988. S. 225-234.
159. Weissbach A, Werner E, Bally JF, Tunc S, Löns S, Timmann D, u. a. Alcohol improves cerebellar learning deficit in myoclonus-dystonia: A clinical and electrophysiological investigation: Alcohol Responsiveness in M-D. *Annals of Neurology*. Oktober 2017;82(4):543–53.
160. Zuchowski ML, Timmann D, Gerwig M. Acquisition of Conditioned Eyeblink Responses is Modulated by Cerebellar tDCS. *Brain Stimulation*. Juli 2014;7(4):525–31.
161. Gerwig M, Rauschen L, Gaul C, Katsarava Z, Timmann D. Subclinical cerebellar dysfunction in patients with migraine: Evidence from eyeblink conditioning. *Cephalalgia*. Oktober 2014;34(11):904–13.
162. Di Clemente L, Coppola G, Magis D, Fumal A, De Pasqua V, Di Piero V, u. a. Intercal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: an endophenotypic marker for presymptomatic migraine? *Brain*. 1. März 2007;130(3):765–70.
163. Carella F, Ciano C, Musicco M, Scaioli V. Exteroceptive reflexes in dystonia: a study of the recovery cycle of the R2 component of the blink reflex and of the exteroceptive suppression of the contracting sternocleidomastoid muscle in blepharospasm and torticollis. *Movement Disorders*. März 1994;9(2):183–7.
164. Teo JTH, van de Warrenburg BPC, Schneider SA, Rothwell JC, Bhatia KP. Neurophysiological evidence for cerebellar dysfunction in primary focal dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1. Januar 2009;80(1):80–3.
165. Hoffland BS, Kassavetis P, Bologna M, Teo JT, Bhatia KP, Rothwell JC, u. a. Cerebellum-dependent associative learning deficits in primary dystonia are normalized by rTMS and practice. *European Journal of Neuroscience*. Juli 2013;38(1):2166–71.
166. Bologna M, Berardelli A. Cerebellum: An explanation for dystonia? *Cerebellum & Ataxias*. 2017;4:6.
167. VanderWerf F, Brassinga P, Reits D, Aramideh M, Ongerboer de Visser B. Eyelid Movements: Behavioral Studies of Blinking in Humans Under Different Stimulus Conditions. *Journal of Neurophysiology*. Mai 2003;89(5):2784–96.
168. Haerich P. Using airpuffs to elicit the human blink reflex. *Behavior Research, Methods, Instruments & Computers*. November 1998;30(4):661–6.
169. Kronenbuerger M, Gerwig M, Brol B, Block F, Timmann D. Eyeblink conditioning is impaired in subjects with essential tremor. *Brain*. Juni 2007;130(6):1538–51.
170. Shill HA, De La Vega FJ, Samanta J, Stacy M. Motor learning in essential tremor. *Movement Disorders*. 30. April 2009;24(6):926–8.
171. Kronenbuerger M, Tronnier VM, Gerwig M, Fromm C, Coenen VA, Reinacher P, u. a. Thalamic deep brain stimulation improves eyeblink conditioning deficits in essential tremor. *Experimental Neurology*. Juni 2008;211(2):387–96.

172. Ritz K, van Schaik BD, Jakobs ME, van Kampen AH, Aronica E, Tijssen MA, u. a. SGCE isoform characterization and expression in human brain: implications for myoclonus–dystonia pathogenesis? *European Journal of Human Genetics*. April 2011;19(4):438–44.
173. Beukers RJ, Foncke EMJ, van der Meer JN, Veltman DJ, Tijssen MAJ. Functional Magnetic Resonance Imaging Evidence of Incomplete Maternal Imprinting in Myoclonus-Dystonia. *Archives of Neurology*. 1. Juni 2011;68(6):802–5.
174. Popa T, Milani P, Richard A, Hubsch C, Brochard V, Tranchant C, u. a. The Neurophysiological Features of Myoclonus-Dystonia and Differentiation From Other Dystonias. *JAMA Neurology*. 17. März 2014;71(5):612–9.
175. Sadnicka A, Teo JT, Kojovic M, Pareés I, Saifee TA, Kassavetis P, u. a. All in the blink of an eye: new insight into cerebellar and brainstem function in DYT1 and DYT6 dystonia. *European Journal of Neurology*. Mai 2015;22(5):762–7.
176. Deuschl G, Goddemeier C. Spontaneous and reflex activity of facial muscles in dystonia, Parkinson’s disease, and in normal subjects. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. März 1998;64(3):320–4.
177. Bentivoglio AR, Daniele A, Albanese A, Tonali PA, Fasano A. Analysis of blink rate in patients with blepharospasm. *Movement Disorders*. August 2006;21(8):1225–9.
178. Bentivoglio AR, Bressman SB, Cassetta E, Carretta D, Tonali P, Albanese A. Analysis of blink rate patterns in normal subjects. *Movement Disorders*. November 1997;12(6):1028–34.
179. Woodruff-Pak DS, Thompson RF. Classical conditioning of the eyeblink response in the delay paradigm in adults aged 18–83 years. *Psychology and Aging*. 1988;3(3):219–29.
180. Bellebaum C, Daum I. Effects of Age and Awareness on Eyeblink Conditional Discrimination Learning. *Behavioral Neuroscience*. 2004;118(6):1157–65.
181. Sadnicka A, Rocchi L, Latorre A, Antelmi E, Teo J, Pareés I, u. a. A Critical Investigation of Cerebellar Associative Learning in Isolated Dystonia. *Movement Disorders*. 21. März 2022;37(6):1187–92.
182. Löwgren K, Bååth R, Rasmussen A, Boele HJ, Koekkoek SKE, Zeeuw CID, u. a. Performance in eyeblink conditioning is age and sex dependent. *PLOS ONE*. 18. Mai 2017;12(5):e0177849.
183. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 18. März 2019;179(6):885–92.
184. Defazio G, Berardelli A. Is Adult-Onset Dystonia a Rare Disease? Time for Population-Based Studies. *Movement Disorders*. 16. März 2021;36(5):1119–24.
185. Stacy M. Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of cervical dystonia. *Neurologic Clinics*. Mai 2008;26(1):23–42.

186. Shakkottai VG, Batla A, Bhatia K, Dauer WT, Dresel C, Niethammer M, u. a. Current Opinions and Areas of Consensus on the Role of the Cerebellum in Dystonia. *Cerebellum*. April 2017;16(2):577–94.
187. Geminiani A, Mockevičius A, D’Angelo E, Casellato C. Cerebellum Involvement in Dystonia During Associative Motor Learning: Insights From a Data-Driven Spiking Network Model. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 16. Juni 2022;16:919761.
188. Zoons E, Booij J, Nederveen AJ, Dijk JM, Tijssen MA. Structural, functional and molecular imaging of the brain in primary focal dystonia--a review. *Neuroimage*. Juni 2011;56(3):1011–20.
189. Prudente CN, Pardo CA, Xiao J, Hanfelt J, Hess EJ, Ledoux MS, u. a. Neuropathology of cervical dystonia. *Experimental Neurology*. März 2013;241:95–104.
190. Zoons E, Tijssen MA. Pathologic changes in the brain in cervical dystonia pre- and post-mortem - a commentary with a special focus on the cerebellum. *Experimental Neurology*. September 2013;247:130–3.
191. Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Berardelli A, Agostino R, u. a. The Blink Reflex in Patients With Idiopathic Torsion Dystonia. *Archives of Neurology*. 1. April 1990;47(4):413–6.
192. Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain*. September 1985;108(3):593–608.
193. Manzo N, Tocco P, Ginatempo F, Bertolasi L, Rocchi L. Brainstem Reflexes in Idiopathic Cervical Dystonia: Does Medullary Dysfunction Play a Role? *Movement Disorders Clinical Practice*. 12. Februar 2021;8(3):377–84.
194. Yaman M, Sahin S, Kiziltan ME. Blink Reflex Recovery in Central and Peripherally Originated Movement Disorders of the Cranio-cervical Area: A Comparative Study. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*. 1. Januar 2009;49(1):19–25.
195. Pauletti G, Berardelli A, Cruccu G, Agostino R, Manfredi M. Blink reflex and the masseter inhibitory reflex in patients with dystonia. *Movement Disorders*. 1993;8(4):495–500.
196. Bono F, Salvino D, Cerasa A, Vescio B, Nigro S, Quattrone A. Electrophysiological and structural MRI correlates of dystonic head rotation in drug-naïve patients with torticollis. *Parkinsonism & Related Disorders*. Dezember 2015;21(12):1415–20.
197. Conte A, Ferrazzano G, Defazio G, Fabbrini G, Hallett M, Berardelli A. Increased Blinking May Be a Precursor of Blepharospasm: A Longitudinal Study. *Movement Disorders Clinical Practice*. Oktober 2017;4(5):733–6.
198. Valls-Sole J, Tolosa ES. Blink reflex excitability cycle in hemifacial spasm. *Neurology*. August 1989;39(8):1061.
199. Kimura J, Wilkinson JT, Damasio H, Adams HR, Shivapour E, Yamada T. Blink reflex in patients with hemispheric cerebrovascular accident (CVA). *Journal of the Neurological Sciences*. Januar 1985;67(1):15–28.

200. Evinger C, Sibony PA, Manning KA, Fiero RA. A pharmacological distinction between the long and short latency pathways of the human blink reflex revealed with tobacco. *Experimental Brain Research*. Dezember 1988;73(3):477–80.
201. Marras C, Van den Eeden SK, Fross RD, Benedict-Albers KS, Klingman J, Leimpeter AD, u. a. Minimum incidence of primary cervical dystonia in a multiethnic health care population. *Neurology*. 14. August 2007;69(7):676–80.
202. Loens S, Verrel J, Herrmann VM, Kienzle A, Tzvi E, Weissbach A, u. a. Motor learning deficits in cervical dystonia point to defective basal ganglia circuitry. *Scientific Reports*. 1. April 2021;11(1):7332.

7. **Abbildungsverzeichnis**

<i>Abbildung 1: Achse 1 der Dystonie-Klassifikation.</i>	2
<i>Abbildung 2: Achse 2 der Dystonie-Klassifikation.</i>	3
<i>Abbildung 3: Pathophysiologische Ebenen und Forschungsbereiche der Dystonie-Erkrankung</i>	4
<i>Abbildung 4: Darstellung der Basalganglienschleife</i>	7
<i>Abbildung 5: Modell der veränderten sensomotorischen Reizverarbeitung bei fokaler Dystonie.</i>	8
<i>Abbildung 6: Modell des Endophänotypen.</i>	10
<i>Abbildung 7: Klassische Blinzelreflex-Konditionierung – Schematische Darstellung der neuronalen Reizverarbeitung</i>	12
<i>Abbildung 8: Blinzelreflex-Erholungsrate – Darstellung der R2-Antworten im Elektromyogramm.</i>	14
<i>Abbildung 9: Versuchsaufbau</i>	21
<i>Abbildung 10: Blinzelreflex-Erholungsrate – Datenverarbeitung des EMG zur Berechnung der AUC</i>	23
<i>Abbildung 11: Zusammenfassende Darstellung des Versuchsaufbaus der klassischen Blinzelreflex-Konditionierung</i>	24
<i>Abbildung 12: Klassische Blinzelreflex-Konditionierung - EMG Spuren im Versuchsverlauf</i>	25
<i>Abbildung 13: Klassische Blinzelreflex-Konditionierung</i>	31
<i>Abbildung 14: Klassische Blinzelreflex-Konditionierung - Konditionierungsverhalten von PatientInnen mit und ohne Tremor</i>	34
<i>Abbildung 15: Klassische Blinzelreflex-Konditionierung - Konditionierungsverhalten von TeilnehmerInnen mit und ohne Migräne</i>	35
<i>Abbildung 16: Blinzelreflex-Erholungsrate von Patienten (CD)- und Kontroll- (HC) Gruppe.</i>	37
<i>Abbildung 17: Blinzelreflex-Erholungsrate - Regression des Alters auf die AUC-Ratio bei einem Interstimulusintervall von 200ms</i>	41

8. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Fragebogen zu demographischen Daten/Anamnese.....</i>	<i>18</i>
<i>Tabelle 2: Protokoll zur neurologischen Untersuchung</i>	<i>19</i>
<i>Tabelle 3: Blinzelreflex-Konditionierung - Reize und Reizantworten</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 4: Blinzelreflex-Konditionierung – Beschreibung des Kollektivs 1/2.....</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 5: Blinzelreflex-Konditionierung – Beschreibung des Kollektivs 2/2.....</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 6: Blinzelreflex-Erholungsrate – Beschreibung des Kollektivs 1/2</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 7: Blinzelreflex-Erholungsrate – Beschreibung des Kollektivs 2/2</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 8: Blinzelreflex-Konditionierung - Korrelationsanalyse</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 9: Blinzelreflex-Erholungsrate - AUC-Werte</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 10: Blinzelreflex-Erholungsrate - Mittelwerte und Standardabweichungen der AUC-Ratio</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 11: Blinzelreflex-Erholungsrate – ANOVA über alle Interstimulusintervalle... </i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 12: Blinzelreflex-Erholungsrate – Vergleich der Gruppen in den einzelnen Interstimulusintervallen.....</i>	<i>40</i>

9. Anhänge

9.1. Ethikvotum



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
Herr Prof. Dr. med. Bäumer
Institut für Neurogenetik

im Hause

Ethik-Kommission

Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

Universität zu Lübeck

Stellv. Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Geschäftsstelle:

Frau Dr. phil. Angelika Hüppe

Tel.: +49 451 500 51227

Fax: +49 451 3101 1024

ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 17-369

Datum: 11. Januar 2018

Sitzung der Ethik-Kommission am 04. Januar 2018

Antragsteller: Herr Prof. Bäumer

Titel: *Klinische und elektrophysiologische Untersuchungen kleinhirnabhängiger Lernprozesse bei Patienten mit klinisch oder genetisch klassifizierter Dystonie und deren Modifikationen durch cerebelläre transkranielle Gleichstromstimulation und transkranielle Magnetstimulation*

Sehr geehrter Prof. Bäumer,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

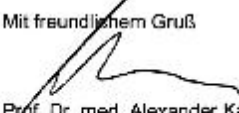
Die Kommission hat **nach der Berücksichtigung** der folgenden **Hinweise** keine Bedenken: Der Abschluss einer Wegeversicherung wird empfohlen. Über die im Basisformular unter 5.1 genannte Belastung Kopfschmerz ist aufzuklären. Im Studienprotokoll ist die konkrete Umsetzung der Einhaltung der „definierten Sicherheitsvorschriften“ bei den Patienten mit Hirnschrittmacher und MRT-Untersuchung darzustellen (z.B. Ausschlusskriterien: welche Schrittmachermodelle sind nicht MRT tauglich u.ä.). Das Studienprotokoll ist mit Seitenzahlen und einer Versionsnummer zu versehen.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muss die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in Artikel 35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Es wird daher die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. www.clinicaltrials.gov) empfohlen.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß


Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

Herr Prof. Katalinic (Sozialmedizin/Epidemiologie, Vorsitzender)

Herr Prof. Gieseler (Medizinische Klinik I, Stellv. Vorsitzender)

Herr PD Dr. Bausch (Chirurgie)

Hr. Prof. Dr. Borch (Medizingeschichte/Wissenschaftsforschung)

Frau Faries (Richtern)

Herr Prof. Hebermann (Humangenetik)

Herr Prof. Lauter (Kinder- u. Jugendmedizin)

Frau Marbn (Laie)

Herr Prof. Moser (Neurologie)

Herr Prof. Obleser (Psychologie)

Herr Prof. Raasch (Pharmakologie)

Herr Prof. Dr. Rehm-Sutter (Bioethik)

Herr Schneider (Richtern)

Frau Prof. em. Schröder (Plastische Chirurgie)

Herr Dr. Vortheim (Biometrie)

9.2. Ergänzende Statistik

9.2.1. Post Hoc Vergleich Blinzelreflex-Konditionierung (Faktor Block)

		95% Konfidenzinter- vall				t	p _{bonf}
	Mittlerer Unter- schied	Unterer Wert	Oberer Wert	Stan- dard- fehler			
Block 1	Block 2	-2.808	-18.691	13.076	4.825	-0.582	1.000
	3	-19.030	-34.914	-3.146	4.825	-3.944	0.004
	4	-24.745	-40.629	-8.862	4.825	-5.129	< .001
	5	-30.558	-46.442	-14.674	4.825	-6.333	< .001
	6	-35.108	-50.992	-19.224	4.825	-7.276	< .001
	7	-38.975	-54.859	-23.091	4.825	-8.078	< .001
	8	-44.771	-60.654	-28.887	4.825	-9.279	< .001
	9	-53.526	-69.410	-37.642	4.825	-11.094	< .001
	10	-48.049	-63.933	-32.165	4.825	-9.959	< .001
Block 2	3	-16.222	-32.106	-0.339	4.825	-3.362	0.039
	4	-21.938	-37.822	-6.054	4.825	-4.547	< .001
	5	-27.750	-43.634	-11.866	4.825	-5.751	< .001
	6	-32.300	-48.184	-16.417	4.825	-6.695	< .001
	7	-36.167	-52.051	-20.284	4.825	-7.496	< .001
	8	-41.963	-57.847	-26.079	4.825	-8.697	< .001
	9	-50.719	-66.602	-34.835	4.825	-10.512	< .001
	10	-45.241	-61.125	-29.358	4.825	-9.377	< .001
Block 3	4	-5.715	-21.599	10.168	4.825	-1.185	1.000
	5	-11.528	-27.412	4.356	4.825	-2.389	0.787
	6	-16.078	-31.962	-0.194	4.825	-3.332	0.044
	7	-19.945	-35.829	-4.061	4.825	-4.134	0.002
	8	-25.741	-41.624	-9.857	4.825	-5.335	< .001
	9	-34.496	-50.380	-18.613	4.825	-7.150	< .001
	10	-29.019	-44.903	-13.135	4.825	-6.014	< .001

		95% Konfidenzinter- vall					
		Mittlerer Unter- schied	Unterer Wert	Oberer Wert	Stan- dard- fehler	t	pbonf
Block 4	5	-5.812	-21.696	10.071	4.825	-1.205	1.000
	6	-10.363	-26.246	5.521	4.825	-2.148	1.000
	7	-14.229	-30.113	1.654	4.825	-2.949	0.154
	8	-20.025	-35.909	-4.142	4.825	-4.150	0.002
	9	-28.781	-44.665	-12.897	4.825	-5.965	< .001
	10	-23.304	-39.187	-7.420	4.825	-4.830	< .001
Block 5	6	-4.550	-20.434	11.333	4.825	-0.943	1.000
	7	-8.417	-24.301	7.467	4.825	-1.745	1.000
	8	-14.213	-30.097	1.671	4.825	-2.946	0.156
	9	-22.968	-38.852	-7.085	4.825	-4.760	< .001
	10	-17.491	-33.375	-1.607	4.825	-3.625	0.015
Block 6	7	-3.867	-19.751	12.017	4.825	-0.801	1.000
	8	-9.663	-25.546	6.221	4.825	-2.003	1.000
	9	-18.418	-34.302	-2.534	4.825	-3.817	0.007
	10	-12.941	-28.825	2.943	4.825	-2.682	0.347
Block 7	8	-5.796	-21.680	10.088	4.825	-1.201	1.000
	9	-14.551	-30.435	1.332	4.825	-3.016	0.125
	10	-9.074	-24.958	6.810	4.825	-1.881	1.000
Block 8	9	-8.756	-24.639	7.128	4.825	-1.815	1.000
	10	-3.278	-19.162	12.606	4.825	-0.679	1.000
Block 9	10	5.477	-10.406	21.361	4.825	1.135	1.000

9.2.2. Post Hoc Vergleich Blinzelreflex-Erholungsrate (ISI)

95% Konfidenzintervall

	Interstimulusintervall	Mittlerer Unterschied	Unterer Wert	Oberer Wert	Standardfehler	t	p _{bonf}
200	300	-7.955	-19.148	3.238	3.924	-2.027	0.446
	500	-24.171	-35.364	-12.978	3.924	-6.159	< .001
	1000	-36.237	-47.430	-25.044	3.924	-9.234	< .001
	3000	-51.712	-62.905	-40.519	3.924	-13.177	< .001
300	500	-16.216	-27.409	-5.023	3.924	-4.132	< .001
	1000	-28.282	-39.475	-17.089	3.924	-7.207	< .001
	3000	-43.757	-54.950	-32.564	3.924	-11.150	< .001
500	1000	-12.066	-23.259	-0.873	3.924	-3.075	0.025
	3000	-27.542	-38.735	-16.349	3.924	-7.018	< .001
1000	3000	-15.475	-26.668	-4.282	3.924	-3.943	0.001

9.3. Untersuchungsmaterial Patientengruppe

9.3.1. Fragebogen

Datum: _____

- Patienten-ID:

- Geschlecht:
 - f
 - m

- Alter:

- Geburtsland, ggf. ethnische Zugehörigkeit:

- Händigkeit:
 - li.
 - re.

- Kontaktlinsen:
 - ja
 - nein

- Stunden / Tag Musikinstrument oder Videospiele:

- Stunden/Tag PC-Arbeit:

- Frühgeburtlichkeit (>8 Wochen zu früh):
 - ja
 - nein

- Schwangerschaft:
 - ja
 - nein

- Diagnose:
 - Jahr der Erstmanifestation (ca.):

 - Jahr der Erstdiagnosestellung:

 - Auftreten: plötzlich oder schleichend? Trauma?

 - Geste antagonistique:

- Tageszeitliche Schwankungen / Einfluss von Alkohol:
- Therapie (spezifische Therapie oral / BoNT / DBS):
- Datum der letzten Botulinumtoxin-Behandlung:
- cMRT (vorhanden? / Auffälligkeiten oder Normalbefund):
 - nein
 - ja: _____
- Genetische Testungen / Resultate:
- Migräne:
 - nein
 - ja: _____
- Weitere Vorerkrankungen:
 - nein
 - ja: _____
- Regelmäßige Medikation:
 - keine
 - folgende: _____
- Familienanamnese für neurolog. /psychiatrische Erkrankungen (ggf. Stammbaum):
 - Keine
 - Folgende:

9.3.2. Neurologische Untersuchung

- Sprache: ☐ Ohne pathologischen Befund
- Okulomotorik (Blickparesen / Blickfolge glatt oder sakkadiert / Nystagmus / VOR):
 - o.p.B.
 - folgende:
- Erhöhte Blinzelfrequenz / okuläre Klone / Lid Apraxie:
 - o.p.B.
 - folgende:
- Cervikale Dystonie in Ruhe (1min) / Bewegung (Kopf drehen / neigen):
- Muskeltonus / Rigor:
 - o.p.B.

- folgende:
- Finger-Nase- und Finger-Finger-Versuch / Knie-Hacke-Versuch:
 - o.p.B.
 - folgende:
- Fingertapping / repetitiver Faustschluss / Fußtapping:
 - o.p.B.
 - folgende:
- Diadochokinese / alternierende Bewegungen:
 - o.p.B.
 - folgende:
- Tremor (Ruhe / Halte / Intentions- / Aktionstremor, Frequenz und Amplitude):
 - Keiner
 - Folgender:
- Myoklonie / Chorea:
 - Keine
 - Folgende:
- Extremitäten-Dystonie in Ruhe / Bewegung:
 - Keine
 - Folgende:
- Gang + Standprüfung (inklusive Tandemgang / Einbeinstand):
 - o.p.B.
 - Folgende:

Reihenfolge der Versuche:

- SRTT → MA
- MA → SRTT

Besondere Vorkommnisse während der Testung:

- Keine
- Folgende:

Bemerkungen zu der Testung:

- Das Vorkommen einer Sequenz im SRRT wurde bemerkt?
 - Nein
 - Ja
- Die Sequenz kann aktiv wiedergegeben werden?
 - Nein
 - Ja: _____

Richtig: 1 2 3 4 5 6 7 8

- Das Vorkommen einer Abweichung im MA-Test wurde bemerkt?
 - Nein
 - Ja

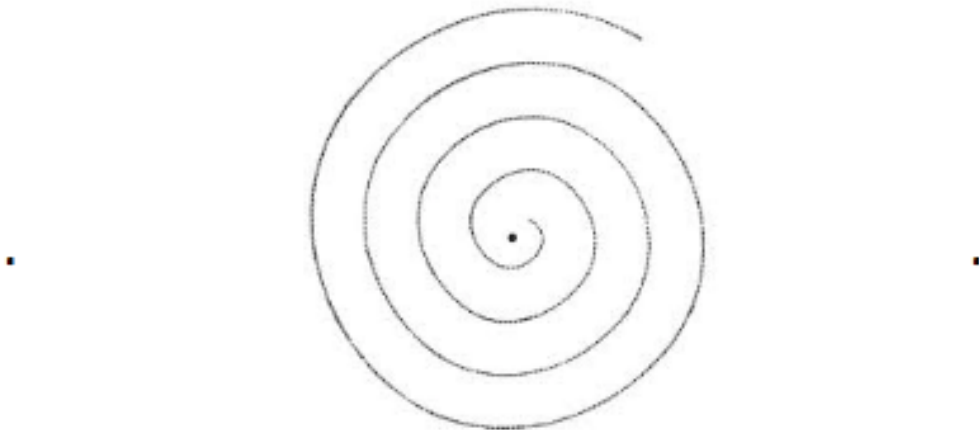
Schreiben Sie bitte mit der dominanten Hand 3x „Heute ist ein schöner Tag“:

Schreiben Sie bitte mit der nicht dominanten Hand 3x „Heute ist ein schöner Tag“:

Bitte malen Sie die Spirale mit jeder Hand ab. Starten Sie an dem Punkt.

Linke Hand

Rechte Hand



9.3.3. TWSTRS-Untersuchungsbogen (156)

Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)¹

WE MOVE is pleased to provide this clinical tool for assessing and documenting the status of patients with spasmodic torticollis—also known as cervical dystonia. Additional scales and assessment forms are available at www.wemove.org

This packet contains

- 50 tear-off copies of the TWSTRS examination form
- A pocket-sized laminated TWSTRS card (at right)
- Black-and-white versions of the examination form and pocket-sized TWSTRS card for duplication

Presented by **WE MOVE**

PHONE: 800-437-MOV2 (6682)

E-MAIL: wemove@wemove.org

Production funded in part by an unrestricted educational grant from Allergan.

WE MOVE makes every effort to ensure the accuracy of this publication. Since there are daily advances in medical science, WE MOVE invites you to visit the Web site at www.wemove.org for view the most recent version of this document.

Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)¹

PRESENTED BY WE MOVE™ | © 2002

I. Torticollis Severity Scale (MAXIMUM = 35)

A. Maximal Excursion

1. Rotation (*turn: right or left*)

- 0 = None [0°]
- 1 = Slight [$< 1/4$ range, 1°–22°]
- 2 = Mild [$1/4 - 1/2$ range, 23°–45°]
- 3 = Moderate [$1/2 - 3/4$ range, 46°–67°]
- 4 = Severe [$> 3/4$ range, 68°–90°]


2. Laterocollis (*tilt: right or left, exclude shoulder elevation*)

- 0 = None [0°]
- 1 = Mild [1°–15°]
- 2 = Moderate [16°–35°]




©WE MOVE™ 2002

1. Gonsky ES, Lang AE. Clinical assessments of patients with cervical dystonia. In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy with Botulinum Toxin*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc.; 1994:211-237.

TWSTRS Examination Record [TO BE COMPLETED BY THE EXAMINER]							 WE MOVE WORLDWIDE EDUCATION AND AWARENESS FOR MOVEMENT DISORDERS ©WE MOVE™ 2002	
Patient _____				Chart No. _____				
Date _____		MONTH	DAY	YEAR	Time _____		AM	PM
I. Torticollis Severity Scale (MAXIMUM = 35)								
A. Maximal Excursion							SCORE	
Rate maximum amplitude of excursion asking patient not to oppose the abnormal movement; examiner may use distracting or aggravating maneuvers. When degree of deviation is between scores, choose the higher of the two.								
1. Rotation	0	1	2	3	4	/		
2. Laterocollis	0	1	2	3	/	/		
3. Anterocollis or Retrocollis								
a. Anterocollis	0	1	2	3	/	/		
b. Retrocollis	0	1	2	3	/	/		
4. Lateral shift	0	1	/	/	/	/		
5. Sagittal shift	0	1	/	/	/	/		
B. Duration Factor (Weighted x 2)	0	1 (x 2)	2 (x 2)	3 (x 2)	4 (x 2)	5 (x 2)		
C. Effect of Sensory Tricks	0	1	2	/	/	/		
D. Shoulder Elevation/Anterior Displacement	0	1	2	3	/	/		
E. Range of Motion	0	1	2	3	4	/		
F. Time	0	1	2	3	4	/		
							SUBTOTAL SEVERITY	
II. Disability Scale (MAXIMUM = 30)								
A. Work	0	1	2	3	4	5		
B. Activities of Daily Living	0	1	2	3	4	5		
C. Driving	0	1	2	3	4	5		
D. Reading	0	1	2	3	4	5		
E. Television	0	1	2	3	4	5		
F. Activities Outside the Home	0	1	2	3	4	5		
							SUBTOTAL DISABILITY	
III. Pain Scale (MAXIMUM = 20)								
A. Severity of Pain (worst + best + (2*usual))/4	Best ____		Worst ____		Usual ____			
B. Duration of Pain	0	1	2	3	4	5		
C. Disability Due to Pain	0	1	2	3	4	5		
INJECTION RECORD ON REVERSE SIDE							SUBTOTAL PAIN	
							TOTAL TWSTRS SCORE	
_____ PHYSICIAN'S SIGNATURE								

Injection Record [INDICATE INJECTION SITES ON DIAGRAMS PROVIDED]



WE MOVE
WORLDWIDE EDUCATION
AND AWARENESS FOR
MOVEMENT DISORDERS

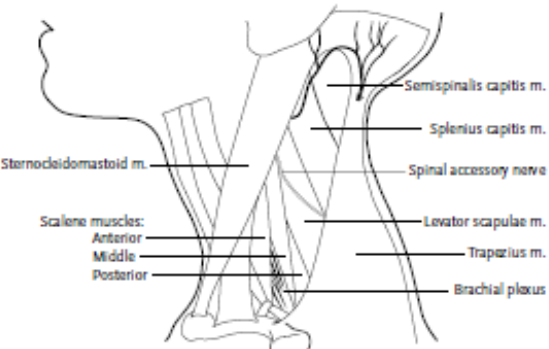
© WE MOVE™ 2002

Patient _____ Chart No. _____
 Date _____ Time _____ AM PM
MONTH DAY YEAR

Agent Injected: BOTOX _____ Units/ml. Dysport _____ Units/ml. MYOBLOC/Neurobloc _____ Units in _____ ml.

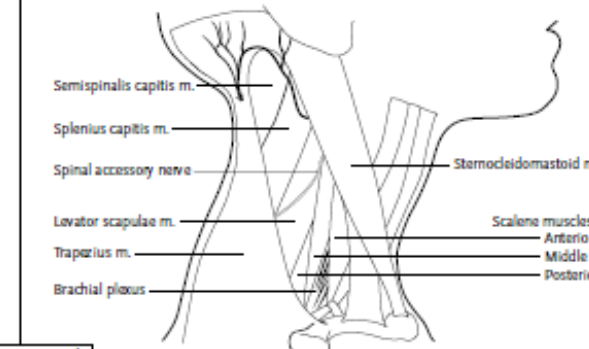
Muscle Injected	Units Injected	Volume Injected	Number of Injections	Total Units	Total Volume

Total Amount Administered _____ Total Amount Used _____ Electromyography Utilized? Yes No



Semispinalis capitis m.
 Splenius capitis m.
 Spinal accessory nerve
 Levator scapulae m.
 Trapezius m.
 Brachial plexus

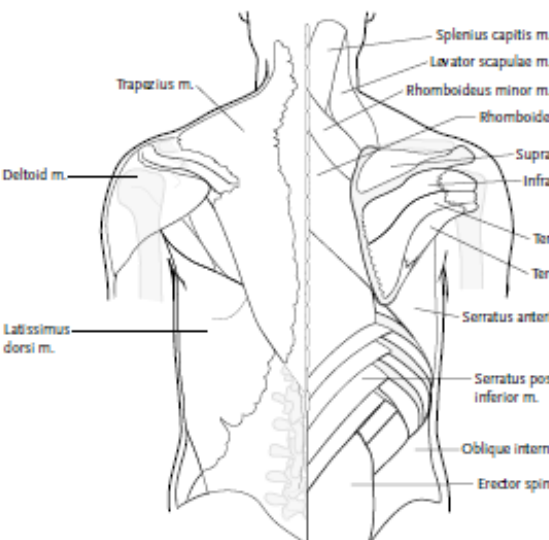
Sternocleidomastoid m.
 Scalene muscles:
 Anterior
 Middle
 Posterior



Semispinalis capitis m.
 Splenius capitis m.
 Spinal accessory nerve
 Levator scapulae m.
 Trapezius m.
 Brachial plexus

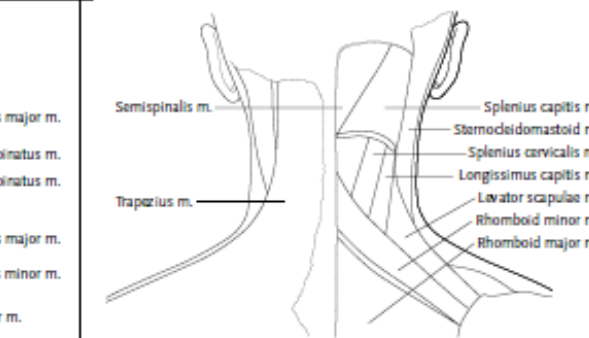
Sternocleidomastoid m.
 Scalene muscles:
 Anterior
 Middle
 Posterior

m. = muscle



Splenius capitis m.
 Levator scapulae m.
 Rhomboides minor m.
 Rhomboides major m.
 Supraspinatus m.
 Infraspinatus m.
 Teres major m.
 Teres minor m.
 Serratus anterior m.
 Serratus posterior inferior m.
 Oblique internus m.
 Erector spinae m.

Trapezius m.
 Deltoid m.
 Latissimus dorsi m.



Semispinalis m.
 Trapezius m.

Splenius capitis m.
 Sternocleidomastoid m.
 Splenius cervicalis m.
 Longissimus capitis m.
 Levator scapulae m.
 Rhomboid minor m.
 Rhomboid major m.

PHYSICIAN'S SIGNATURE _____

9.3.4. TRS-Untersuchungsbogen (158)

Clinical Rating Scale for Tremor 229

Part A

NAME: _____ HOSP. #: _____
 DIAGNOSIS: _____ AGE: _____ SEX: _____ R/L handed
 DATE: _____

	Rest	Post.	Act./Int.	TOTAL	
1. Face tremor			XXXXXX		List of Medications -----
2. Tongue tremor			XXXXXX		
3. Voice tremor	XXXX	XXXXXX			
4. Head tremor			XXXXXX		
5. RUE tremor					
6. LUE tremor					
7. Trunk tremor			XXXXXX		
8. RLE tremor					
9. LLE tremor					
SUBTOTAL A:					

10. Handwriting (dominant only) _____ Comments: _____

	right	left	TOTAL	
11. Drawing A:				SUBTOTAL B: _____
12. Drawing B:				
13. Drawing C:				
14. Pouring				

FUNCTIONAL DISABILITIES DUE TO TREMOR

15. Speaking				SUBTOTAL C: _____
16. Eating				
17. Drinking				
18. Hygiene				
19. Dressing				
20. Writing				
21. Working				

TOTAL SCORE: _____

Figure 17.1. Tremor rating scale.

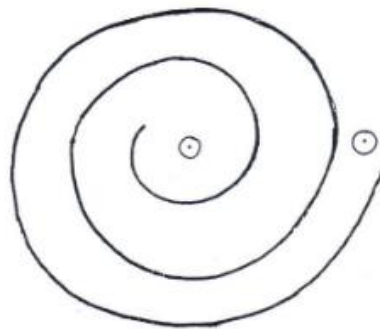
Part B

NAME: _____ DATE: _____

HANDWRITING: This is a sample of my best handwriting.
Signature. Date.

DRAWINGS: with right/left hand

A.



B.

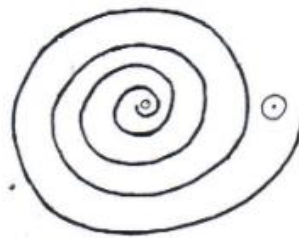


Figure 17.1. *Continued.*

Part C

CALCULATION

Total score/ max. possible score: / % SEVERITY
 (The maximum score possible is 144)

GLOBAL ASSESSMENT BY EXAMINER: (Examiner's initials:)

- 0 = No functional disability.
- 1 = Mild disability. 1-24% impaired.
- 2 = Moderate disability. 25-49% impaired.
- 3 = Marked disability. 50-74% impaired.
- 4 = Severe disability. 75-100% impaired.

SCORE: _____

GLOBAL ASSESSMENT BY PATIENT:

- 0 = No functional disability.
- 1 = Mild disability. 1-24% impaired.
- 2 = Moderate disability. 25-49% impaired.
- 3 = Marked disability. 50-74% impaired.
- 4 = Severe disability. 75-100% impaired.

SCORE: _____

SUBJECTIVE ASSESSMENT BY PATIENT COMPARED TO LAST VISIT:

- +3 = Marked improvement (50-100% improved)
- +2 = Moderate improvement (25-49% improved)
- +1 = Mild improvement (10-24% improved)
- 0 = Unchanged
- 1 = Mild worsening (10-24% worse)
- 2 = Moderate to marked worsening (25-49% worse)
- 3 = Marked worsening (50-100% worse)

Figure 17.1. Continued.

9.3.5. Aufklärungsbogen



UKSH, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160,
Institut für Neurogenetik, 23538 Lübeck

Institut für Neurogenetik



Direktorin: Prof. Dr. med. Christine Klein

Bewegungsstörungen und Neuropsychiatrie bei Kindern und Erwachsenen



Leitung: Prof. Dr. med. Alexander Münchau
Prof. Dr. med. Tobias Bäumer
Tel.: 0451 3101-8215, Fax: -8225
E-Mail: DBN-Sekretariat@neuro.uni-luebeck.de

Prof. Dr. med. Tobias Bäumer
Leiter Experimentell Neurophysiologie; Oberarzt
E-Mail: tobias.baeumer@neuro.uni-luebeck.de

Datum: 28.07.2017

Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung Patienten

„Klinische und elektrophysiologische Untersuchungen kleinhirnabhängiger Lernprozesse bei Patienten mit klinisch oder genetisch klassifizierter Dystonie – Celedys-Studie“

Sehr geehrte Damen und Herren,

das Institut für Neurogenetik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein führt unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. Bäumer eine wissenschaftliche Studie zum Thema der Veränderungen kleinhirnabhängiger Lernprozesse bei Patienten mit Dystonie durch.

Vielen Dank für Ihr Interesse an unserer Studie.

Die Dystonie ist eine Erkrankung des zentralen Nervensystems, bei welcher es zu unwillkürlichen überschießenden Bewegungen kommt. Diese können sich nur in einzelnen Körperregionen, zum Beispiel im Bereich der Augen oder der Halsmuskulatur zeigen, manche Patienten erleben diese Überbewegungen aber auch am ganzen Körper. Trotz erheblicher Forschungsanstrengungen sind die Ursachen von Dystonien noch immer nicht vollständig verstanden.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Wenn Sie nicht an der Studie teilnehmen möchten, entstehen Ihnen hierdurch keinerlei Nachteile, insbesondere hat dies keine Auswirkung auf Ihre weitere Betreuung durch die Ärzte der Abteilung Neurologie und des Instituts für Neurogenetik. Eine Teilnahme an der Studie ist erst nach schriftlicher Einwilligung möglich.

Neuere Erkenntnisse weisen darauf hin, dass ein bestimmter Teil unseres zentralen Nervensystems, das Kleinhirn, an der Entstehung der Überbewegungen beteiligt ist. Wir wissen, dass das Kleinhirn ganz allgemein großen Anteil an der Ausführung, der Kontrolle und dem Erlernen von Bewegungen hat. In unserer Studie wollen wir der Frage nachgehen, ob Patienten, die unter Dystonie leiden, Veränderungen in kleinhirnabhängigen Lernaufgaben zeigen.

Die Untersuchungen umfassen einen Abschnitt, in welchem eine Lernaufgabe am Computer absolviert werden muss und einen weiteren Abschnitt, in dem zwei elektrophysiologische Untersuchungen des Lidschlussreflexes durchgeführt werden.

Versuchsablauf:

Vor Beginn des Experiments erfolgt ein Aufklärungsgespräch zum Inhalt der Studie und eine klinisch-neurologische Untersuchung durch einen Arzt des Instituts für Neurogenetik, um neurologische Symptome bei Ihnen auszuschließen. Diese körperliche Untersuchung wird zum Vergleich der Schwere der Symptome mit einem Video aufgezeichnet.

Die Untersuchung und Aufzeichnung des Videos wird etwa 20 Minuten in Anspruch nehmen.

Computer-basierte Lernaufgabe

Die Computer-basierte Lernaufgabe findet im Sitzen in einem ruhigen Raum statt. Sie erhalten direkt vorab eine kurze, schriftliche Anleitung. Wenn keine Fragen mehr bestehen beginnt das Experiment.

Das Experiment nimmt etwa 30 Minuten in Anspruch.

Elektrophysiologische Untersuchung des Blinkreflexes

Die elektrophysiologischen Untersuchungen finden anschließend in einem abgedunkelten, schallisolierten Raum statt. Vor Beginn des Experiments werden Ihnen Kopfhörer aufgesetzt und mit punktuell aufgetragenem Gel ein Kontakt zu den drei benötigten Mess-Elektroden im Gesicht hergestellt. Nachdem gewährleistet ist, dass alle Kanäle ein gut messbares Signal abgeben, erfolgt zunächst 1 Übungsblock in der Sie sich mit der Untersuchung vertraut machen können. Sie nehmen dazu auf einem bequemen Stuhl mit Armlehnen und Kopfstütze Platz. So ist sichergestellt, dass Arme und Kopf/Hals entspannt abgelegt werden können und auf die über die an den Kopfhörern befestigte Luftdüse präsentierten Luftreize reagiert werden kann. Vor dem Stuhl auf einem Tisch befindet sich ein Bildschirm, auf dem während des gesamten Experiments ein Stummfilm präsentiert wird. Die Versuche verlaufen in mehreren Teil-Abschnitten, in denen der Lufttrigger allein, Ton- und Luftstimuli abwechselnd, aber auch gemeinsam dargeboten werden. Zwischen den einzelnen Blöcken können Pausen eingelegt werden.



1. Telexperiment

Über die an den Kopfhörern befindliche Luftdüse werden Ihnen in unterschiedlichen Zeitabständen jeweils zwei Luftstöße präsentiert, welche einen Lidschluss beider Augen erzeugen sollen. Insgesamt werden 30 zusammengehörige Luftstimuli in unterschiedlicher Abfolge geboten.

Die Dauer des Experimentes beträgt ca. 6 Minuten.

2. Telexperiment

Über die Kopfhörer werden nun zusätzlich zu dem Luftreiz ein Piep-Ton (88 dB, 1 kHz) und weißes Hintergrundrauschen (62 dB, 1 kHz) einzeln, gemeinsam und in definierter Abfolge und Kombination präsentiert. Wichtig ist, dass Sie bei diesem Experiment entspannt sind und dem Stummfilm aufmerksam folgen.

Die Dauer dieses Experiments beträgt ca. 1 - 1,5 Stunden.

Zeitaufwand:

Der zeitliche Gesamtaufwand für die Teilnahme an der Studie beträgt in etwa 3 Stunden.

Vergütung / Fahrkostenerstattung:

Den Teilnehmern werden die Anfahrtskosten und ggf. Parkgebühren nach Vorlage der Belege erstattet (Bahnticket / PKW: 30 ct/km).

Datenschutz:

Für die Datenverarbeitung ist Herr Prof. Tobias Bäumer, UKSH Lübeck verantwortlich. Die Datenerhebung erfolgt zum Zweck des oben genannten Studienziels / Forschungsvorhabens. Es werden Name, Geburtsdatum, Fragebogendaten, Diagnose und die Ergebnisse der o. g. Aufgabe gespeichert.

Die im Rahmen der Studie nach Einverständniserklärung des Studienteilnehmers erhobenen persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen. Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten. Die Daten werden in Papierform und auf Datenträgern im Institut für Neurogenetik am UKSH Lübeck aufgezeichnet und pseudonymisiert¹ für die Dauer von 10 Jahren gespeichert, soweit gesetzliche Vorgaben nicht längere Archivierungspflichten vorsehen.

Die Auswertung, Nutzung, Weitergabe und Veröffentlichung der Daten durch den Studienleiter und seine Mitarbeiter erfolgt somit auch in pseudonymisiert¹ Form. Zugriff auf Ihre Daten haben nur Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremdem Zugriff geschützt. Für alle Teilnehmer besteht das Recht auf Datenlöschung, von welchem auch bis zu 10 Jahre nach Ende der Studie Gebrauch gemacht werden kann.

Die Daten können in der Folge durch die Studienteilnehmer nicht eingesehen und diese über anfallende personenbezogene Ergebnisse der Studie auch nicht informiert werden. Diese Studie ist

durch die zuständige Ethik-Kommission beraten worden.

Videoaufzeichnung:

Die Videoaufnahmen die in dieser Studie gemacht werden, werden für eine Dauer von 10 Jahren auf einer Passwort-geschützten externen Festplatte in der Abteilung für Neurologie am Universitätsklinikum zu Lübeck für den Zeitraum von 10 Jahren aufbewahrt und im Anschluss gelöscht. Die Videos werden unter der Personen-Nummer gespeichert die Ihnen zugewiesen wurde, sodass die Videos nicht mit Ihrem Namen in Verbindung gebracht werden können.

Wenn Sie nicht damit einverstanden sind, dass Ihre Videoaufnahmen verwendet werden dürfen, werden sie gelöscht.

Wenn Sie damit einverstanden sind, werden eventuell kleine Ausschnitte aus den Videos auf wissenschaftlichen Konferenzen anderen Ärzten und Forschern gezeigt. Die Videos werden aber NICHT im Internet hochgeladen und können auch von niemandem außerhalb der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Bäumer und Herrn Prof. Münchau angesehen werden

Gefahren und Belastungen:

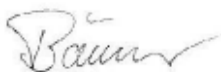
Durch die Teilnahme an der Studie sind keine besonderen gesundheitlichen Risiken oder Gefahren für die Teilnehmer zu erwarten, da es sich sowohl bei der elektrophysiologischen Messung, als auch bei der Computer-basierten Lernaufgabe um nichtinvasive Verfahren handelt.

Nutzen und Vorteile der Teilnahme:

Es ist wahrscheinlich, dass diese Studie keinen unmittelbaren therapeutischen Nutzen für Patienten, die unter Dystonien leiden, hat. Die Ergebnisse dieser Studie können aber in der Zukunft dazu beitragen, die Symptomentstehung der Dystonie besser zu verstehen. Möglicherweise lassen sich hieraus in Zukunft Rückschlüsse ziehen, bei der eine Behandlung spezifischer Kleinhirn-bedingter Aspekte der Dystonie zu einer Verbesserung der Lebensqualität von Dystonie-Patienten führt.

Sollten Sie Interesse haben, teilzunehmen würden wir uns sehr freuen.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. T. Bäumer



Dr. med. S. Löns

1 Pseudonymisieren ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren (§ 3 Abs. 6a Bundesdatenschutzgesetz). 2. Anonymisieren ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmaren natürlichen Person zugeordnet werden können (§ 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz).



Pseudonymisierungsbogen Celedys-Studie:

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Adresse: _____

Telefonnummer: _____

STDUDIEN-ID: _____

**Einwilligungserklärung zur Studie „Klinische und elektrophysiologische Untersuchungen
kleinhirnabhängiger Lernprozesse bei Patienten mit klinisch oder genetisch klassifizierter Dystonie“**

Vorname, Name: _____ Geburtsdatum: _____

Ich habe die schriftliche Patienteninformation zur oben genannten Studie erhalten, gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – durch Frau/Herrn _____ über das Ziel und den Verlauf der Studie, Chancen und Risiken der Teilnahme, meine Rechte und Pflichten und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt. Eine Kopie des Informationsschreibens habe ich erhalten.

Mir wurde erklärt, dass alle Ergebnisse der Aufgabe und alles was ich dem Versuchsleiter mitteile der ärztlichen Schweigepflicht unterliegt, und die Ergebnisse aus der Aufgabe nur ohne Angabe meines Namens (pseudonymisiert¹) weiterbearbeitet werden dürfen.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten aufgezeichnet (Papierform und elektronisch) und für den Zeitraum von 10 Jahren im Institut für Neurogenetik am Universitätsklinikum Schleswig- Holstein (Campus Lübeck) archiviert werden.

Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der Studie aufgezeichneten Videoaufnahmen für Forschungszwecke angesehen und ausgewertet werden dürfen (wenn nicht, dann werden die Aufnahmen vernichtet)

Ja

Nein

Ich bin damit einverstanden, dass meine Videoaufzeichnungen anderen Ärzten und Forschern bei Seminaren, wissenschaftlichen Kongressen zu wissenschaftlichen oder Lehrzwecken gezeigt werden oder in ausschließlich wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht werden.

Ja

Nein

Ich erkläre hiermit meine Teilnahme an der oben genannten Studie. Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Teilnahme freiwillig ist, und dass ich das Recht habe, diese jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.

Ich bestätige durch meine Unterschrift, dass ich die Aufklärung verstanden habe und mich mit der Durchführung der vorgenannten Studie einverstanden erkläre.



Meine Fragen wurden vollständig und verständlich beantwortet und ich habe verstanden, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgt.

Lübeck, den

Lübeck, den

(Unterschrift Versuchsteilnehmer/in)

(Unterschrift Studienleiter/in)

Name:

Name:

Geburtsdatum:

Telefon:

1 Pseudonymisieren ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren (§ 3 Abs. 6a Bundesdatenschutzgesetz). 2. Anonymisieren ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmaren natürlichen Person zugeordnet werden können (§ 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz).

9.4. Untersuchungsmaterial Probandengruppe

9.4.1. Fragebogen

Datum: _____

- Probanden-ID:

- Geschlecht:
 - f
 - m

- Alter:

- Geburtsland, ggf. ethnische Zugehörigkeit:

- Händigkeit:
 - li.
 - re.

- Kontaktlinsen:
 - Nein
 - Ja

- Stunden / Tag Musikinstrument oder Videospiele:

- Stunden/Tag PC-Arbeit:

- Frühgeburtlichkeit (>8 Wochen zu früh):
 - Nein
 - Ja

- Schwangerschaft:
 - Nein
 - Ja

- Migräne:
 - Nein
 - Ja: _____

- Weitere Vorerkrankungen:
 - Nein
 - Ja: _____

- Regelmäßige Medikation:

- Keine
- Folgende: _____

- Familienanamnese für neurolog. /psychiatrische Erkrankungen (ggf. Stammbaum):
 - Keine
 - Folgende:
- Sozialanamnese: (Beruf, Familienstatus)

9.4.2. Neurologische Untersuchung

- Sprache: ☒ Ohne pathologischen Befund
Fischers Fritz fischt frische Fische
Blaukraut bleibt Blaukraut und Brautkleid bleibt Brautkleid
- Okulomotorik (Blickparesen / Blickfolge glatt oder sakkadiert / Nystagmus / VOR):
 - o.p.B.
 - Folgende:
- Erhöhte Blinzelfrequenz / okuläre Kloni / Lid Apraxie:
 - o.p.B.
 - Folgende:
- Cervikale Dystonie in Ruhe (1min) / Bewegung (Kopf drehen / neigen):
- Muskeltonus / Rigor:
 - o.p.B.
 - Folgende:
- Finger-Nase- und Finger-Finger-Versuch / Knie-Hacke-Versuch:
 - o.p.B.
 - folgende:
- Fingertapping / repetitiver Faustschluss / Fußtapping:
 - o.p.B.
 - folgende:
- Diadochokinese / alternierende Bewegungen:
 - o.p.B.
 - folgende:
- Tremor (Ruhe / Halte / Intentions- / Aktionstremor, Frequenz und Amplitude):
 - Keiner
 - Folgender:
- Myoklonie / Chorea:
 - Keine

Folgende:

- Extremitäten-Dystonie in Ruhe / Bewegung:
 - Keine
 - Folgende:

- Gang + Standprüfung (inklusive Tandemgang / Einbeinstand):
 - o.p.B
 - Folgende:

Reihenfolge der Versuche:

- SRTT → MA
- MA → SRTT

Besondere Vorkommnisse während der Testung:

- Keine
- Folgende:

Bemerkungen zu der Testung:

- Das Vorkommen einer Sequenz im SRRT wurde bemerkt?
 - Nein
 - Ja

- Die Sequenz kann aktiv wiedergegeben werden?
 - Nein
 - Ja: _____
 Richtig: 1 2 3 4 5 6 7 8

- Das Vorkommen einer Abweichung im MA-Test wurde bemerkt?
 - Nein
 - Ja

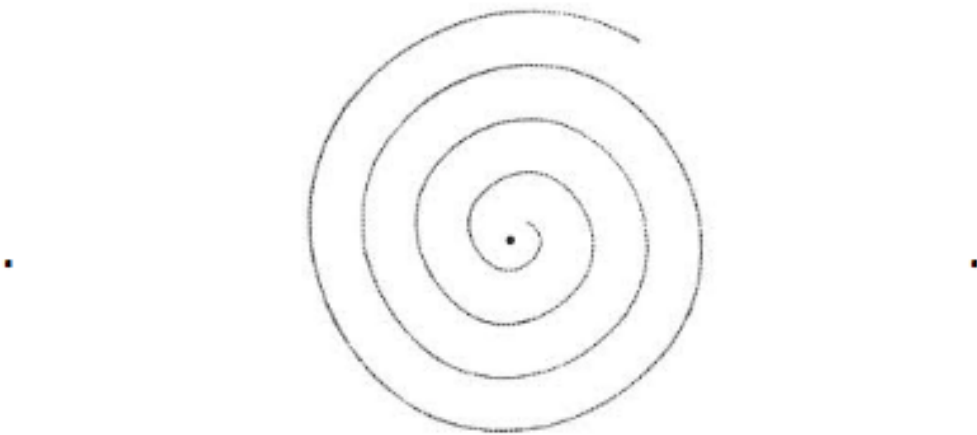
Schreiben Sie bitte mit der dominanten Hand 3x „Heute ist ein schöner Tag“:

Schreiben Sie bitte mit der nicht dominanten Hand 3x „Heute ist ein schöner Tag“:

Bitte malen Sie die Spirale mit jeder Hand ab. Starten Sie an dem Punkt.

Linke Hand

Rechte Hand



9.4.3. Aufklärungsbogen



UKSH, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160,
Institut für Neurogenetik, 23538 Lübeck

Institut für Neurogenetik



Direktorin: Prof. Dr. med. Christine Klein

Bewegungsstörungen und Neuropsychiatrie bei Kindern und Erwachsenen



Leitung: Prof. Dr. med. Alexander Münchau
Prof. Dr. med. Tobias Bäumer
Tel.: 0451 3101-8215, Fax: -8225
E-Mail: DBN-Sekretariat@neuro.uni-luebeck.de

Prof. Dr. med. Tobias Bäumer
Leiter Experimentell Neurophysiologie; Oberarzt
E-Mail: tobias.baeumer@neuro.uni-luebeck.de

Datum: 28.07.2017

Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung Probanden

„Klinische und elektrophysiologische Untersuchungen kleinhirnabhängiger Lernprozesse bei Patienten mit klinisch oder genetisch klassifizierter Dystonie – Celedys Studie“

Sehr geehrte Damen und Herren,

das Institut für Neurogenetik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein führt unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. Bäumer eine wissenschaftliche Studie zum Thema der Veränderungen kleinhirnabhängiger Lernprozesse bei Patienten mit Dystonie durch.

Vielen Dank für Ihr Interesse an unserer Studie.

Die Dystonie ist eine Erkrankung des zentralen Nervensystems, bei welcher es zu unwillkürlichen überschießenden Bewegungen kommt. Diese können sich nur in einzelnen Körperregionen, zum Beispiel im Bereich der Augen oder der Halsmuskulatur zeigen, manche Patienten erleben diese Überbewegungen aber auch am ganzen Körper. Trotz erheblicher Forschungsanstrengungen sind die Ursachen von Dystonien noch immer nicht vollständig verstanden.



Neuere Erkenntnisse weisen darauf hin, dass ein bestimmter Teil unseres zentralen Nervensystems, das Kleinhirn, an der Entstehung der Überbewegungen beteiligt ist. Wir wissen, dass das Kleinhirn ganz allgemein großen Anteil an der Ausführung, der Kontrolle und dem Erlernen von Bewegungen hat. In unserer Studie wollen wir der Frage nachgehen, ob Patienten, die unter Dystonie leiden, Veränderungen in kleinhirnabhängigen Lernaufgaben zeigen.

Die Untersuchungen umfassen einen Abschnitt, in welchem eine Lernaufgabe am Computer absolviert werden muss und einen weiteren Abschnitt, in dem zwei elektrophysiologische Untersuchungen des Lidschlussreflexes durchgeführt werden.

Um bei den Experimenten gefundene Veränderungen als für die Erkrankung spezifisch einordnen zu können, benötigen wir gesunde Personen als Kontrollgruppe. Wir wenden uns deshalb mit der Möglichkeit einer Studienteilnahme an Sie.

Versuchsablauf:

Vor Beginn des Experiments erfolgt ein Aufklärungsgespräch zum Inhalt der Studie und eine klinisch-neurologische Untersuchung durch einen Arzt des Instituts für Neurogenetik, um neurologische Symptome bei Ihnen auszuschließen.

Die Untersuchung wird etwa 15 Minuten in Anspruch nehmen.

Computer-basierte Lernaufgabe

Die Computer-basierte Lernaufgabe findet im Sitzen in einem ruhigen Raum statt. Sie erhalten direkt vorab eine kurze, schriftliche Anleitung. Wenn keine Fragen mehr bestehen beginnt das Experiment.

Das Experiment nimmt etwa 30 Minuten in Anspruch.

Elektrophysiologische Untersuchung des Blinkreflexes

Die elektrophysiologischen Untersuchungen finden anschließend in einem abgedunkelten, schallisolierten Raum statt. Vor Beginn des Experiments werden Ihnen Kopfhörer aufgesetzt und mit punktuell aufgetragenem Gel ein Kontakt zu den drei benötigten Mess-Elektroden im Gesicht hergestellt. Nachdem gewährleistet ist, dass alle Kanäle ein gut messbares Signal abgeben, erfolgt zunächst 1 Übungsblock in der Sie sich mit der Untersuchung vertraut machen können. Sie nehmen dazu auf einem bequemen Stuhl mit Armlehnen und Kopfstütze Platz. So ist sichergestellt, dass Arme und Kopf/Hals entspannt abgelegt werden können und auf die über die an den Kopfhörern befestigte Luftdüse präsentierten Luftreize reagiert werden kann. Vor dem Stuhl auf einem Tisch befindet sich ein Bildschirm, auf dem während des gesamten Experiments ein Stummfilm präsentiert wird. Die Versuche verlaufen in mehreren Teil-Abschnitten, in denen der Lufttrigger allein, Ton- und Luftstimuli abwechselnd, aber auch gemeinsam dargeboten werden. Zwischen den einzelnen Blöcken können Pause eingelegt werden.



1. Telexperiment

Über die an den Kopfhörern befindliche Luftdüse werden Ihnen in unterschiedlichen Zeitabständen jeweils zwei Luftstöße präsentiert, welche einen Lidschluss beider Augen erzeugen sollen. Insgesamt werden 30 zusammengehörige Luftstimuli in unterschiedlicher Abfolge geboten.

Die Dauer des Experimentes beträgt ca. 6 Minuten.

2. Telexperiment

Über die Kopfhörer werden nun zusätzlich zu dem Luftreiz ein Piep-Ton (88 dB, 1 kHz) und weißes Hintergrundrauschen (62 dB, 1 kHz) einzeln, gemeinsam und in definierter Abfolge und Kombination präsentiert. Wichtig ist, dass Sie bei diesem Experiment entspannt sind und dem Stummfilm aufmerksam folgen.

Die Dauer dieses Experiments beträgt ca. 1 - 1,5 Stunden.

Zeitaufwand:

Der zeitliche Gesamtaufwand für die Teilnahme an der Studie beträgt in etwa 3 Stunden.

Vergütung / Fahrkostenerstattung:

Die Teilnahme an der Studie wird mit 8,- € pro Stunde vergütet. Darüber hinaus werden die Anfahrtskosten und ggf. Parkgebühren der Teilnehmer nach Vorlage der Belege erstattet (Bahnticket / PKW: 30 ct/km/).

Datenschutz:

Für die Datenverarbeitung ist Herr Prof. Tobias Bäumer, UKSH Lübeck verantwortlich. Die Datenerhebung erfolgt zum Zweck des oben genannten Studienziels / Forschungsvorhabens. Es werden Name, Geburtsdatum, Fragebogendaten, Diagnose und die Ergebnisse der o. g. Aufgabe gespeichert.

Die im Rahmen der Studie nach Einverständniserklärung des Studienteilnehmers erhobenen persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzrechtlichen Bestimmungen. Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten. Die Daten werden in Papierform und auf Datenträgern im Institut für Neurogenetik am UKSH Lübeck aufgezeichnet und pseudonymisiert¹ für die Dauer von 10 Jahren gespeichert, soweit gesetzliche Vorgaben nicht längere Archivierungspflichten vorsehen.

Die Auswertung, Nutzung, Weitergabe und Veröffentlichung der Daten durch den Studienleiter und seine Mitarbeiter erfolgt somit auch in pseudonymisiert¹ Form. Zugriff auf Ihre Daten haben nur Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor

fremden Zugriff geschützt. Für alle Teilnehmer besteht das Recht auf Datenlöschung, von welchem auch bis zu 10 Jahre nach Ende der Studie Gebrauch gemacht werden kann.

Die Daten können in der Folge durch die Studienteilnehmer nicht eingesehen und diese über anfallende personenbezogene Ergebnisse der Studie auch nicht informiert werden. Diese Studie ist durch die zuständige Ethik-Kommission beraten worden.

Gefahren und Belastungen:

Durch die Teilnahme an der Studie sind keine besonderen gesundheitlichen Risiken oder Gefahren für die Teilnehmer zu erwarten, da es sich sowohl bei der elektrophysiologischen Messung, als auch bei der Computer-basierten Lernaufgabe um nichtinvasive Verfahren handelt.

Nutzen und Vorteile der Teilnahme:

Es ist wahrscheinlich, dass diese Studie keinen unmittelbaren therapeutischen Nutzen für Patienten, die unter Dystonien leiden, hat. Die Ergebnisse dieser Studie können aber in der Zukunft dazu beitragen, die Symptomentstehung der Dystonie besser zu verstehen. Möglicherweise lassen sich hieraus in Zukunft Rückschlüsse ziehen, bei der eine Behandlung spezifischer Kleinhirn-bedingter Aspekte der Dystonie zu einer Verbesserung der Lebensqualität von Dystonie-Patienten führt.

Sollten Sie Interesse haben, teilzunehmen würden wir uns sehr freuen.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. T. Bäumer



Dr. med. S. Löns

1 Pseudonymisieren ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren (§ 3 Abs. 6a Bundesdatenschutzgesetz). 2. Anonymisieren ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmaren natürlichen Person zugeordnet werden können (§ 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz).



Pseudonymisierungsbogen Celedys-Studie:

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Adresse: _____

Telefonnummer: _____

STUDIEN-ID: _____



**Einwilligungserklärung zur Studie „Klinische und elektrophysiologische Untersuchungen
Kleinhirnabhängiger Lernprozesse bei Patienten mit klinisch oder genetisch klassifizierter Dystonie“**

Vorname, Name: _____ Geburtsdatum: _____

Ich habe die schriftliche Probandeninformation zur oben genannten Studie erhalten, gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – durch Frau/Herrn _____ über das Ziel und den Verlauf der Studie, Chancen und Risiken der Teilnahme, meine Rechte und Pflichten und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt. Eine Kopie des Informationsschreibens habe ich erhalten.

Mir wurde erklärt, dass alle Ergebnisse der Aufgabe und alles was ich dem Versuchsleiter mitteile der ärztlichen Schweigepflicht unterliegt, und die Ergebnisse aus der Aufgabe nur ohne Angabe meines Namens (pseudonymisiert¹) weiterbearbeitet werden dürfen.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten aufgezeichnet (Papierform und elektronisch) und für den Zeitraum von 10 Jahren im Institut für Neurogenetik am Universitätsklinikum Schleswig- Holstein (Campus Lübeck) archiviert werden.

Ich erkläre hiermit meine Teilnahme an der oben genannten Studie. Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Teilnahme freiwillig ist, und dass ich das Recht habe, diese jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.

Ich bestätige durch meine Unterschrift, dass ich die Aufklärung verstanden habe und mich mit der Durchführung der vorgenannten Studie einverstanden erkläre.

Meine Fragen wurden vollständig und verständlich beantwortet und ich habe verstanden, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgt.

Lübeck, den

Lübeck, den

(Unterschrift Versuchsteilnehmer/in)

(Unterschrift Studienleiter/in)

Name:

Name:

Geburtsdatum:

Telefon:

1 Pseudonymisieren ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren (§ 3 Abs. 6a Bundesdatenschutzgesetz). 2. Anonymisieren ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmaren natürlichen Person zugeordnet werden können (§ 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz).

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Tobias Bäumer für die freundliche Überlassung des Themas, die Bereitstellung der Räumlichkeiten und Untersuchungsmaterialien, die Hilfe bei der Durchführung der Experimente sowie die Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit bedanken. Darüber hinaus möchte ich mich dafür bedanken, dass ich die Möglichkeit bekam, den Zwischenstand der Ergebnisse dieser Dissertation als Poster auf dem DGN-Kongress 2019 in Stuttgart vorzustellen und an einer Publikation mitgewirkt haben zu können.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. Sebastian Löns für die Hilfe beim Einstieg in das wissenschaftliche Arbeiten. Vielen Dank für die Einarbeitung im Labor, die unzähligen Erklärungen zu den Experimenten und dem Thema, die Betreuung während der Datenerfassungs- und Auswertungsphase und letztendlich auch für die große Hilfe bei dem Verfassen der Dissertationsschrift. Persönlich und fachlich habe ich die Zusammenarbeit sehr geschätzt.

Ich möchte mich bei allen Patientinnen und Patienten, bei den Probandinnen und Probanden und bei den Mitarbeiterinnen des CBBM Lübeck bedanken, die keine Unbequemlichkeit gescheut haben und mit viel Geduld an der Studie teilgenommen haben.

Einen ausgesprochenen Dank möchte ich meiner Freundin Grit Neufang aussprechen. Dank ihrer Hilfe und stilistischen Expertise sind die Abbildungen zu dem ganzen Stolz meiner der Arbeit geworden.

Ein herzlichen Dank möchte ich auch meinem Schulfreund Konstantin Lauinger aussprechen, der mir nächtelang mit großer Ausdauer und enormer Hilfsbereitschaft bei der statistischen Auswertung half.

Ebenso großen Dank an Frau Hessler von der statistischen Beratung der Universität zu Lübeck. Mit großer Geduld las sie den Statistikeil Korrektur und bereicherte die Arbeit mit weiteren Ideen.

Lebenslauf

Veröffentlichung & Vortrag

Ein Teil der erhobenen Daten dieser Arbeit wurden im April 2021 in *Scientific Reports* der *Nature-Publishing-Group* veröffentlicht. Titel der Publikation: „*Motor learning deficits in cervical dystonia point to defective basal ganglia circuitry*“ (202).

Ein Poster zu den Ergebnissen der klassischen Blinzelreflex-Konditionierung wurde im September 2019 auf dem Kongress der *Deutschen Gesellschaft für Neurologie* in Stuttgart präsentiert. Das Poster wird im Anhang angefügt.

Konditionierung des Blinzelreflexes in Patienten mit zervikaler Dystonie

Amrei Kienzle¹, Sebastian Löns¹, Julius Verrel¹, Anne Weissbach¹, Alexander Münchau¹, Tobias Bäumer¹
¹Institute of Neurogenetics, University of Lübeck, Lübeck, Germany

Dieses Projekt wurde gefördert durch das BMBF im Rahmen des des DysTract Forschungsverbundes zur translationalen Erforschung dystoner Erkrankungen von 2016 – 2019



DGN

Deutsche Gesellschaft für Neurologie
www.dgn.org/germany

92. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
25. bis 28. September 2019
ICS – Internationales Congresscenter Stuttgart

Hintergrund:

- Aktuelle Konzepte zur dystonen Pathophysiologie gehen von einer Störung der neuronalen Plastizität und Inhibition in sensomotorischen Netzwerken aus^{1,2}.
- Neuere Studien legen nahe, dass das Zerebellum an der Entstehung dystoner Symptome beteiligt ist¹.
- Die Konditionierung des Blinzelreflexes ist eine Form des motorischen Lernens, welche über das Kleinhirns vermittelt wird³.
- In einer vorangehenden Studie konnten wir zeigen, dass bei Patienten mit Myoklonus Dystonie mit einer Mutation im SGCE-Gen die Blinzelreflexkonditionierung reduziert ist⁴.

Ziel:

- Verbesserung des systemphysiologischen Verständnisses der Rolle des Kleinhirns bei der zervikalen Dystonie

Fragestellung:

- Zeigen Patienten mit zervikaler Dystonie ein Defizit in kleinhirnhängigen Lernprozessen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden?

Methoden:

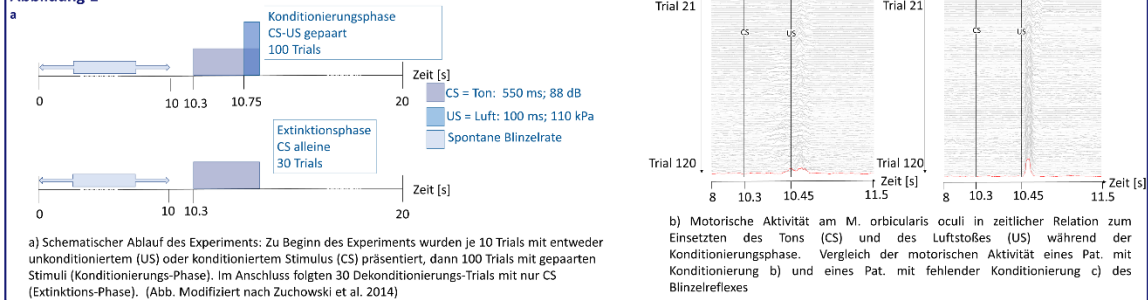
	n (f/m)	Alter	TWSTRS	Tremor
Patienten	18 (13/5)	60,05 (± 6,31)	16,23 (± 5,5)	13/18
Kontrollen	17 (10/7)	61,82 (± 8,77)	-	0/17

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Studienteilnehmer

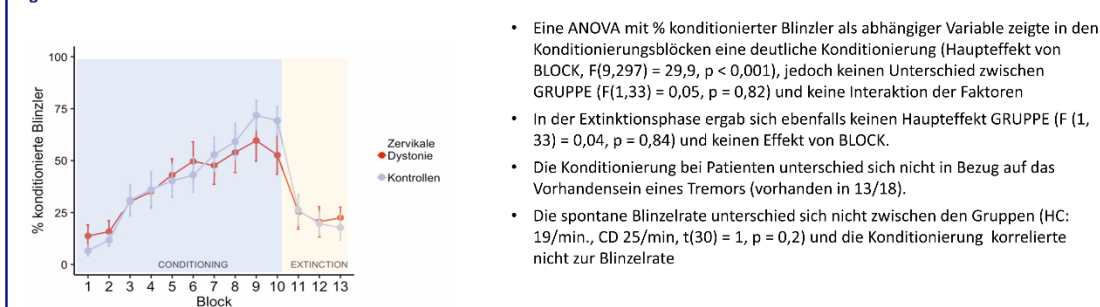
Blinzelreflex Konditionierung:

- Als konditionierender Reiz (CS) wurde ein Piepton (1KHz, 540ms, 88dB) über einen Kopfhörer präsentiert.
- Als unkonditionierter Reiz (US) wurde ein Luftstoß (100ms, 110kPa) 440 ms nach Beginn des CS appliziert (Abb 1a).
- Die konditionierte Antwort war ein Lidschluss vor Beginn des US. Diese wurde mittels Oberflächen-EMG vom M. orbicularis oculi abgeleitet.
- Der relative Anteil (%) von konditionierten Antworten pro 10 Trials wurde bestimmt.

Abbildung 1



Ergebnisse:



Schlussfolgerungen:

- Die normale Blinkreflexkonditionierung in Patienten mit zervikaler Dystonie spricht für eine erhaltene Funktion der beteiligten zerebellären Strukturen und gegen eine wesentliche zerebelläre Komponente in der Pathophysiologie dieser Erkrankung.

Referenzen:
 1. Neychev VK, Gross RE, Lehericy S, Hess EJ, Jimmah HA. The Functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiology of Disease*. Mai 2011;42(2):185–201.
 2. Bäumer T, Schmidt A, Heldmann M, Landwehr M, Simmer A, Tönniges D, u. a. Abnormal interhemispheric inhibition in musician's dystonia – Trait or state? *Parkinsonism & Related Disorders*. April 2016;25:23–8.
 3. Zuchowski ML, Timmann D, Gergwig M. Acquisition of Conditioned Eyeblink Responses is Modulated by Cerebellar tDCS. *Brain Stimulation*. Juli 2014;7(4):525–31.
 4. Weissbach A, Wiener E, Bally JJ, Tunc S, Löns S, Timmann D, u. a. Alcohol Improves cerebellar learning deficit in myoclonus-dystonia: A clinical and electrophysiological investigation: Alcohol Responsiveness in M-D. *Annals of Neurology*. Oktober 2017;82(4):543–53.

Kontakt
 Institut für Neurogenetik,
 Universität zu Lübeck
 Ratzeburger Allee 160
 23562 Lübeck
 Tel: 04513101-8215
 Fax: 0451-3101-8225

amrei.kienzle@student.uni-luebeck.de

Disclosures:


Ich erkläre hiermit, dass ich seit dem 1. Oktober 2018 keine geschäftlichen, persönlichen oder materiellen Beziehungen zu Industrieunternehmen, Consulting-Unternehmen oder Kostenträgern bzw. Trägern von medizinischen Einrichtungen unterhalten habe.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt und keine anderen als die in der Arbeit genannten Hilfen oder Hilfsmittel benutzt habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Stuttgart, 18.04.2025



Ort, Datum, Unterschrift