



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Aus dem Institut für systemische Motorikforschung
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Tobias Bäumer

Motorisches Lernen in Patient*innen mit Cervicaler Dystonie

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

– Aus der Sektion Medizin –

Vorgelegt von

Vera-Maria Herrmann

aus Kassel

Lübeck, 23. Februar 2025

1. Berichterstatter*in: Prof. Dr. med. Tobias Bäumer

Kobetreuer*in: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

2. Berichterstatter*in: Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Elsner

Tag der mündlichen Prüfung: 19.02.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 20.02.2025

Promotionskommission der Sektion Medizin

Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe, insbesondere sind wörtliche oder sinngemäße Zitate als solche gekennzeichnet. Mir ist bekannt, dass Zuwiderhandlung auch nachträglich zur Aberkennung führen kann. Ich versichere, dass das elektronische Exemplar mit den gedruckten Exemplaren übereinstimmt.

Lübeck, 23. Februar 2025

Genehmigung durch die Ethikkommission

Die Datenerhebung und -auswertung wurde durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck schriftlich genehmigt (Aktenzeichen 17-369, Datum: 11. Januar 2018).

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	2
1.1 Grundlagen der Dystonie	3
1.1.1 Definition	3
1.1.2 Charakteristik	3
1.1.3 Klassifikation	4
1.1.4 Epidemiologie	4
1.2 Klinische Charakteristik der Cervicalen Dystonie	4
1.3 Pathophysiologie der Dystonie	6
1.3.1 Neurophysiologische Modelle der Krankheitsentstehung	6
1.3.2 Neurophysiologische Endophänotypen	7
1.4 Neuroanatomische Korrelate der Dystonie	8
1.4.1 Motor Network Model	9
1.5 Grundlagen des motorischen Systems	10
1.5.1 Basalganglien	10
1.5.2 Cerebellum	10
1.5.3 Erweiterungen des Modells des motorischen Systems	11
1.6 Grundlagen des motorischen Lernens	12
1.6.1 Neuroanatomische Korrelate des motorischen Lernens	12
1.6.2 Basalganglionäres versus cerebelläres motorisches Lernen	12
1.6.3 Motorische Lernparadigmen	13
1.6.4 Motorisches Sequenzlernen (MSL)	13

1.6.5	(Visuo-)Motorische Adaptation (MA)	15
1.6.6	Phasen des motorischen Lernens	17
1.7	Fragestellung	19
2	Material und Methoden	20
2.1	Rekrutierung	20
2.1.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien	20
2.1.2	Klinische Evaluation	22
2.2	Aufklärung und Ethikantrag	22
2.3	Aufbau der Versuche zum Motorischen Lernen	23
2.3.1	Motorisches Sequenzlernen	23
2.3.2	(Visuo-)Motorische Adaptation	28
2.4	Beteiligte Personen	35
2.5	Material	36
2.5.1	Material zur Durchführung des Versuchs zum MSL	36
2.5.2	Material zur Durchführung des Versuchs zur MA	36
3	Ergebnisse	38
3.1	Überblick über die teilnehmenden Versuchspersonen	38
3.1.1	Alter und Altersverteilung	38
3.1.2	Tägliche Arbeitszeit am PC	38
3.1.3	Klinische Parameter	38
3.2	Motorisches Sequenzlernen	40
3.2.1	Reaktionszeit und motorische Performance	40
3.2.2	Motorisches Lernen	41
3.2.3	Korrelationsanalysen	44
3.3	(Visuo-)Motorische Adaptation	47
3.3.1	Allgemeine motorische Performance	47
3.3.2	Winkelabweichung und Adaptation	47
4	Diskussion	49
4.1	Überblick über die Ergebnisse	49

4.1.1	Deskriptive Statistik	49
4.1.2	Motorisches Sequenzlernen	49
4.1.3	(Visuo-)Motorische Adaptation	50
4.2	Motorisches Lernen in Dystonie-Patient*innen	51
4.2.1	MSL in Dystonie-Patient*innen	52
4.2.2	MA in Dystonie-Patient*innen	53
4.2.3	Interpretation vor dem Hintergrund des motorischen Lernens . .	54
4.2.4	Defizite der frühen Lernphase im MSL	54
4.2.5	Intakte cerebelläre Funktion bei CD-Patient*innen	55
4.2.6	MSL und MA als Methode der Endophänotypisierung	56
4.2.7	CD als Netzwerkerkrankung	57
4.3	Zusammenfassung	58
	Danksagung	59
	Literaturverzeichnis	69
A	Anhang	70

Abbildungsverzeichnis

1.1	Historische Darstellung einer „Geste Antagoniste“	4
1.2	Motor Network Model	9
2.1	MSL: Versuchsaufbau	24
2.2	MSL: Trials und Feedback	25
2.3	MSL: Experimentaldesign	27
2.4	MA: Versuchsaufbau.	29
2.5	MA: Schematische Darstellung von Ausgangs- und Zielpunkten	31
2.6	MA: Schematische Darstellung eines korrekten Trials	32
2.7	MA: Schematische Darstellung eines inkorrekten Trials	33
2.8	MA: Schematische Darstellung des visuellen Feedbacks	34
3.1	MSL: Mittlere Reaktionszeit über alle Subblöcke	40
3.2	MSL: Motorische Performance ohne Lerneffekt	41
3.3	MSL: Differenz der Reaktionszeit ΔRT	42
3.4	MSL: Mittlere Fehlerrate	44
3.5	MSL: Korrelationsanalyse	45
3.6	MA: Winkeladaptation	48
A.1	Fragebogen, Seite 1	72
A.2	Fragebogen, Seite 2	73
A.3	Anleitung MSL	76
A.4	Anleitung MA	77

Tabellenverzeichnis

1.1	Prävalenz der einzelnen Dystonieformen im Vergleich	5
3.1	Überblick über klinische Parameter für die CD-Patient*innen	39
3.2	MSL: Überblick über RT und Δ RT der letzten beiden Subblöcke	43
3.3	Korrelation mit klinischen Parametern	46
3.4	MA: Allgemeine motorische Performance	46
A.1	Klassifikation der Dystonie anhand zwei Achsen	71
A.2	Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) Part A	74
A.3	Fahn Tolosa Tremor Rating Scale (TRS) Part A	75

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Varianzanalyse (englisch: analysis of variance)
CD	Cervicale Dystonie
DBS	Deep Brain Stimulation (etwa: tiefe Hirnstimulation)
dPMC	dorsaler prämotorischer Cortex
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
Gpi	Globus pallidus internus
Gpe	Globus pallidus externus
HC	Kontrollproband*innen (englisch: healthy controls)
LTD	Langzeitdepression (englisch: long term depression)
MA	(Visuo-)Motorische Adaptation
MSL	Motorisches Sequenzlernen
NIBS	Non-invasive Brain Stimulation (etwa: nichtinvasive Hirnstimulation)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PE	Fehlerrate (englisch: Proportional Error)
PMC	prämotorischer Cortex
RDP	Rapid Onset Dystonia-Parkinsonismus
RT	Reaktionszeit (englisch: Reaction Time)
SCA	Spinocerebelläre Ataxie
SMA	supplementär motorische Areale
SMC	supplementär motorischer Cortex
SN	Substantia nigra
SPL	oberer Parietallappen (englisch: superior parietal lobe)
STN	Nucleus subthalamicus
SRTT	Serial Reaction Time Task

tDCS	transcranial Direct Current Stimulation (etwa: transkranielle Gleichstromstimulation)
TWSTRS	Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale
TRS	Fahn Tolosa Tremor Rating Scale

*e vidi gente per lo vallon tondo
venir, tacendo e lagrimando, al passo
che fanno le letane in questo mondo.
Come 'l viso mi scese in lor più basso,
mirabilmente apparve esser travolto
ciascun tra 'l mento e 'l principio del casso,
ché da le reni era tornato 'l volto,
e in dietro venir li convenia,
perché 'l veder dinanzi era lor tolto.*

*Wallfahrern gleich, die sich vereint zum Bunde,
Sah ich langsamen Schritts Gestalten gehen,
Schweigend und weinend in dem tiefen Grunde.
Doch als ich erst genauer hingesehen,
Da hatte jeder, schauderhaft verquert,
Den Kopf derart auf seinen Schultern stehen,
Dass er nach rückwärts seine Augen kehrt
Und also sich des Krebsgangs muss bestreben,
Weil geradeaus zu schauen ihm verwehrt.*

Dante Alighieri: La divina commedia, L'inferno, Canto XX [3]

1. Einleitung

In Dantes „Göttlicher Komödie“ begegnet der Protagonist einer Gruppe von Wahrsagern, deren Hälse und Köpfe bestrafend verdreht sind. Dies wird heute als frühe Darstellung der Dystonien interpretiert, einer heterogenen Gruppe von Erkrankungen, die den hyperkinetischen Bewegungsstörungen zugeordnet werden [1, 36]. Erst in den 1970er Jahren wurden fokale auftretende Dystonien von C. David Marsden (1938-1999) als neurologische Erkrankungen anerkannt [64]. Eine belastbare Diagnostik gestaltet sich nach wie vor als schwierig [14]. Die Erkrankung gilt als stark stigmatisierend und geht mit einer starken Einschränkung der Lebensqualität einher [32], häufig begleitet von psychiatrischen Komorbiditäten [116]. Kausale Therapieoptionen sind nicht vorhanden. Die Pathogenese der Dystonien steht im Fokus intensiver neurologischer Forschung. Ursprünglich als Störung der Basalganglien betrachtet, werden die Dystonien nun eher als Erkrankungen des Netzwerks zwischen Basalganglien, Thalamus, Kleinhirn und Sensomotorischem Kortex konzipiert [48]. Diese Studie untersucht die Rolle des Kleinhirns in der Pathogenese der Cervicalen Dystonie. Im Rahmen eines übergeordneten Projektes wurden Patient*innen mit Cervicaler Dystonie und gesunde Kontrollproband*innen in motorischen Lernparadigmen getestet: Motorisches Sequenzlernen und (Visuo-)motorische Adaptation. Die Paradigmen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Anforderung an das Kleinhirn. Mithilfe dieser Methode soll die Cervicale Dystonie im Kontext von Netzwerkerkrankungen betrachtet und zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen genauer untersucht werden. Dies soll langfristig zu einem erweiterten Krankheitsverständnis führen und den Weg für innovative Therapieansätze ebnen.

1.1. Grundlagen der Dystonie

1.1.1. Definition

Im Jahr 2013 wurde von der Task Force der International Parkinson and Movement Disorder Society folgende Definition vorgeschlagen, die hier im Original übernommen wird:

“Dystonia is a movement disorder characterized by sustained or intermittent muscle contractions causing ab-normal, often repetitive, movements, postures or both. Dystonic movements are typically patterned, twisting and may be tremulous. Dystonia is often initiated or worsened by voluntary action and associated with overflow muscle activation.” [2].

1.1.2. Charakteristik

Die Autor*innen identifizieren fünf charakteristische Merkmale dystoner Bewegungen. Hierzu zählen erstens der Einfluss willkürlicher Bewegung, durch den die dystone Haltung oder Bewegung beeinflusst werden kann [2]. Zweitens zeigen einige Betroffene einen dystonen Tremor in den kontrahierten Muskeln, der verstärkt werden kann, wenn diese versuchen, eine normale Position einzunehmen [2]. Drittens kennzeichnet sich die Dystonie durch eine Überaktivierung der Muskeln, häufig in benachbarten Körpersegmenten, die unabhängig von der dystonen Muskelkontraktion ist („muscle overflow“) [2]. Als viertes Phänomen nennen die Autor*innen die „Spiegeldystonie“, bei der die dystone Haltung oder Bewegung der betroffenen Seite verstärkt wird, wenn mit der kontralateralen Seite eine Bewegung durchgeführt wird. Beispielsweise wird bei einer Schreibdystonie der rechten Hand die dystone Haltung ausgelöst oder verstärkt, wenn mit der linken Hand geschrieben wird. Fünftens kann der dystonen Bewegung durch bestimmte Körperhaltungen zumindest vorübergehend entgegengewirkt werden [2]. Ein Beispiel ist das Abstützen des Kinns auf der Hand, z.B. bei Cervicale Dystonie (CD)-Patient*innen („Sensory Tricks“, „Gestes Antagonistes“) [2] (Abbildung 1.1, entnommen aus [52], Original aus [15], Lizenz: CC BY-NC 4.0, <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) [2, 80].



Abbildung 1.1.: Historische Darstellung einer „Geste Antagoniste“.

1.1.3. Klassifikation

Basis der Klassifikation der Dystonie bildet zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Klassifikation entlang zweier Achsen, die eine differenzierte klinisch - phänomenologische Einteilung auf Grundlage der neurologisch - körperlichen Untersuchung mit einer Einteilung nach Ursachen kombiniert, für die weitere Diagnostik notwendig ist, so etwa molekulargenetische Untersuchungen oder bildgebende Verfahren [2]. Einen Überblick gibt Tabelle A.1 (im Anhang).

1.1.4. Epidemiologie

Die epidemiologischen Daten variieren stark und sind abhängig von der untersuchten Population und der angewandten Methodik (siehe Tabelle 1.1) [76]. Es wird vermutet, dass diese Zahlen eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz darstellen und von einer hohen Dunkelziffer undiagnostizierter Fälle ausgegangen [105].

1.2. Klinische Charakteristik der Cervicalen Dystonie

In dieser Arbeit werden Patient*innen mit Cervicaler Dystonie (CD) untersucht. Die CD gehört zu den fokalen Dystonien. Sie tritt vorwiegend im Erwachsenenalter auf;

Tabelle 1.1.: Prävalenz der einzelnen Dystonieformen im Vergleich, aus [105].

Dystonie-Form	Prävalenz (pro 100 000)
Primäre Dystonie	16,43
Fokale und segmentale Dystonien	15,36
Cervicale D.	4,98
Blepharospasmus	4,24
Schreibkrampfd.	1,65
Laryngeale D.	1,54
Dystonie einer Extremität	1,24
Oromandibuläre D.	0,52
Generalisierte D.	0,44

das Erkrankungsalter liegt im Durchschnitt bei $45,8 \pm 14,2$ Jahren [54, 75]. Die Patient*innen sind überwiegend weiblich (74,6%) [54, 75]. Tremor der betroffenen Region ist in ca. 54% der Fälle zu beobachten [54, 75]. Die Erkrankung tritt zumeist im Hals-Nacken-Bereich auf und breitet sich üblicherweise nicht aus; in manchen Fällen findet sich hingegen eine segmentale Ausbreitung auf Gesichts- oder Kiefermuskulatur, Larynx, Arm oder Hand [54, 75]. Bei der Mehrheit der Patient*innen sind sensorische Tricks festzustellen [77]. Psychiatrische Komorbiditäten finden sich in 31,9% der Fälle, darunter Depression (12,1%) und Angststörungen (8,1%) [63]. Andere Bewegungsstörungen wie Myoklonus oder Parkinsonismus sind selten (1,6% bzw. 1,0%). Die Ätiologie der CD wird als heterogen eingeschätzt [47], genauere Daten z.B. zur Prävalenz von symptomatischen CD im Vergleich zu idiopathischen CD sind nicht verfügbar. Bildgebende Screeninguntersuchungen bei erwachsenen Patient*innen mit CD werden aktuell nicht empfohlen [28]. In einem Screening auf Varianten in den Genen *THAP1*, *TOR1A* und *GNAL* ergaben sich in 0,8% pathogene Veränderungen [63]. In 13,9% der Fälle wird eine positive Familienanamnese für Dystonien berichtet, weshalb eine genetische Komponente in der Krankheitsentstehung der idiopathischen CD vermutet wird [63]. Zur Einschätzung des Schweregrades einer CD steht unter anderem die Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) zu Verfügung (Anhang A.2) [49]. Zur Einschätzung des Tremors einer CD kann auf die Fahn Tolosa Tremor Rating Scale (TRS) zurückgegriffen werden [22] (Anhang A.3).

1.3. Pathophysiologie der Dystonie

1.3.1. Neurophysiologische Modelle der Krankheitsentstehung

Auf neurophysiologischer Ebene wurden mittlerweile mehrere Modelle ausgearbeitet, welche die Krankheitsentstehung genauer beleuchten und erklären und im Folgenden kurz vorgestellt werden sollen [6].

Verlust inhibitorischer Mechanismen

Eine charakteristische Eigenschaft dystoner Bewegungen ist eine übermäßige Muskelkontraktion, bei der sowohl agonistische als auch antagonistische Muskelgruppen aktiviert werden. Dies deutet darauf hin, dass ein Ungleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Mechanismen vorliegen könnte, wobei die exzitatorischen überwiegen. Elektrophysiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass bei einigen Dystonieformen Inhibitionsmechanismen auf spinaler, Hirnstamm- und kortikaler Ebene alterniert oder reduziert sind, während die kortikale Exzitabilität erhöht ist [67]. Dies führt zu einem Verlust der Selektivität, der Fähigkeit, einzelne Muskeln gezielt zu bewegen, und manifestiert sich im Phänomen des „muscle overflow“ [37] (Abschnitt 1.1.2). Der Effekt der „surround inhibition“, bei dem umliegende, nicht für die Bewegung relevante kortikale Areale während einer willkürlichen Bewegung inhibiert werden, könnte ebenfalls geringer ausgeprägt zu sein [103].

Veränderungen der sensorimotorischen Integration

Obwohl die Dystonien als eine Gruppe motorischer Erkrankungen anzusehen sind, finden sich zusätzlich sensorische, nicht primär motorische Phänomene und Auffälligkeiten in elektrophysiologischen und psychophysiologischen Experimenten [104]. Diese sind zumeist subklinisch und nicht als overt Symptome zu erkennen. Jedoch berichten Dystonie-Patient*innen von sensorischen Phänomenen auch vor Krankheitsausbruch. Das Phänomen der sensorischen Tricks („sensory tricks“) bei denen durch eine bestimmte, individuelle Bewegung die dystone Bewegung gemindert werden kann, könnte interpretiert werden als eine Modulation der Bewegung durch sensorische Afferenzen [77]. Auf elektrophysiologischer Ebene zeigen sich bei mehreren Dystonieformen Ver-

änderungen in der temporalen [12, 98] und spatialen Diskrimination [70]. All dies weist auf eine Mitbeteiligung des sensorischen Systems und auf eine defizitäre Verarbeitung von sensorischem Input hin.

Veränderungen der neuronalen Plastizität

Unterstützt durch Studien mittels Techniken der Non-invasive Brain Stimulation (etwa: nichtinvasive Hirnstimulation) (NIBS) entwickelte sich zudem die Hypothese, dass in der Pathophysiologie der Dystonie eine veränderte neuronale Plastizität eine Rolle spielen könnte [86], die in Dystonieklient*innen zugunsten einer erhöhten Plastizität verändert sein könnte [85]. Die Studienergebnisse sind im Gegensatz zu den beiden vorangegangenen Hypothesen inkonsistent und offenbaren eine hohe Variabilität nicht nur innerhalb der einzelnen Dystonieformen, sondern auch intra- und interindividuell innerhalb einer Form [91]. Es besteht Uneinigkeit darüber, ob der Verlust inhibitorischer Mechanismen sowie die Veränderungen innerhalb der sensorimotorischen Integration und der neuronalen Plastizität voneinander abhängige oder unabhängige Phänomene sind [84].

1.3.2. Neurophysiologische Endophänotypen

Aus behavioralen und elektrophysiologischen Untersuchungen an Klient*innen mit Dystonien gehen Ergebnisse hervor, die das Konzept eines Endophänotyps in der Dystonie unterstützen. Bei diesem wird davon ausgegangen, dass sich vor dem Hintergrund einer vermuteten genetischen Komponente in der Entstehung der Dystonie subklinische Veränderungen in elektrophysiologischen und behavioralen Untersuchungen zeigen, ohne dass offensichtliche Symptome vorliegen müssen. Dies zeigt sich einerseits in bekannten genetisch bedingten Dystonien mit reduzierter Penetranz sowohl an manifestierenden als auch an nicht manifestierenden Anlageträger*innen. Beispielsweise zeigen auch nicht manifestierende Anlageträger*innen einer DYT-*TOR1A*-Variante eine reduzierte temporale Diskrimination [24]. Andererseits finden sich auch in Klient*innen mit idiopathischen Dystonieformen und in nicht betroffenen Familienangehörigen subklinische, in elektrophysiologischen Untersuchungen messbare Veränderungen, die auf einen Endophänotyp hinweisen könnten. So zeigten beispielsweise auch Klient*innen mit CD

sowie deren erstgradig verwandte Angehörige Veränderungen der visuotaktilen temporalen Diskrimination [45, 51]. Dies weist nicht nur auf einen möglichen genetischen Hintergrund hin, sondern könnte auch bei der Suche nach Genloci in der Entstehung der Dystonie hilfreich sein. Nicht zuletzt wird erhofft, dass Untersuchungen zur Bestimmung eines Endophänotyps eine Rolle in der Risikostratifizierung von Angehörigen von Dystonienpatient*innen sowie in der Einschätzung des Schweregrades einer Dystonieform einnehmen könnten.

1.4. Neuroanatomische Korrelate der Dystonie

Die Dystonie galt lange Zeit als Erkrankung der Basalganglien [65, 68], was durch bildgebende und funktionell-bildgebende Techniken [73] sowie den therapeutischen Effekt durch Deep Brain Stimulation (etwa: tiefe Hirnstimulation) (DBS) des Globus pallidus internus (Gpi) gestützt wird [90]. In der Forschung zur Dystonie rückt zunehmend auch das Cerebellum ins Blickfeld, wie Tiermodelle und hochauflösende bildgebende Techniken zeigen [26, 72, 79, 99]. Bei Mäusen führte die Injektion von Kainsäure in das Cerebellum zu dystonen Haltungen [79]. In Studien an Mäusen mit einer Einzelnukleotidvariante im *CACNA1A*-Gen, die paroxysmale Dystonien verursacht, stoppte eine Cerebellectomie die Symptome, während Läsionen am Striatum sie verstärkten [72]. Auch beim Menschen wurde von sekundär ausgelösten Dystonien durch Läsionen des Cerebellums berichtet [62], z.B. durch Tumoren [60], Ischämien [4] und degenerative Prozesse [61]. Mithilfe der Methode des „lesion network mapping“, bei der MRT-Daten verschiedener Patient*innen kombiniert werden, fanden sich bei Patient*innen mit symptomatischer CD Läsionen in einem Netzwerk bestehend aus Basalganglien, somatosensorischem Cortex und Cerebellum [13]. Auch in Dystonien ohne offensichtliche Läsionen zeigten verschiedene funktionelle Verfahren, wie Positronen-Emissionstomographie (PET)- und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)-Studien, einen veränderten cerebellären Metabolismus sowohl in generalisierten [10] als auch in fokalen [44] Dystonien. Jedoch wurden auch in psychogenen Dystonien Unterschiede im kortikalen und cerebellären Blutfluss gefunden [97]. In postmortal durchgeführten Untersuchungen fand sich bei Patient*innen mit CD eine Verringerung der Dichte an

Purkinje-Zellen im Cerebellum [82]. Diese Veränderung sei jedoch nach Angabe der Autor*innen der Studie nicht spezifisch, sondern trete auch im Rahmen anderer neurologischen Erkrankungen und normaler Alterungsprozesse auf. Voxel-Based-Morphometry-Studien ergaben inkonsistente Ergebnisse und deuteten auf Beteiligungen verschiedener Strukturen neben den Basalganglien hin, einschließlich des Cerebellums, des Cortex und des Thalamus [48, 81]. Eine Metaanalyse zeigte eine Volumenerhöhung der grauen Substanz in bestimmten Hirnregionen und -verminderung in anderen [115].

1.4.1. Motor Network Model

Als Zusammenführung der oben genannten Erkenntnisse schlugen Jinnah et al. vor, Dystonien als Netzwerkerkrankung zu konzeptualisieren [48], lokalisiert im Netzwerk aus Basalganglien, Cerebellum, Thalamus und Teilen des Cortex. Nach diesem Modell kann es nicht nur aufgrund eines defizitären Knotens dieses Netzwerkes zu der Erkrankung kommen, sondern auch aufgrund einer defizitären Kommunikation oder im Sinne der „two-hit“-Hypothese aufgrund des kombinierten Auftretens von Defekten von zwei Knoten innerhalb jenes Netzwerkes [83] (Abbildung 1.2).

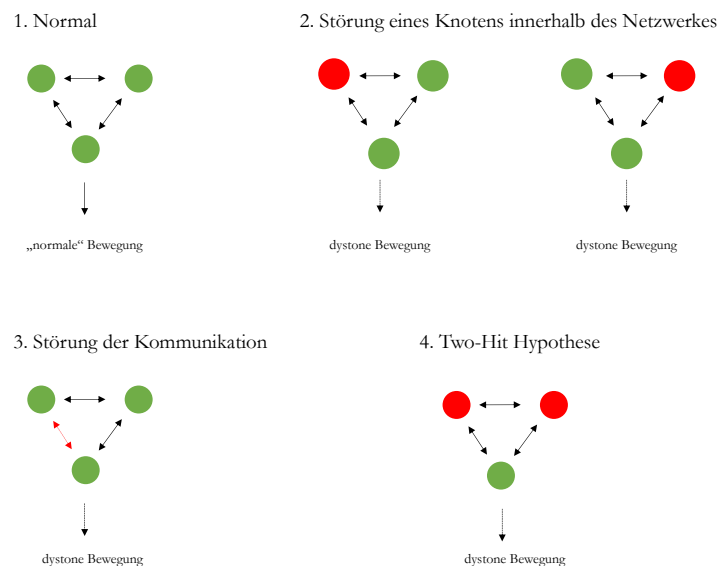


Abbildung 1.2.: Motor Network Model: Schematische Darstellung der Krankheitsentstehung (abgeändert nach Prudente et al. [83]).

1.5. Grundlagen des motorischen Systems

1.5.1. Basalganglien

Die Basalganglien umfassen das Striatum, bestehend aus dem Nucleus caudatus, dem Putamen und dem Nucleus accumbens, dem Nucleus subthalamicus (STN), dem Gpi und Globus pallidus externus (Gpe) sowie der Substantia nigra (SN) [68]. Diese Strukturen sind Teil eines umfassenderen Systems, das den Cortex, den Thalamus, den Hirnstamm und andere Areale einschließt [27]. Afferenzen erreichen die Basalganglien vorwiegend aus dem Cortex über das Striatum und den STN. Efferenzen verlassen die Basalganglien über den Gpi und die SN und wirken vorwiegend inhibitorisch auf thalamische Kerngebiete und Hirnstamm [68] und spielen somit eine wichtige Rolle bei der Ausführung von willkürlichen Bewegungen und deren Kontrolle. Ein wichtiger Mechanismus ist die Inhibition ungewollter Bewegungen bei gleichzeitiger Auswahl und Planung des korrekten Bewegungsablaufs einer willkürlichen Bewegung [35]. Darüber hinaus spielen die Basalganglien auch bei der Erlernung von Bewegungsabläufen eine Rolle und sollen auch an kognitiven und affektiven Prozessen beteiligt sein [68].

1.5.2. Cerebellum

Das Cerebellum ist neben den Basalganglien und Teilen des Cortex ein weiterer funktioneller Bestandteil des motorischen Systems. Anatomisch gliedert es sich in Hemisphären, Vermis und paravermale Zonen mit einem stark gefalteten Cortex an der Oberfläche. Die inneren Kerne, darunter Nucleus fastigii, Nucleus globosus, Nucleus emboliformis und Nucleus dentatus, enthalten ebenfalls graue Substanz. Traditionell werden dem Cerebellum primär motorische Funktionen zugeschrieben, einschließlich Kontrolle von Gleichgewicht, Gang, Haltung und der Koordination von Augenbewegungen. In der kontinuierlichen Planung und Ausführung von Bewegungen ist das Cerebellum entscheidend, indem es den Bewegungsablauf organisiert, koordiniert und an Umweltbedingungen anpasst, wofür es zahlreiche Afferenzen aus Propriozeptoren, visuellen Rezeptoren und dem vestibulären System erhält [111]. Neuere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass das Cerebellum auch in kognitiven nicht-motorischen Prozessen eine

Rolle spielt, wie z.B. im Spracherwerb und Erlernen weiterer nicht-motorischen Funktionen [56]. Cerebelläre Läsionen können zu unpräzisen, dysmetrischen Bewegungen, Gangataxien und Intentionstremor führen [5].

1.5.3. Erweiterungen des Modells des motorischen Systems

Direkte Verbindung zwischen Basalganglien und Cerebellum

Weiterhin wird die Auffassung unabhängig voneinander scheinenden basalganglionären und cerebellären Funktionen vor dem Hintergrund der neurowissenschaftlichen Forschung der letzten Jahre angezweifelt. Während man aus traditioneller Sicht Cerebellum und Basalganglien nur indirekt über den Cortex verbunden glaubte, sind das Cerebellum und Basalganglien auch auf einer subkortikalen Ebene eng miteinander verbunden [100]. Untersuchungen mit viralen neurotrophen Tracern an Tiermodellen, beispielsweise dem Rabies-Virus, haben ergeben, dass cerebellärer Output aus dem Nucleus Dentatus (über den Thalamus) in das Striatum und basalganglionärer Output aus dem STN in den cerebellären Cortex disynaptisch projiziert wird. Nach diesen Erkenntnissen können Cerebellum und Basalganglien also über die Vermittlung durch thalamische Kerngebiete direkt miteinander kommunizieren [6].

Hinweis auf die Pathogenese von Dystonien

Ein möglicher Hinweis auf die Rolle der cerebellär-thalamo-striatalen Kommunikation in der Pathogenese der Dystonien bietet eine Studie am Mausmodell. In einem gut erforschten Modell für Rapid Onset Dystonia-Parkinsonismus (RDP) führte cerebelläre Stimulation zu dystonieartigen Symptomen, während die Inaktivierung thalamischer Kerne zu einer abrupten Verbesserung der Symptome führte, die nach der Reaktivierung wieder auftraten. Diese Studie bestätigte somit die Existenz einer direkten Kommunikation zwischen dem Cerebellum und dem Striatum, wodurch eine cerebelläre Modulation der striatalen Plastizität ermöglicht wird. Diese cerebellär-thalamo-striatale Kommunikation kann durch die Inaktivierung des Thalamus unterbrochen werden [101].

1.6. Grundlagen des motorischen Lernens

1.6.1. Neuroanatomische Korrelate des motorischen Lernens

Die Planung, Erlernung und Ausführung neuer motorischer Fähigkeiten werden von einem komplexen Netzwerk innerhalb des motorischen Systems unterstützt, das corticale Anteile (primärer motorischer Kortex (M1), prämotorischer Cortex (PMC), supplementär motorische Areale (SMA), cingulär-motorische Areale), Basalganglien, Thalamus und Cerebellum umfasst [38] und das in somatotopisch angeordneten Loops organisiert ist [69].

1.6.2. Basalganglionäres versus cerebelläres motorisches Lernen

Diesen unterschiedlichen Komponenten des motorischen Systems (Cortex, Cerebellum, Basalganglien) werden unterschiedliche Lernmechanismen zugeschrieben: Basalganglionäres motorisches Lernen wird auch als belohnungsbasiertes Lernen angesehen. Es basiert auf der Erkennung von Mustern und der Auswahl einer zielführenden Bewegung [30]. Das cerebelläre Lernen hingegen wird als sogenanntes überwachtes Lernen („supervised learning“) bezeichnet, das durch Fehlerkorrektur lernt, wobei ein Fehler als „mismatch“ zwischen Input und Output gesehen werden kann [17]. Das Cerebellum spielt damit eine große Rolle in adaptiven Prozessen, indem es kontinuierlich Veränderungen z.B. der Lage im Raum erfasst und die Bewegung an diese Veränderung anpasst. Solche Anpassungen müssen zumeist schnell, d.h. innerhalb weniger Millisekunden erfolgen. Veränderungen und Bewegungen müssen antizipiert und bei Fehleinschätzung schnell korrigiert werden („anticipatory control loops“). Gewissermaßen muss die veränderte Lage im Raum vorhergesagt werden und bei einem „mismatch“ aus vorhergesagter und tatsächlicher Lage im Raum, die Bewegung angepasst werden [7]. Um dies zu realisieren, werden durch das Cerebellum internale Modelle („internal forward models“) bereitgestellt, die einen motorischen Plan für eine bestimmte Bewegung darstellen und das Ergebnis einer Bewegung vorhersagen, während gleichzeitig durch „feedback loops“ die Ausführung der Bewegung fortlaufend überprüft und gegebenenfalls korrigiert werden kann („internal reverse model“). Das Cerebellum stellt diese internal models nicht

nur bereit („online planning“), es ist auch stets dabei, neue Modelle zu erwerben und zu verfeinern („offline planning“), damit eine Bewegung ohne ständiges bewusstes Feedback automatisch ablaufen kann [56]. Diese „internal models“ werden durch ständige Wiederholung angeeignet. Auf zellulärer Ebene wird dieser Lernprozess über das Prinzip der Langzeitdepression (englisch: long term depression) (LTD) von Purkinje-Zellen vermittelt [25].

1.6.3. Motorische Lernparadigmen

Zu den Paradigmen, die genutzt werden, um die Funktionen des motorischen Lernens zu untersuchen, zählen unter anderem Paradigmen zum Motorisches Sequenzlernen (MSL) und zur (Visuo-)Motorische Adaptation (MA). Beiden liegen sich zum Teil überlappende neuronale Korrelate zugrunde, MA beruht dabei aber eher auf cerebellären Mechanismen während MSL eher basalganglionäre Funktionen abdeckt [38].

1.6.4. Motorisches Sequenzlernen (MSL)

In Aufgaben, die das MSL betreffen, soll eine Versuchsperson in der Regel eine motorische Abfolge erlernen, die einer musterhaften Reihenfolge gehorcht. Ein Beispiel ist der auf Nissen und Bullemer zurückgehende Serial Reaction Time Task (SRTT) [74]. In diesem werden verschiedene visuelle Stimuli auf einem Bildschirm präsentiert, zu denen korrespondierende Tasten oder Knöpfe auf einem Antwortgerät zugeordnet sind. Das Auftreten der Stimuli folgt einer bestimmten festen Reihenfolge [89], die der Versuchsperson entweder bekannt (explizites Lernen [94]) oder unbekannt ist und sie über eine mögliche feste Reihenfolge der Tastenabfolge nicht informiert wird (implizites Lernen [89]). Eine Verringerung der Reaktionszeit im Vergleich zu zufällig verteilt auftretenden Stimuli wird dabei typischerweise als Lernen interpretiert.

Explizites und implizites Lernen im MSL

Im MSL wird einerseits zwischen einer explizit-deklarativen Kenntnis mit Fähigkeit zur deklarativen Wiedergabe der Sequenz und der impliziten nicht bewussten Kenntnis der Sequenz unterschieden. Die Dichotomie aus explizitem und implizitem Lernen birgt

allerdings einige Schwierigkeiten [89]. Zwischen einer bewusst erlernten und deklarativ reproduzierbaren Reihenfolge und der Erkenntnis, dass es eine feste Reihenfolge gibt, müsse zwangsläufig ein Unterschied bestehen, sodass es einen Moment gebe, in dem der Versuchsperson bewusst werde, dass sie lernt [89].

Neuroanatomische Korrelate des MSL

In Studien mittels funktionell-bildgebender Verfahren zeigte sich während des MSL eine Aktivierung in einem Netzwerk aus prämotorischen und motorischen kortikalen Arealen (M1, dorsaler prämotorischer Cortex (dPMC), primär somatosensorischer Cortex, oberer Parietallappen (englisch: superior parietal lobe) (SPL), SMA), Striatum, Putamen, Thalamus und cerebellären Kerngebieten [38, 78]. Das Aktivierungsmuster ist dabei unter anderem abhängig vom Modus des Versuchs (z.B. implizites versus explizites Sequenzlernen [94], unterschiedliche Länge und Komplexität einer Sequenz [34]) und vom Zeitpunkt der Messungen (z.B. nach einmaliger Durchführung des Versuchs versus Messung eine halbe Stunde nach Durchführung des Versuchs [108]).

Rolle der Basalganglien im Sequenzlernen

Die kritische Rolle basalganglionärer und insbesondere der striatalen Strukturen beim MSL wird insbesondere auch durch Studien betont, in denen gezeigt wurde, dass Pathologien der Basalganglien zu vermindertem implizitem Sequenzlernen führen. Verschiedene Studienergebnisse wiesen darauf hin, dass Patient*innen mit Morbus Parkinson Defizite im impliziten Sequenzlernen aufweisen [39], Patient*innen mit milder kognitiver Einschränkung (englisch: mild cognitive impairment) (MCI) durch Schädigung des medialen Temporallappens jedoch nicht [33]. Patient*innen mit Läsionen der Basalganglien zeigten zwar implizites Sequenzlernen, im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe aber keine allgemeine Verbesserung der Performance [23]. In bildgebenden Untersuchungen zeigten sich sowohl im impliziten [87] als auch im expliziten Sequenzlernen ebenfalls eine Beteiligung des Striatums [46].

1.6.5. (Visuo-)Motorische Adaptation (MA)

Eine weitere Methode, motorisches Lernen zu untersuchen, sind Paradigmen zur motorischen Adaptation. Die beschriebenen Versuchsaufbauten sind vielgestaltig. In der Regel vollführt die Versuchsperson eine Bewegung von einem Start- zu einem Zielpunkt, beispielsweise mit einem Joystick, einem Stift auf einem Trackpad oder dem Finger. Diese Bewegungen können eindimensional, beispielsweise von links nach rechts, zweidimensional von einem zentralen Startpunkt in verschiedene Richtungen auf einer Ebene, oder dreidimensional von einem Startpunkt in verschiedene Richtungen des dreidimensionalen Raums erfolgen [109]. Durch Störung dieser Bedingungen, beispielsweise durch Perturbation im Sinne einer Rotation des visuellen Feedbacks (z.B. wird eine Bewegung auf dem Bildschirm um bis zu 90 Grad gedreht angezeigt) kann der Versuch zusätzlich erweitert werden [59]. In einer derart gestalteten Aufgabe wird das „mapping“ aus propriozeptivem und visuellem Feedback durch die Bilddarstellung gestört und muss neu erlernt werden. Die Bewegung muss in Abhängigkeit von ihren Umweltbedingungen vorhergesehen und eine Strategie zur Anpassung an diese veränderten Bedingungen entwickelt werden [59]. Diese Strategie könnte auch als „feedforward model“ mit dem Ziel, das mismatch aus visuellem und propriozeptivem Feedback zu reduzieren, bezeichnet werden [58]. Diverse Studien haben gezeigt, dass gesunde Versuchspersonen in der Lage dazu sind, die Bewegung auszuführen, sich an die Rotation anzupassen und Fehler zu reduzieren [57]. Diese Fähigkeit zur Adaptation wird langfristig erlernt und konsolidiert, d.h. gesunde Versuchspersonen, die den Versuch zu einem späteren Zeitpunkt wiederholen, adaptieren schneller und besser [59]. Versuchspersonen zeigen Adaption an die Perturbation unabhängig davon, ob die Perturbation abrupt oder graduell eingeführt wird [50]. Zudem müssen Versuchspersonen sich nicht explizit der Perturbation bewusst sein. Beispielsweise wird in manchen Versuchsaufbauten das visuelle Feedback vom dem die Bewegung ausführenden Arm blockiert, indem ein Schirm oder ähnliches die Sicht auf den Arm verhindert [58]. Eine explizite Strategie verbessert die Performance nicht [66]. Dass bei diesem Prozess, also der Entwicklung einer impliziten Strategie zur Anpassung an veränderte Feedbackbedingungen, das Cerebellum eine kritische Rolle spielt, liegt nahe. Hinweise geben elektrophysiologische und Studien mittels bildgebender Verfahren. Beispielsweise

führt anodale cerebelläre transcranial Direct Current Stimulation (etwa: transkranielle Gleichstromstimulation) (tDCS) während eines visuomotorischen Tasks bei gesunden Versuchspersonen führte zu schnellerem Adaptationslernen [29]. Zudem zeigen klinische Studien mit Patient*innen mit cerebellärer Beeinträchtigung, dass diese eine signifikant schlechtere Performance im MA aufwiesen als gesunde Kontrollproband*innen [16, 71, 102].

Explizites und implizites Lernen im MA

MA gilt primär als implizites Lernen. Versuche zum MA mit amnestischen Patient*innen zeigten, dass diese erhaltenes Lernen zeigen und nicht auf eine deklarative Strategie angewiesen sind [107]. Gesunde Versuchsproband*innen, denen eine explizite Strategie zur Ausführung des MA-Paradigmas als deklarativer Plan vermittelt wird, sind weniger erfolgreich in der Durchführung des Versuchs als ohne explizite Strategie [66]. Nichtsdestotrotz konnte gezeigt werden, dass am MA sowohl explizite als auch implizite Prozesse beteiligt sind, wobei explizites Lernen eher zu Beginn des Experiments auftritt, abhängig vom visuellen Feedback ist und zu schnellen Erfolgen führt, während implizites Lernen zu langsamer Verbesserung führt und verlängerte Nachwirkungseffekte zeigt [107].

Neuroanatomische Korrelate der MA

Während beim Sequenzlernen der bilaterale dPMC, supplementär motorischer Cortex (SMC), SPL und der linke Thalamus aktiv sind, sind beim Adaptionlernen eher linke Basalganglien und bilaterale Anteile des Cerebellums aktiv [38].

MA in Patient*innen mit cerebellären und nicht-cerebellären Erkrankungen

Unter der Berücksichtigung des Modells des „internal model“ [112], bei dem cerebelläres Lernen aus der Vorhersage von sensorischem Input und einer online Fehlerkorrektur resultiert, wird im MA jedoch im Gegensatz zum MSL eher die Herausforderung an (Lern-)Funktionen gestellt, die traditionell dem Cerebellum zugeordnet werden [113]. Unterstützt wird diese Theorie durch klinische Studien zum motorischen Adaptionlernen mit Patient*innen mit cerebellärer Beeinträchtigung. Patient*innen mit cere-

bellärer Degeneration oder Spinocerebelläre Ataxie (SCA) zeigten beispielsweise interindividuell variable Defizite im Adaptationslernen [96, 102]. Studien mittels „split belt treadmill walking“ mit Patient*innen mit cerebellären Störungen ergaben, dass diese im Sinne eines „feedforward deficit“ Defizite in der Vorhersage von veränderten Bedingungen aufweisen [71]. Patient*innen mit cerebralen Insulten zeigten in diesem Versuch hingegen keinerlei Defizite [88]. Auch Läsionsstudien und Studien mittels bildgebender Verfahren zeigten eine Beteiligung des Cerebellums an Adaptationslernen [16]. Eine funktionell-bildgebende Studie konnte zeigen, dass die Verarbeitung sensorischer Vorhersagefehler mit einem höheren Blutfluss in Lobulus V und VI des Cerebellums korreliert [95]. Im Gegensatz hierzu zeigten Patient*innen mit einer traditionell als basalganglionär betrachteten Erkrankung, M. Parkinson, eine höhere Adaptionsfähigkeit als eine vergleichbare gesunde Kontrollgruppe in einem graduellen MA-Paradigma, wobei sich hier allerdings kein Gruppenunterschied in der Fehleranzahl zeigte. Die Autoren interpretieren dieses Ergebnis als Nachweis für die cerebelläre Kompensation des basalganglionären Defizits [106]. Allerdings zeigten vorangegangene Studien mit Patient*innen mit M. Parkinson widersprüchliche Ergebnisse im MA und auch hier offenbarte sich deutlich, dass die Ergebnisse sich in Abhängigkeit vom Versuchsaufbau stark unterscheiden [110].

1.6.6. Phasen des motorischen Lernens

Verschiedene vorangegangene Studien zeigten, dass das motorische Lernen in verschiedene Phasen gegliedert werden kann. Auf eine initiale Phase eines schnellen Lernens, in der schnelle Erfolge zu beobachten sind, folgt die Phase eines langsameren Lernens. Nach circa 6 Stunden ohne weitere Übung wird eine Konsolidierung des Gelernten beobachtet. In einer sich daran anschließenden Automatisierungsphase werden nur noch minimale kognitive Anforderungen an den motorischen Skill gestellt. Als Retentionsphase wird schließlich die Phase bezeichnet, in der auch nach längerem Ausbleiben von Training oder Übung der motorische Skill weiterhin beherrscht wird [18, 20].

Muster neuronaler Aktivität in Abhängigkeit der Lernphase

Es zeigte sich, dass sich innerhalb dieser einzelnen Phasen in Abhängigkeit vom durchgeführten Versuch unterschiedliche Aktivierungsmuster darstellen. So konnten in einer PET-Studie mit einem Task zum MSL gezeigt werden, dass der cerebrale Blutfluss während der Durchführung des impliziten Sequenzlernens im rechten ventralen Striatum und im cerebellären Nucleus dentatus erhöht ist. Dieser Unterschied im cerebralen Blutfluss wurde nach der Durchführung eines 160 Trials umfassenden Trainingsblockes, nicht jedoch während der Trainingsphase für eine neue Sequenz gefunden womit ein Unterschied zwischen einer frühen und einer fortgeschrittenen Lernphase auszumachen ist [21]. Zudem zeigt sich eine Verschiebung der Aktivität im anterioren Striatum (insbesondere anteriorer Lobus Caudatus und Putamen) in frühen Phasen des Versuchs hin zu einer Aktivität vorwiegend im posterioren Striatum (insbesondere posteriorer Lobus Caudatus und Putamen) in späteren Phasen des Versuchs [19, 78]. Weiterhin ergab sich eine Reduktion der cerebellären Aktivität im motorischen Sequenzlernen im weiteren Verlauf des Versuchs. Während in frühen Phasen des Lernens sowohl corticostriatale als auch corticocerebelläre Aktivierungsmuster beobachtet werden, zeigt sich in späteren Lernphasen ein Shift hin zu corticostriatalen Strukturen [19]. Anders hingegen verhält es sich bei der motorischen Adaptation. Hier spielen in der frühen Lernphase ebenfalls sowohl corticostriatale als auch ein corticocerebelläre Assoziationen eine Rolle. Im weiteren Verlauf des Lernens findet jedoch ein Shift hin zu eher corticocerebellärer Repräsentation des erlernten Skills statt [20]. Doyon und Benali schlagen daher ein Modell vor, in dem diese Plastizität während des motorischen Lernens abgebildet wird [20] und das später von weiteren Autor*innen erweitert wurde. Für die drei Hauptkomponenten des motorischen Netzwerkes im motorischen Sequenzlernen, Cerebellum, Striatum und motorischer Cortex, werden unterschiedliche Aufgaben postuliert [78]. Das insbesondere in der Frühphase aktive Cerebellum spielt eine Rolle in der Entwicklung und Automatisierung eines „internal model“s und leistet einen wichtigen Beitrag zur online-Fehlerkorrektur. Die Beteiligung des Cerebellums sinkt im weiteren Verlauf des motorischen Lernens. Dem Striatum kommt im MSL die kritische Rolle der response-auswahl (eher anterior-mediales Striatum) sowie der Ent- und Verschlüsselung einer Sequenz und der Bildung von „motor-chunks“, kleineren Unter-

einheiten einer motorischen Sequenz (eher dorso-laterales Striatum) zu. Der motorische Cortex und assoziierte kortikale Strukturen sind hingegen Ort der Repräsentation und Speicherung der erlernten motorischen Fähigkeit [78]. In einer Übersichtsarbeit zeigte sich eine Aktivierung der anterioren striatalen Anteile (Lobus Caudatus und Putamen) und des Globus pallidus. Die Autor*innen betonten in dieser Arbeit die Funktion der Basalganglien im Sequenzlernen [46].

1.7. Fragestellung

In dieser Arbeit soll das Verhalten von CD-Patient*innen in zwei gut untersuchten und etablierten Paradigmen zum motorischen Lernen mit unterschiedlicher Anforderung an das Cerebellum getestet werden. Zu prüfen ist die Hypothese, dass aufgrund einer vermuteten Beteiligung des Cerebellums an der dystonen Pathophysiologie, CD-Patient*innen in Paradigmen mit höherer cerebellärer Beanspruchung eine schlechtere Performance aufweisen. Weiterhin soll überprüft werden, ob die Paradigmen geeignet sind, einen Endophänotyp insbesondere cerebellärer Funktionen der CD abzubilden.

2. Material und Methoden

2.1. Rekrutierung

2.1.1. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Patient*innen mit Cervicaler Dystonie

Die Dystonie-Patient*innen wurden über die Sprechstunde für Bewegungsstörungen der Neurologie des UKSH Lübeck rekrutiert. In die Studie wurden Patient*innen mit CD oder segmentaler Dystonie mit vorwiegend cervicaler Beteiligung [14] eingeschlossen. Das Mindestalter betrug 18 Jahre. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen eines Armtremors, die Einnahme zentral dämpfend wirkender Medikamente, übermäßiger Alkoholkonsum, das Vorliegen konkreter psychiatrischer oder neurologischer Erkrankungen (Schizophrene Psychose, Autismus), erstgradige Verwandtschaft zu Personen, die an den genannten Erkrankungen leiden, eine bekannte intrakranielle Pathologie, Gravidität, Frühgeburtlichkeit, Einschränkungen der Feinmotorik und fehlende Einwilligungsfähigkeit. Die letzte Botulinumtoxin-Injektion musste länger als 10 Wochen zurückliegen.

Kontrollproband*innen

Die gesunden Kontrollproband*innen (englisch: healthy controls) (HC) wurden über Aushänge auf dem Campusgelände der Universität zu Lübeck sowie durch eine Anzeige in der regionalen Tageszeitung „Lübecker Nachrichten“ gesucht. Die Kontrollgruppe wurde in Alter und Altersverteilung der CD-Patient*innengruppe angepasst. Das Mindestalter betrug 18 Jahre. Die HC durften keine neurologische oder psychiatrische Erkrankung aufweisen oder erstgradig verwandt mit Patient*innen mit Dystonie oder

einer anderen Bewegungsstörung sein. Ferner galten dieselben Ausschlusskriterien wie für die CD-Patient*innen.

Überblick über die teilnehmenden Versuchspersonen

Im Rahmen der gesamten Studie wurden die Teilnehmer*innen in insgesamt vier Lernparadigmen getestet, darunter das im Folgenden beschriebene Motorisches Sequenzlernen (MSL) und die (Visuo-)Motorische Adaptation (MA). Zusätzlich dazu nahm eine Subgruppe der Teilnehmer*innen an zwei klassischen Konditionierungsexperimenten teil (Classical Eyeblick Conditioning, Blink Reflex Recovery Curve). Die Ergebnisse dieses Experiments werden in einer anderen Arbeit besprochen. Nicht alle Patient*innen nahmen an allen vier Experimenten teil. In die Datenanalyse dieser Arbeit sollen die Daten der Patient*innen mit CD und der HC einfließen, bei denen sowohl Daten für das MSL-Paradigma als auch für das MA-Paradigma vorhanden waren.

Überblick über ausgeschlossene Versuchspersonen

Einzelne Teilnehmer*innen mussten im Nachhinein aus der Auswertung ausgeschlossen werden. Bei einem Teilnehmer fand sich nachträglich Zopiclon (Agonist am GABA-Rezeptor) in der Medikamentenanamnese, einer wurde aufgrund chronischen Alkoholabusus ausgeschlossen und bei einem gesunden Kontrollprobanden zeigten sich während der Durchführung der Experimente eine fragliche neurologische Symptomatik. Die Analyse dieser Arbeit basiert auf den Daten von 18 CD-Patient*innen (13 weiblich, 5 männlich) und 18 gesunden Kontrollproband*innen (13 weiblich, 5 männlich). Für zwei CD-Patient*innen sind keine MA-Daten vorhanden.

Technischer Fehler des MA-Paradigmas

Im Verlauf der Datenakquise fiel ein technischer Fehler des MA-Paradigmas auf, aufgrund dessen wir uns entschlossen, die Teilnehmer*innen, bei denen dieser Fehler auftrat, nicht in die Auswertung einfließen zu lassen. Aufgrund des Programmfehlers wiederholten sich bei einer bestimmten Bewegung des Stifts auf dem Tablet scheinbar korrekt durchgeführte Trials mehrfach und führten damit zu einer überdurchschnittlich langen Versuchsdauer. Wir gingen davon aus, dass dies einerseits zu einer Ver-

zerrung des Lerneffekts im MA-Paradigma führte und konnten auch den Einfluss von Ermüdungseffekten auf das eventuell anschließend durchgeführte MSL-Paradigma nicht ausschließen. Wir nahmen die Teilnehmer*innen aus diesem Grund nicht in die Analyse auf.

2.1.2. Klinische Evaluation

Die Untersuchung der Patienten erfolgte über ein standardisiertes Videountersuchungsprotokoll im Rahmen der Teilnahme am DysTract Dystonie-Register. Ausprägung und Schweregrad der CD wurde anhand des aus dem Videoprotokoll ersichtlichen Part A des TWSTRS [49] erfasst (siehe Anhang A.2), Ausprägung und Schweregrad eines eventuell vorliegenden Tremors anhand der durch das Videoprotokoll erfassbaren Items 1-9 des TRS [22] (siehe Anhang A.3). Die Kontrollproband*innen wurden vor Durchführung der Experimente ebenfalls neurologisch untersucht. Zudem füllten sowohl CD-Patient*innen als auch gesunde Kontrollproband*innen einen standardisierten Fragebogen aus (siehe Anhang A.1 und A.2). Abgefragt wurde darin auch die tägliche Arbeitszeit am PC, um auszuschließen, dass Teilnehmende, die mit dem Versuchsaufbau am Laptop vertraut sind, einen Vorteil in der Durchführung der Versuche haben.

2.2. Aufklärung und Ethikantrag

Die Studie wurde durch das Ethikkommission der Universität zu Lübeck geprüft und genehmigt (Nr. 17-369). Alle Teilnehmer*innen wurden über ihre Teilnahme an der Studie umfassend aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Alle Experimente wurden in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.3. Aufbau der Versuche zum Motorischen Lernen

2.3.1. Motorisches Sequenzlernen

Aufbau

Die Versuchsperson nahm auf einem höhenverstellbaren Drehstuhl Platz, der gegenüber des Schreibtisches stand. Auf diesem war der Laptop positioniert. Auf der Laptop-Tastatur waren vier Tasten – je zwei Tasten links und rechts neben der Leertaste – mithilfe einer blauen Klebefolie markiert. Der Bildschirm war so nach hinten geneigt, dass die Versuchsperson diesen gut überblicken konnte. Die Versuchsperson wurde anschließend aufgefordert, eine möglichst bequeme Position einzunehmen, den Drehstuhl gegebenenfalls in der Höhe zu verstellen, sodass Unter- und Oberarme im rechten Winkel zueinanderstehen und Zeige- und Mittelfinger beider Hände so auf die markierten Tasten zu legen, „als ob sie Klavier spielen würde“ (Abbildung 2.1). Im Anschluss daran wurde der Versuch mithilfe einer standardisierten Anleitung erläutert und aufkommende Fragen geklärt (Anhang A.3).

Software

Das Experiment wurde mittels der Software Presentation © (Neurobehavioral Systems Inc, Berkeley, USA) erstellt und durchgeführt.

Versuchsaufgabe

Auf dem Bildschirm wurden der Versuchsperson vier horizontal angeordnete, zunächst schwarze Quadrate präsentiert, denen entsprechende Tasten auf der Laptop-Tastatur zugeordnet waren (Quadrat links außen = Linke Windows-Taste = Dig. III links, Quadrat links innen = „alt“ = Dig. II links, Quadrat rechts innen = „alt gr“ = Dig. II rechts, Quadrat rechts außen = „druck“ = Dig. III rechts). Die Versuchsperson wurde aufgefordert, auf ein visuelles Signal hin (Farbwechsel eines Quadrates von schwarz zu blau) die entsprechende Taste zu drücken. Dabei sollte sie möglichst schnell und präzise reagieren. Zudem wurde die Versuchsperson darauf aufmerksam gemacht, dass die Abfolge nicht zufällig ist, sondern teilweise einer festgelegten Reihenfolge gehorcht. Sie wurde



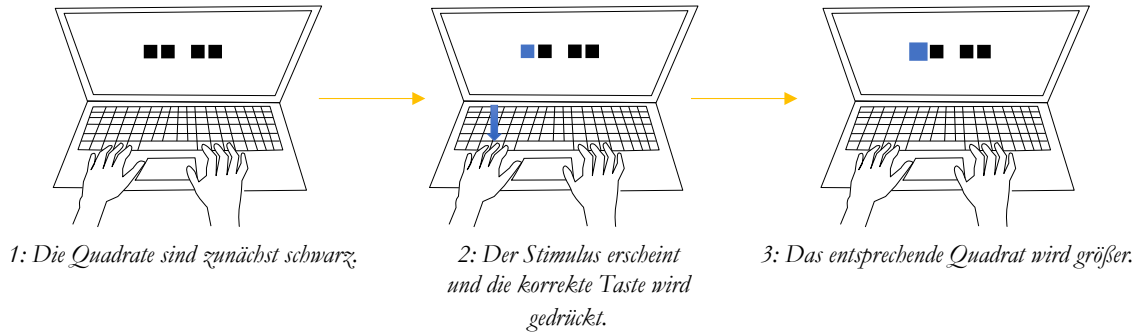
Abbildung 2.1.: Motorisches Sequenzlernen: Versuchsaufbau. Position der Versuchsperson während der Durchführung des Versuchs.

gebeten, diese nicht bewusst auswendig zu lernen. Gemäß der Anleitung wurde der Versuchsperson außerdem erklärt, dass der Versuch sich aus mehreren Durchläufen (in der Anleitung als „Blöcke“ bezeichnet) zusammensetzt, zwischen denen die Versuchsperson Pausen einlegen kann. Seitens der Versuchsleiterin wurde dabei darauf geachtet, dass die Länge der Pausen circa 2 Minuten nicht überschritt und die Versuchsperson den Platz nicht verließ. Die Hände durften jedoch von der Tastatur gehoben und Dehnungsübungen bei Schmerzen der Hände durchgeführt werden (Abbildung 2.2).

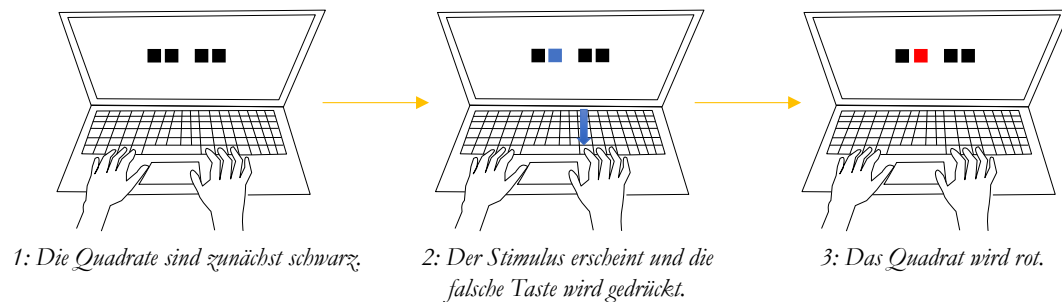
Feedback

Eine richtige Antwort wurde durch das Testprogramm bestätigt, indem das Quadrat kurzzeitig größer wurde. Eine falsche Antwort (>2000 ms nach Erscheinen des Stimulus) wurde mithilfe eines roten Quadrates, eine verzögerte Antwort durch Anzeigen eines Textinserts („Schneller bitte!“) angezeigt (Abbildung 2.2).

Korrekte Durchführung eines Trials mit positivem Feedback



Inkorrekte Durchführung eines Trials mit negativem Feedback



Zu langsame Durchführung eines Trials

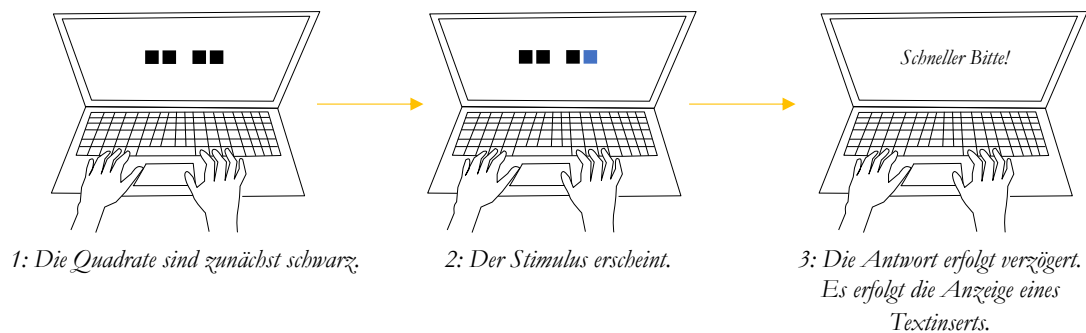


Abbildung 2.2.: Motorisches Sequenzlernen: Trials und Feedback. Schematische Darstellung des Ablaufs von drei beispielhaften Trials mit entsprechendem Feedback.

Trial und zeitliche Parameter eines Trials

Ein Trial war definiert durch die Präsentation eines items (Stimulus) und der Reaktion der Versuchsperson (Response), wodurch im Fall einer korrekten Antwort ein positives Feedback und im Fall einer falschen ein negatives Feedback folgte. Dabei wurden durch uns feste zeitliche Parameter definiert. Die Response der Versuchsperson führte unmittelbar zum Feedback. Die Zeit zwischen Stimuluspräsentation und Response und Anzeige des Feedbacks ist damit individuell variabel und entsprach der Reaktionszeit (englisch: Reaction Time) (RT). Der nächste Stimulus wurde in einem festen Response-Stimulus-Intervall von 400ms nach der Response präsentiert. Das Feedback erschien 200ms lang. Der Stimulus wurde maximal 2000ms präsentiert, andernfalls wurde der Versuchsperson die Aufforderung „Schneller bitte!“ präsentiert und mit dem nächsten Trial fortgesetzt. Die individuelle Dauer des Experiments war damit abhängig von der Reaktionszeit der Versuchsperson.

Experimentaldesign

Reihenfolge der Blöcke Der Ablauf des Experiments ist in Abbildung 2.3 dargestellt. Begonnen wurde zunächst mit dem Trainingsdurchlauf („Simple“), bei dem die items in einer einfachen Reihenfolge („4 3 2 1 4 3 2 1 4 3 2 1“) sechs Mal wiederholt werden. Dies diente der Gewöhnung an den Versuchsaufbau. Daraufhin folgten drei Durchläufe („Session“), die sich aus jeweils zwei Blöcken unterschiedlicher Länge zusammensetzten. Diese Blöcke gehorchten unterschiedlichen Bedingungen: entweder folgten sie einer festgelegten Sequenz (Sequence, Seq) oder die items waren pseudorandomisiert verteilt (Random, Ran). Nach dem Trainingsblock und der anschließenden ersten Pause wurde in der ersten Session mit einem aus vier Subblöcken bestehendem Zufallsblock (Ran0) begonnen, auf die ein aus 12 Subblöcken bestehender Sequenzblock folgte (Seq1). Daran schloss sich ein aus zwei Subblöcken bestehender Zufallsblock an (Ran1). Es folgte die zweite Pause. In der zweiten Session wurde wiederum mit einem aus 12 Subblöcken bestehenden Sequenzblock gestartet (Seq2), an den sich wiederum ein aus zwei Subblöcken bestehender Zufallsblock anschloss (Ran2). Es folgte die dritte Pause. Die dritte Session bestand aus einem aus 12 Subblöcken bestehendem Sequenzblock (Seq3) worauf ein aus vier Subblöcken bestehender Zufallsblock (Ran3)

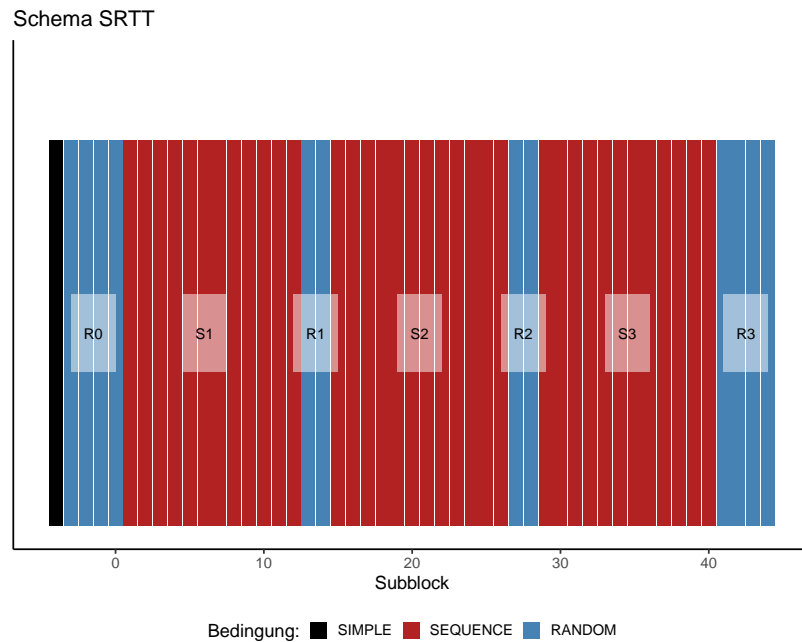


Abbildung 2.3.: Motorisches Sequenzlernen: Schematische Darstellung des Experimentaldesigns des Serial Reaction Time Task (SRTT).

folgte.

Sequenzblock Innerhalb eines Sequenzblocks („Sequence“, Seq1-Seq3) wurde eine 12 items umfassende feste Tastenreihenfolge („1 2 1 4 2 3 4 1 3 2 4 3“) 12 Mal wiederholt. Ein einmaliges Auftreten dieser Sequenz wird als Sequenz-Subblock bezeichnet.

Zufallsblock Innerhalb eines Zufallsblockes („Random“ Ran0-Ran3) kamen die items eines 12-item-Subblockes in pseudorandomisierter Form vor, d.h. die items kamen pro Subblock gleich häufig vor, folgten jedoch keiner festen Reihenfolge. Ein Zufallsblock setzte sich aus je zwei Subblöcken (Ran1 und Ran2) beziehungsweise vier Subblöcken (Ran0 und Ran4) zusammen.

Messgrößen

Reaktionszeit und Fehlerrate Pro Trial wurde die Zeit zwischen Erscheinen des Stimulus (Farbänderung wie beschrieben) bis zum Drücken der entsprechenden Taste auf der Tastatur als RT gemessen. Zudem wurde die Fehlerrate (englisch: Proportional Error) (PE) bestimmt, also der Anteil der inkorrekten und verzögerten Antworten an den gesamten Trials.

Reaktionszeitdifferenz Zur Beurteilung des Lernfortschritts im Verlauf des Experiments wurde die Reaktionszeit der Sequenzblöcke mit der Reaktionszeit der Zufallsblöcke verglichen. Als Parameter für das Lernen gilt also die Differenz ΔRT . Ein Unterschied im positiven Zahlenbereich wird als Lernen angesehen. Die Reaktionszeit während des Sequenzblocks war dann schneller als während des darauffolgenden Zufallsblocks:

$$\Delta RT = RT_{Ran} - RT_{Seq}$$

Um den größtmöglichen Lernfortschritt abzubilden, wurde die gemittelte RT der jeweils letzten beiden Seq-Subblöcke einer „Session“ mit den darauffolgenden zwei Ran-Subblöcken der gleichen „Session“ verglichen.

Präanalyse und statistische Auswertung

Die Präanalyse der Daten erfolgte mittels Matlab®[®], MathWorks, Natick, MA, USA (Version R2014b). Die Statistische Auswertung erfolgte mittels RStudio, © 2009-2021 RStudio, PBC, (Version 1.4.1717). Für die deskriptive Statistik sollten Mittelwert und Standardabweichung berechnet werden und die Gruppen mittels geeigneter Tests verglichen werden. Bezüglich der Performance im MSL sollte der Mittelwert der Reaktionszeit gemessen und die Gruppen innerhalb der verschiedenen Bedingungen und „Sessions“ mittels multifaktorieller ANOVA mit Messwiederholung verglichen werden. Anschließend wurden geeignete post-hoc-Tests durchgeführt. Bezüglich des Sequenzlernens im MSL wurde die Reaktionszeitdifferenz zwischen den beiden Gruppen und innerhalb der Sessions mittels multifaktorieller ANOVA mit Messwiederholung und geeigneter post-hoc-Tests verglichen.

2.3.2. (Visuo-)Motorische Adaptation

Versuchsaufbau

Die Versuchsperson nahm auf einem höhenverstellbaren Drehstuhl Platz, der parallel zum Schreibtisch stand, auf dem der Laptop (15“ Bildschirm) positioniert war. Vor dem Laptop befand sich auf dem Schreibtisch das Tablet, rechts davon lag der dazugehörige Stift. Der Bildschirm war so zur Senkrechten nach hinten gekippt, dass

die Versuchsperson diesen gut überblicken konnte. Zunächst wurde die Versuchsperson aufgefordert, eine möglichst bequeme Position einzunehmen und den Drehstuhl in Höhe und Position so zu verstellen, sodass der Unterarm der führenden Hand parallel zur Schreibtischfläche „schwebt“, ohne ihn zu berühren oder den Unterarm abzulegen. Dabei sollten alle Ecken des Tablets bequem erreichbar sein. Die nicht führende Hand konnte neben dem Tablet oder auf dem Schoß abgelegt werden. Die Versuchsperson zog eine nicht verzerrende transparente Plastikbrille auf, an deren Unterkante ein Schirm angebracht war, sodass sie beim Blick nach unten die führende Hand und das Tablet nicht sehen konnte. Sie wurde zudem darauf hingewiesen, den Blick auf den Bildschirm und nicht auf das Tablet zu richten (Abbildung 2.4). Im Anschluss wurde der Versuch mithilfe eines standardisierten Anleitungsbogens (Anhang A.4) erklärt und eventuell aufkommende Fragen beantwortet.



Abbildung 2.4.: (Visuo-)Motorische Adaptation: Versuchsaufbau. Position der Versuchsperson während der Durchführung des Versuchs.

Software

Der Versuch wurde mit der Software Matlab®^(R), MathWorks, Natick, MA, USA (Version R2014b) erstellt und durchgeführt.

Versuchsaufgabe

Die Versuchsperson wurde aufgefordert, von einem Startpunkt, der in der Mitte des Bildschirms angezeigt wird, eine zielende Bewegung in Richtung eines erscheinenden Zielpunktes auszuführen. Diese sollte so gerade, flüssig und schnell wie möglich erfolgen. Die Bewegung wurde auf dem vor ihr liegenden Tablet ausgeführt, der Stift sollte während der gesamten Bewegung Kontakt zum Tablet haben. Anschließend sollte die Versuchsperson den Stift auf dem Tablet zum Startpunkt zurückführen. Dabei durfte der Blick wie oben beschrieben zu keinem Zeitpunkt auf das Tablet gerichtet sein. Die Versuchsperson wurde zudem gebeten, keine bewussten Ausgleichsbewegungen durchzuführen, sobald sie sich in der Nähe des Zielpunktes befand, sie sollte nicht langsamer werden oder auf dem Zielpunkt stehen bleiben, sondern bestmöglich über den Zielpunkt hinauschießen. Es ginge darum, die Bewegung, Geschwindigkeit und Präzision im Laufe des Versuchs zu erlernen und nicht darum, den Zielpunkt bei jedem Versuch zu treffen. Zudem wurde die Versuchsperson darüber informiert, dass der Versuch aus mehreren Blöcken besteht, zwischen denen an definierten Zeitpunkten Pausen eingelegt werden können. Die Versuchsleiterin achtete dabei darauf, dass die Pausenzeiten circa 2 Minuten nicht überschreiten. Während der Pausen konnte der Stift aus der Hand gelegt und das Handgelenk gedehnt und gelockert werden. Der Platz durfte jedoch nicht verlassen und die Brille nicht abgesetzt werden.

Ablauf eines Trials

Nach Start des Experiments wurde im Zentrum des ansonsten weißen Bildschirms der schwarz gefärbte Startpunkt angezeigt, dessen Position auf der Mitte des Tablets die Versuchsperson zunächst finden musste. Wenn sich der Stift in der Nähe zum Startpunkt befindet, wurde die Position des Stiftes auf dem Tablett durch einen hellgrünen Punkt auf dem Bildschirm (Cursor) sichtbar. Sobald der Stift ruhte, wurde einer von 8

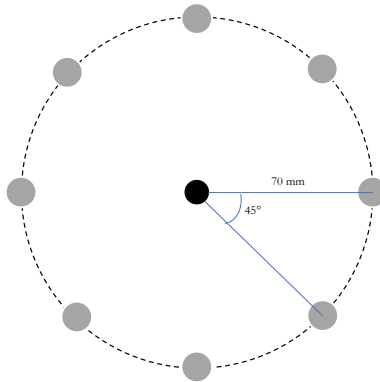


Abbildung 2.5.: (Visuo-)Motorische Adaptation: Schematische Darstellung von Ausgangs- und Zielpunkten, Startpunkt schwarz, Zielpunkte grau.

grau dargestellten Zielpunkten angezeigt, die sich jeweils im Winkel von 45° verteilt in einem Abstand von 70 mm um den Startpunkt befinden (Abbildung 2.5). Dieser sollte vom Startpunkt ausgehend in einer möglichst präzisen, schnellen und geraden Bewegung erreicht werden. Wurde der Zielpunkt erreicht, ertönte ein heller, einem Glockenspiel ähnlicher Ton, der Zielpunkt wechselte die Farbe von grau zu grün (Auditives und visuelles positives Feedback). Wurde der Zielpunkt verfehlt, wurde die Position des Stiftes auf dem virtuellen Zielkreis rot markiert (Negatives Feedback). Überschritt die Dauer eines Trials 500ms, ertönte die Aufforderung „Schneller bitte!“. Anschließend verschwanden Cursor und Zielpunkt, und die Versuchsperson kehrte zum Zentrum des Tablets zurück, um den Startpunkt zu finden. Sobald sie diesen erreicht hatte, endete das Trial und das nächste begann. Trials, die 1000ms überschritten, wurden verworfen und im Anschluss an das Trial mit dem vorangegangenen Trial wiederholt.

Perturbation des visuellen Feedbacks

Während eines Trials wurde die Position des Stiftes stetig durch die Anzeige des Cursors vermittelt. Im Laufe des Experiments wurde unbemerkt von der Versuchsperson eine Perturbation dieses Feedbacks eingeführt. Die Anzeige des Cursors wurde gegen

Korrekte Durchführung eines Trials

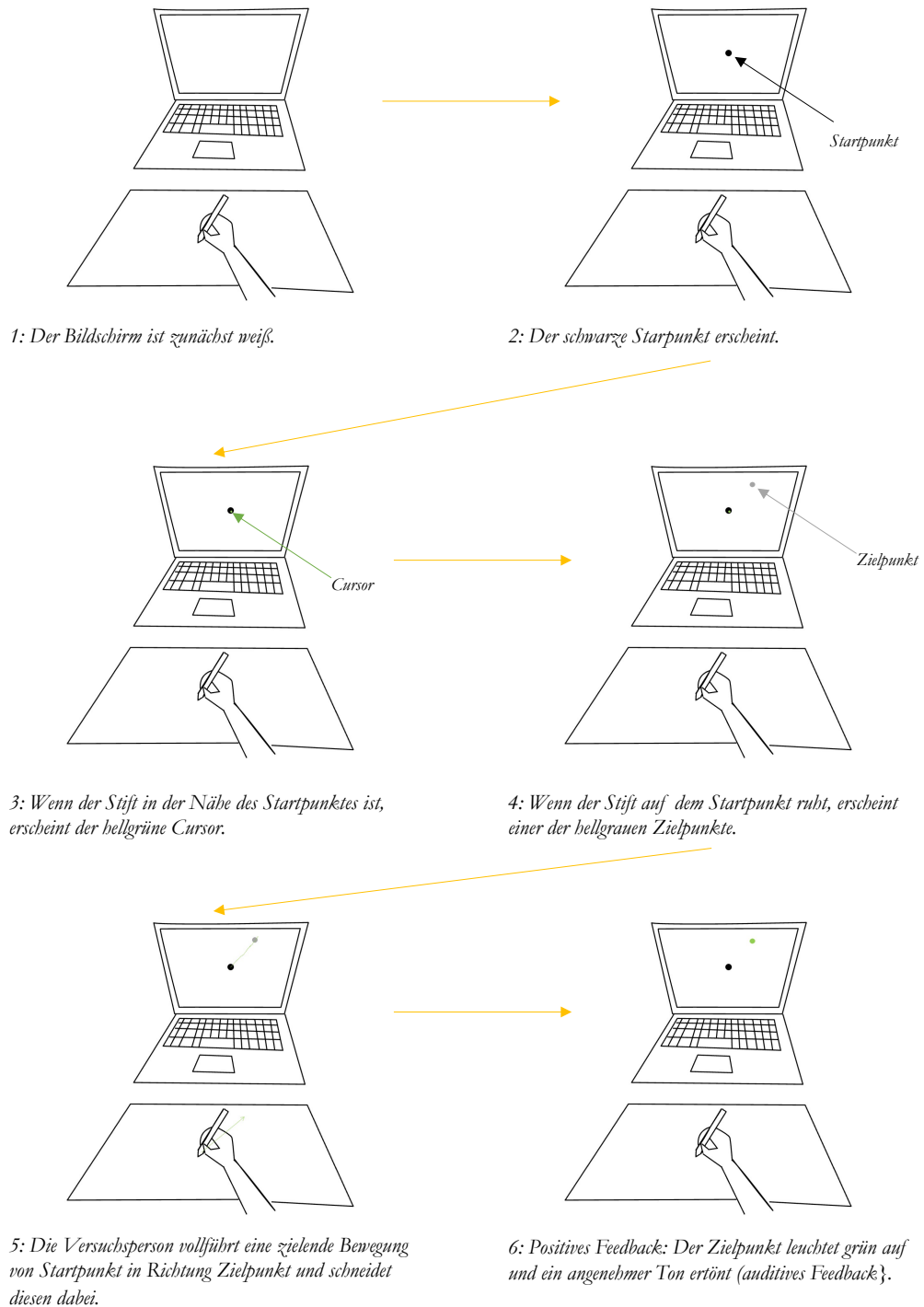


Abbildung 2.6.: (Visuo-)Motorische Adaptation: Schematische Darstellung eines korrekten Trials.

Inkorrekte Durchführung eines Trials

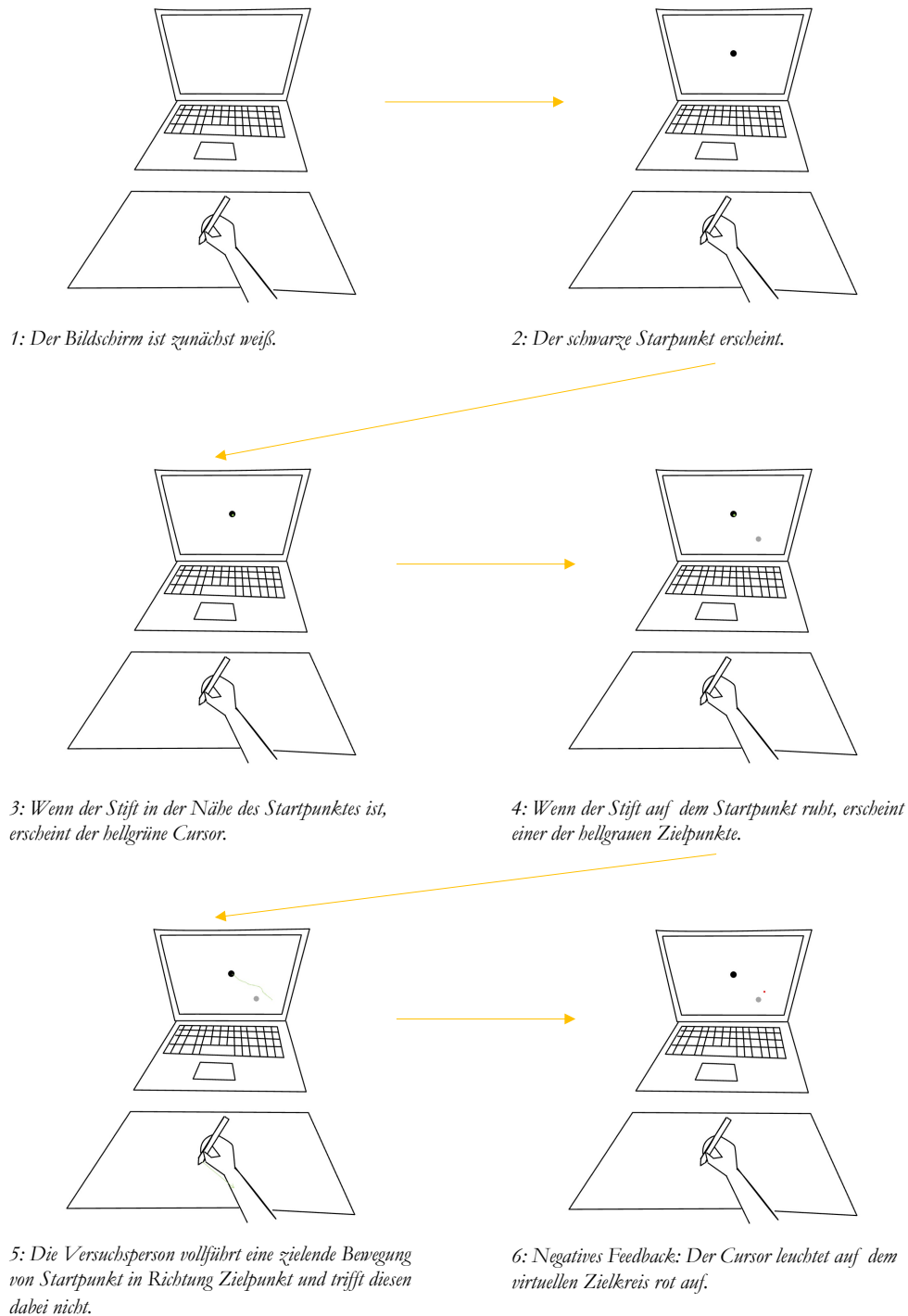


Abbildung 2.7.: (Visuo-)Motorische Adaptation: Schematische Darstellung eines inkorrekten Trials.

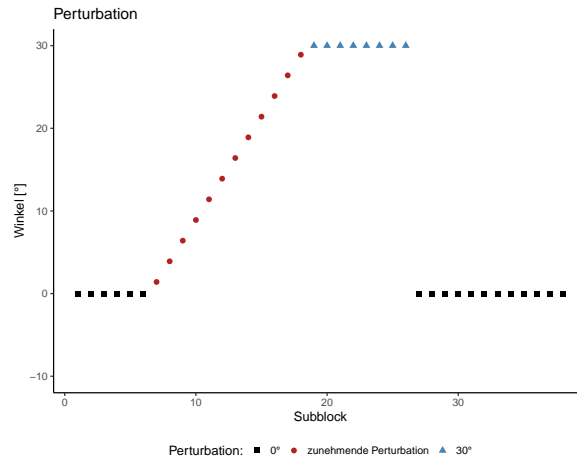


Abbildung 2.8.: (Visuo-)Motorische Adaptation: Schematische Darstellung der gradweisen Perturbation des visuellen Feedbacks während der 4 Phasen des Experiments.

den Uhrzeigersinn rotiert angezeigt. Diese Abweichung wurde pro Trial schrittweise um $0,31^\circ$ gesteigert, bis ein Maximum von 30° erreicht war. Die Position des Cursors entsprach dann nicht der tatsächlichen Position des Stiftes auf dem Tablet, sondern wurde um 30° gegen den Uhrzeigersinn gedreht angezeigt.

Experimentaldesign

Der Versuch war in insgesamt vier Phasen gegliedert, die im Folgenden beschrieben werden (Abbildung 2.8). Die Trials waren zu Blöcken von je 8 Trials für jede Bewegungsrichtung in pseudorandomisierter Reihenfolge zusammengefasst. In Phase 1 („Baseline“) erhielt die Versuchsperson ein unverändertes visuelles Feedback. Phase 1 umfasste 6 Blöcke (48 Trials). In Phase 2 („Perturbation“) wurde die oben beschriebene Perturbation schrittweise implementiert bis diese 30° betrug. Die Phase umfasste insgesamt 12 Blöcke (96 Trials). Phase 3 („Plateau“) umfasste 8 Blöcke (64 Trials). Die Abweichung betrug dabei während des gesamten Blocks 30° . Phase 4 („Extinction“), umfasste 12 Blöcke (96 Trials). Die Abweichung wurde vor Beginn der Phase 4 abrupt entfernt, d. h. die Position des Stiftes auf dem Tablett entsprach wieder der tatsächlich angezeigten Position des Cursors auf dem Bildschirm.

Messwerte und Messzeitpunkte

Allgemeine motorische Performance Die Benutzung des Tablets erlaubte die Erfassung unterschiedlicher Parameter zur Beschreibung der motorischen Performance der Versuchsperson. Neben der Geschwindigkeit der Bewegung wurde der Druck, mit dem der Stift auf dem Tablett aufliegt, und die Dauer eines Trials bestimmt.

Absolute Winkelabweichung Darüber hinaus konnte die Position des Stiftes auf dem Tablett zu jedem Zeitpunkt der Bewegung erfasst werden, wodurch es möglich war, die Abweichung der tatsächlichen Handbewegung im Verhältnis zu einer idealen Geraden zwischen Start- und Zielpunkt zu bestimmen. Diese in Grad gemessene Winkelabweichung (Angular Deviation) wurde nach 50% (Mid Angular Deviation) der Strecke erfasst, um den Einfluss von Korrekturbewegungen zu minimieren. Neben der Abweichung (Dev) von der idealen Geraden nach 50% der zurückgelegten Strecke wurde die Winkeladaptation (Adapt) berechnet, die sich aus der Perturbation (Perturb) des entsprechenden Trials n und der absoluten Winkelabweichung ergab:

$$Adapt_n = Perturb_n - |Dev_n|$$

Präanalyse und statistische Auswertung

Die Präanalyse der Daten erfolgte mittels Matlab®[®], MathWorks, Natick, MA, USA (Version R2014b). Die Statistische Auswertung erfolgte mittels RStudio, © 2009-2021 RStudio, PBC, (Version 1.4.1717). Bezüglich der Performance im MA sollten die Mittelwerte der unterschiedlichen Parameter mittels geeigneter Tests (in der Regel t-Tests) verglichen werden. Bezüglich der Adaptation wurde der Mittelwert der Winkelabweichung am Ende der Plateauphase und zu Beginn der Extinktionsphase verglichen und die Gruppen mittels t-Test verglichen.

2.4. Beteiligte Personen

Das Studiendesign erfolgte durch Prof. Dr. med. Tobias Bäumer, Dr. med. Sebastian Löns, Dr. Elinor Tzvi-Minker und Dr. Julius Verrel. Die Experimente wurden durch

Dr. med. Sebastian Löns und Dr. Julius Verrel programmiert. Die Tools zur Präanalyse wurden durch Dr. Julius Verrel programmiert. Die Pilotstudie wurde mit der Hilfe von Dr. med. Sebastian Löns durch die Autorin geplant und durchgeführt. Die Rekrutierung und klinische Einschätzung der CD-Patient*innen erfolgte durch Dr. med. Sebastian Löns. Die Rekrutierung der gesunden Kontrollproband*innen erfolgte durch die Autorin. Die Datenerhebung und Durchführung der Experimente erfolgte durch die Autorin. Vereinzelt wurden fehlende Daten durch Amrei Kienzle nachträglich erhoben, einer Ko-Doktorandin im Projekt, die in einer separaten Arbeit weitere Ergebnisse vorstellt. Die statistische Auswertung erfolgte durch Dr. med. Sebastian Löns und die Autorin mit Beratung durch Dr. Julius Verrel. Die Grafiken dieser Arbeit wurden von der Autorin angefertigt. Während des Prozesses standen Prof. Dr. med. Tobias Bäumer und Prof. Dr. med. Alexander Münchau beratend zur Seite. Diese Studie wäre nicht möglich gewesen ohne die Teilnahme der CD-Patient*innen und gesunden Kontrollproband*innen sowie der gesunden Pilotstudienproband*innen.

2.5. Material

2.5.1. Material zur Durchführung des Versuchs zum MSL

Zur Durchführung des Versuchs zum MSL wurde ein mit Klebefolie versehener Laptop (Lenovo Thinkpad L540 Type 20AV-006TGE S/N, R9-0FWNNC 15/05, Betriebssystem Windows 7) mit Zubehör (Netzteil), die Software Presentation Version 17 inklusive License Key sowie die entsprechende Anleitung (s. Anhang) benutzt. Zum Versuchsaufbau zählte weiterhin ein Schreibtisch in üblicher Höhe und Größe sowie ein höhenverstellbarer Drehstuhl.

2.5.2. Material zur Durchführung des Versuchs zur MA

Zur Durchführung des Versuchs zum MA wurde ebenfalls der oben genannte Laptop (Lenovo Laptop Thinkpad L540, Type 20AV-006TGE S/N R9-0FWNNC 15/05, Betriebssystem Windows 7) mit Zubehör (Netzteil), ein Tablet (Wacom Intuos Pro Pen Tablet Model PTH-860, Serialnr. 6LQ00B1001715) mitsamt Zubehör (Pro Pen 2, Hal-

ter für Pro Pen 2, USB-Kabel), die Software Matlab Version R2014b, eine Schutzbrille mit Schirm sowie die entsprechende Anleitung benutzt. Zum Versuchsaufbau zählte ebenfalls ein Schreibtisch in üblicher Höhe und Größe sowie ein höhenverstellbarer Drehstuhl.

3. Ergebnisse

3.1. Überblick über die teilnehmenden Versuchspersonen

3.1.1. Alter und Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der CD-Patient*innen ($n = 18$, 13 weiblich) betrug 61,4 Jahre. Das durchschnittliche Alter der HC ($n = 18$, 13 weiblich) betrug 59,6 Jahre. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($t(32,89) = 0,65$, $p = 0,52$, zweiseitiger t-Test aus unabhängigen Stichproben nach Welch).

3.1.2. Tägliche Arbeitszeit am PC

Die tägliche Arbeitszeit am PC betrug im Mittel 1,4 Stunden unter den CD-Patient*innen und 2 Stunden unter den gesunden Kontrollproband*innen. Es zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied ($t(33,41) = -0,81$, $p = 0,42$, zweiseitiger t-Test aus unabhängigen Stichproben nach Welch).

3.1.3. Klinische Parameter

Der Krankheitsbeginn betrug im Mittel 49,2 Jahre, die Krankheitsdauer 12,3 Jahre. Unter den CD-Patient*innen mit Tremor lag der Tremor im Mittel seit 11,9 Jahren vor. Bei 13 der CD-Patient*innen bestand ein Tremor der betroffenen Körperregion. Siehe hierzu auch Tabelle 3.1.

Tabelle 3.1.1: Überblick über klinische Parameter für die CD-Patient*innen

	Dystonie, n = 18		davon mit Tremor, n = 13			
	Erkrankungsbeginn [Alter in Jahren]	Krankheitsdauer [Jahre]	TWSTRS	Beginn Tremor [Alter in Jahren]	Dauer Tremor [Jahre]	TRS
Mittelwert	49,17	12,28	13,56	48,77	11,85	2,62
SD	14,65	9,95	5,04	14,66	10,48	1,66
Minimum	15	1	6	15	2	0
Maximum	73	41	23	64	40	6

3.2. Motorisches Sequenzlernen

3.2.1. Reaktionszeit und motorische Performance

Die Mittlere Reaktionszeit für alle Subblöcke über alle CD-Patient*innen und die HC-Kontrollgruppe wird in Abbildung 3.1 veranschaulicht.

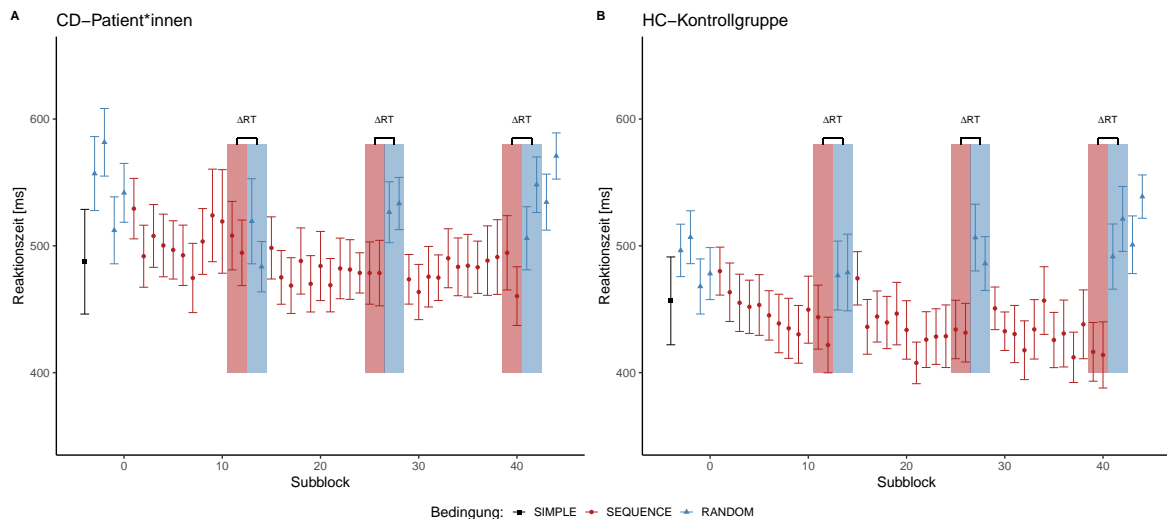


Abbildung 3.1.: Motorisches Sequenzlernen: Zu sehen ist die mittlere Reaktionszeit RT über alle Subblöcke für Patient*innen mit Cervicaler Dystonie (CD) und die gesunde Kontrollgruppe (HC) im Vergleich.

Reaktionszeit Über alle Subblöcke gemittelt unabhängig von der Bedingung ergab sich eine mittlere Gesamt-Reaktionszeit RT_{gesamt} von 520,12 ms (SD 176,59) für CD-Patient*innen und 467,31 ms (SD 145,89) für die HC-Kontrollgruppe. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($t(20391)=23,7$, $p < 0,001$, t-Test aus zwei unabhängigen Stichproben nach Welch, 95% CI [48,44 - 57,18]). Die Gruppe der gesunden Kontrollproband*innen wies im Mittel kürzere Reaktionszeiten auf.

Reaktionszeit während der zufallsverteilten Blöcke Um die allgemeine motorische Performance aller Teilnehmer*innen unabhängig vom versuchsinduziertem Training bestimmen und vergleichen zu können, wurde die mittlere Reaktionszeit über alle zufallsverteilten Blöcke bestimmt. Diese ist in Abbildung 3.2 dargestellt. Die durchgeführte Varianzanalyse (englisch: analysis of variance) (ANOVA) mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Effekt für die Session ($F(3, 102) = 3,72$, $p = 0,021$). Die

paarweisen Vergleiche nach Bonferroni-Korrektur zeigten keine statistische Signifikanz (alle korrigierten p-Werte $> 0,05$). Es zeigte sich keinen Effekt der Gruppe und keine Interaktion zwischen Session und Gruppe.

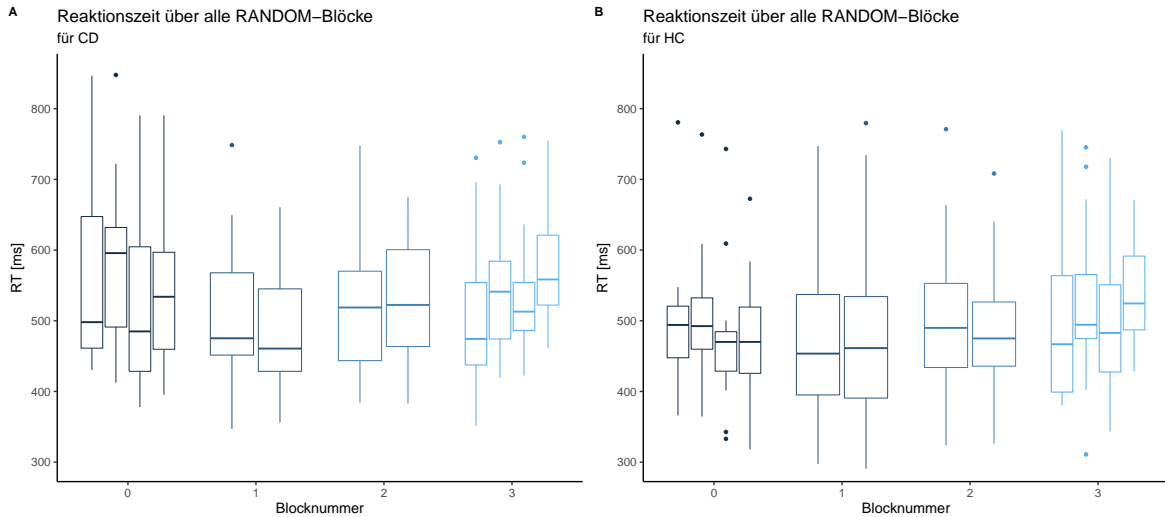


Abbildung 3.2.: Motorisches Sequenzlernen: Motorische Performance ohne Lerneffekt. Zu sehen ist die mittlere Reaktionszeit RT über alle Zufallsblöcke für Patient*innen mit Cervicaler Dystonie (CD) und die gesunde Kontrollgruppe (HC) im Vergleich.

3.2.2. Motorisches Lernen

Reaktionszeitdifferenz über alle drei Sessions Eine ANOVA der Reaktionszeitdifferenz ΔRT_{gesamt} zeigte einen Haupteffekt für Gruppe ($F(1,34) = 7,1$, $p = 0,01$) sowie einen Haupteffekt für Session ($F(2,68) = 8,1$, $p < 0,001$) für die Reaktionszeitdifferenz. Daraus lässt sich ableiten, dass es einen Unterschied in der Differenz der Reaktionszeiten zwischen den Gruppen gab. Es gab keine Interaktion zwischen Gruppe und Session. ΔRT_{gesamt} über alle drei Sessions betrug für die HC-Kontrollgruppe 66,6 (SD 7,9) ms und für die CD-Patient*innen 33,8 (SD 8,3) ms. Die Gruppen unterschieden sich signifikant ($t(105,67) = -2,86$, $p = 0,005$, t-Test aus zwei unabhängigen Stichproben nach Welch), wobei die HC-Kontrollgruppe im Mittel eine höhere Reaktionszeitdifferenz aufwies (95% CI [-55,5 - -10,09]. In beiden Gruppen beträgt $\Delta RT_{gesamt} \neq 0$ (CD-Patient*innen: $t(17) = 4,17$, $p < 0,001$, HC-Kontrollgruppe: $t(17) = 7,17$, $p < 0,001$, zweiseitiger t-Test aus einer Stichprobe).

Lerneffekt über alle 3 Sessions in beiden Gruppen im Vergleich In der HC-Kontrollgruppe zeigten sich in allen drei Sessions ein signifikanter Lerneffekt (Post-hoc durchgeführter gepaarter zweiseitiger t-Test mit der Hypothese $\Delta RT \neq 0$, Korrektur nach Bonferroni, Tabelle 3.2). In der Gruppe der CD-Patient*innen hingegen zeigte sich kein signifikanter Lerneffekt in der ersten Session, jedoch in Session 2 und 3 (Tabelle 3.2). Einen Überblick bietet Abbildung 3.3.

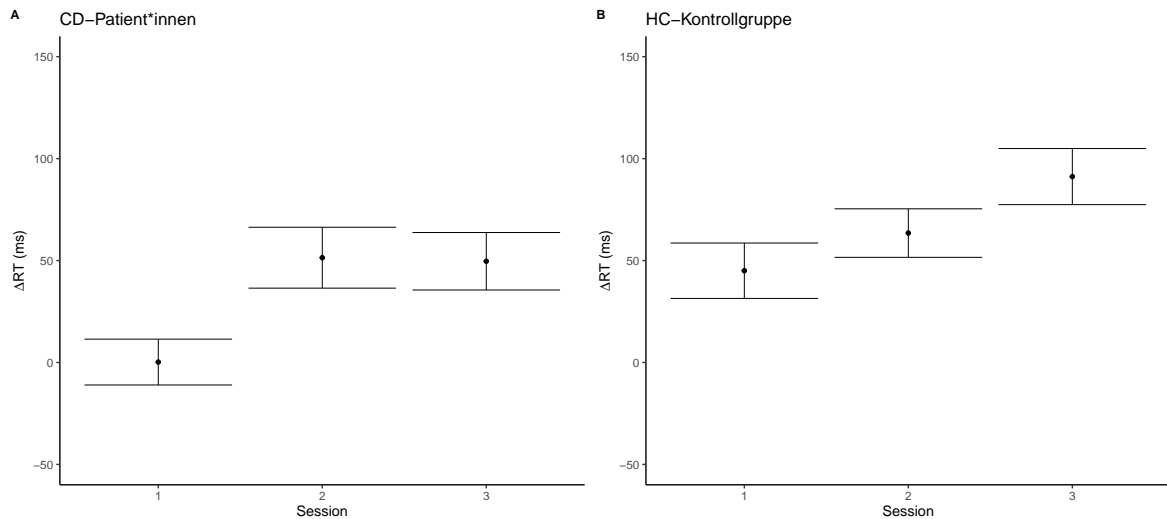


Abbildung 3.3.: Motorisches Sequenzlernen: Zu sehen ist die Differenz der Reaktionszeit ΔRT pro Session für die Patient*innen mit Cervicaler Dystonie (CD) und die gesunden Kontrollproband*innen (HC) im Vergleich.

Tabelle 3.2.: Motorisches Sequenzlernen: Überblick über die Reaktionszeit RT der letzten beiden Subblöcke und die Reaktionszeitdifferenz ΔRT für beide Gruppen sowie die durchgeführten statistischen Analysen.

	1		2		3	
	SEQ	RAN	SEQ	RAN	SEQ	RAN
CD						
RT [ms] (SD)	501,27 (109,35)	501,48 (103,47)	478,55 (103,09)	529,95 (87,63)	477,43 (106,6)	527,08 (93,32)
ΔRT [ms] (SD)	0,21 (47,7)		51,4 (63,4)		49,65 (59,8)	
	$t(17) = 0,02, p = 0,99^*$		$t(17) = 3,44, p = 0,003^*$		$t(17) = 3,52, p = 0,003^*$	
	$p_{\text{corr}} = 1^{**}$		$p_{\text{corr}} = 0,009^{**}$		$p_{\text{corr}} = 0,008^{**}$	
HC						
RT [ms] (SD)	432,78 (98,17)	477,78 (114,99)	432,79 (96,39)	496,26 (95,51)	415,18 (101,72)	506,37 (105,05)
ΔRT [ms] (SD)	45,00 (57,64)		63,47 (50,48)		91,18 (58,35)	
	$t(17) = 3,31, p = 0,004^*$		$t(17) = 5,33, p < 0,001^*$		$t(17) = 6,63, p < 0,001^*$	
	$p_{\text{corr}} = 0,01^{**}$		$p_{\text{corr}} < 0,001^{**}$		$p_{\text{corr}} < 0,001^{**}$	

*Gepaarter zweiseitiger t-Test aus einer Stichprobe

**Korrektur nach Bonferroni

Mittlere Fehlerrate Neben der Reaktionszeit wurde zudem die Fehlerrate erfasst, die in Abbildung 3.4 dargestellt wird. Die mittlere Fehlerrate betrug für die CD-Patient*innen circa 5% im „Simple“-Block, 3% in der Seq-Bedingung und 4% in der Ran-Bedingung (Abbildung 3.4A). Für die HC-Kontrollgruppe ergab sich eine mittlere Fehlerrate von 1% für die „Simple“-Bedingung, 2% für die Seq-Bedingung und 3% für die Ran-Bedingung (Abbildung 3.4B). Hier zeigte eine durchgeführte ANOVA mit Gruppe als Faktor zwischen den jeweiligen Versuchspersonen und der Bedingung als Faktor innerhalb der Versuchspersonen keinen Effekt der Gruppe (HC oder CD) ($p > 0,05$), jedoch einen Effekt der Bedingung ($p < 0,05$). Es fand sich keine Interaktion zwischen Gruppe und Bedingung.

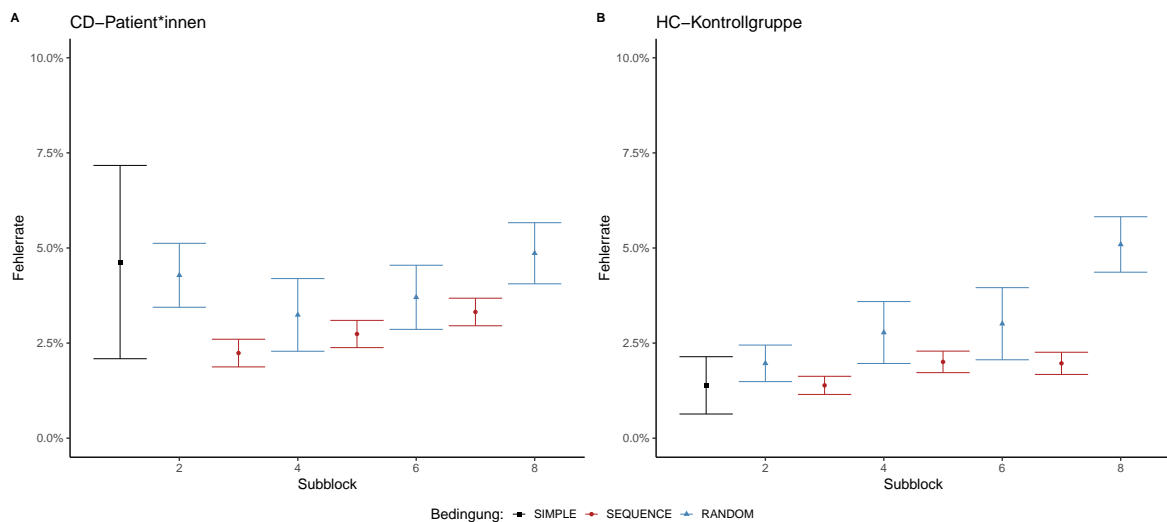


Abbildung 3.4.: Motorisches Sequenzlernen: Mittlere Fehlerrate in Prozent für die Patient*innen mit Cervicaler Dystonie (CD) und die Kontrollgruppe (HC).

3.2.3. Korrelationsanalysen

Δ RT in Abhängigkeit von klinischen Parametern für die CD-Patient*innen In der CD-Gruppe fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den CD-Patient*innen mit Tremor und den CD-Patient*innen ohne Tremor ($t(8,58) = 0,94$, $p = 0,37$, t-Test aus zwei unabhängigen Stichproben nach Welch). Zudem ergab die Korrelationsanalyse mit den weiteren erhobenen klinischen Parametern mit Δ RT keinen signifikanten Zusammenhang (Tabelle 3.3).

Reaktionszeit in Abhängigkeit vom Alter Zur Prüfung eines möglichen Einflusses von Alterseffekten auf die Performance im MSL wurde RT_{gesamt} mit dem Alter verglichen. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Alter und RT_{gesamt} für CD ($r(16) = 0,49$, $p = 0,04$, Korrelationsanalyse nach Pearson). Für die HC-Kontrollgruppe zeigte sich ebenso eine positive Korrelation ($r(16) = 0,56$, $p = 0,02$, Korrelationsanalyse nach Pearson). Vergleiche hierzu auch Abbildung 3.5A.

Reaktionszeit in Abhängigkeit von täglicher PC-Arbeit Im Vergleich von RT_{gesamt} und täglicher PC-Arbeit zeigte sich für die CD-Patient*innen und für die HC-Kontrollgruppe kein signifikanter Zusammenhang (CD: $p = 0,13$, Korrelationsanalyse nach Spearman; HC: $p = 0,06$, Korrelationsanalyse nach Spearman). Vgl. hierzu auch Abbildung 3.5B.

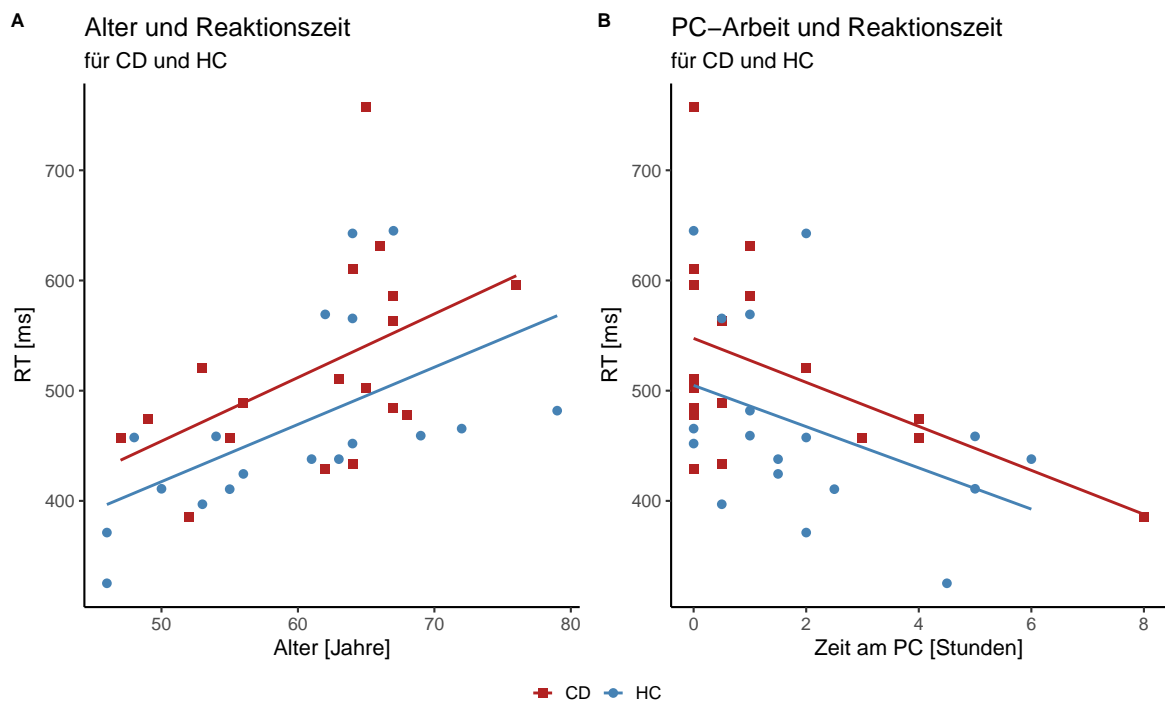


Abbildung 3.5.: Motorisches Sequenzlernen: Korrelationsanalyse von Gesamtreaktionszeit mit Alter und täglicher PC-Arbeit für beide Gruppen

Tabelle 3.3.: Korrelation mit klinischen Parametern für beide Versuche.

	TWSTRS	TRS	Krankheitsdauer
ΔRT	$t(16) = 0,9, p = 0,38^{**}$	$t(11) = 0,002, p = 1^{**}$	$t(16) = -0,48, p = 0,64^{**}$
Adaptation am Ende der Plateauphase	$S = 474,39, p = 0,26, \rho = 0,3^*$		$S = 546,71, p = 0,47, \rho = 0,2^*$
Adaptation zu Beginn der Extinktionsphase	$S = 882,6, p = 0,26, \rho = -0,3^*$		$S = 686,01, p = 0,97, \rho = -0,01^*$

*Korrelationsanalyse nach Spearman

**Korrelationsanalyse nach Pearson

Tabelle 3.4.: MA: Allgemeine motorische Performance.

	Maximalgeschwindigkeit		Mittlerer Druck		Maximaldruck		Dauer eines Trials	
	CD	HC	CD	HC	CD	HC	CD	HC
Mittelwert	4,19	4,13	711,46	644,64	938,06	871,5	357,06	363,75
	$t(31,3) = 0,07, p = 0,94^*$		$t(31,8) = 1,22, p = 0,23^*$		$t(28,65) = 1,77, p = 0,09^*$		$t(31,93) = -0,17, p = 0,87^*$	

**t*-Test aus zwei unabhängigen Stichproben nach Welch

3.3. (Visuo-)Motorische Adaptation

3.3.1. Allgemeine motorische Performance

Die Benutzung des Wacom-Tabletts erlaubte die Erfassung unterschiedlicher Parameter zur Beschreibung der motorischen Performance der Teilnehmer*innen. Neben der Geschwindigkeit wurde der Druck, mit dem der Stift auf dem Tablett aufliegt und die Dauer eines Trials bestimmt. Die beiden Gruppen (HC und CD) unterschieden sich in diesen allgemeinen Parametern nicht signifikant voneinander. Einen Überblick über diese Parameter gibt Tabelle 3.4.

3.3.2. Winkelabweichung und Adaptation

Die Winkeladaptation in Grad nach 50% der zurückgelegten Strecke für die CD-Patient*innen und die HC-Kontrollgruppe ist in Abbildung 3.6 dargestellt.

Vergleich zwischen CD-Patient*innen und HC-Kontrollgruppe Um die Adaptationsfähigkeit der Gruppen miteinander zu vergleichen wurde die absolute Adaptation den letzten beiden Subblöcken (25-26) der Plateauphase verglichen. Hier ergab sich kein Unterschied ($t(18,94) = -1,14$, $p = 0,27$, t-Test aus zwei unabhängigen Stichproben nach Welch). Als weiteres indirektes Maß für die Adaptation kann der Fehler nach abrupter Beendigung der Perturbation gemessen werden (Extinktionsphase). Hier ergab sich ebenfalls kein Unterschied ($t(29,06) = 1,02$, $p = 0,31$, t-Test aus zwei unabhängigen Stichproben nach Welch).

Klinische Parameter Innerhalb der Gruppe der CD-Patient*innen zeigte sich kein Unterschied in der Adaptation zwischen den Patient*innen mit und ohne Tremor am Ende der Plateauphase ($t(4,59) = 0,09$, $p = 0,93$, t-Test aus zwei unabhängigen Stichproben nach Welch) und zu Beginn der Extinktionsphase ($t(5,63) = 0,35$, $p = 0,74$, t-Test aus zwei unabhängigen Stichproben nach Welch). Innerhalb der Gruppe der CD-Patient*innen ergab sich kein Zusammenhang zwischen Krankheitsausprägung und Adaptation zu beiden Zeitpunkten und kein Zusammenhang von Krankheitsdauer und Winkeladaptation zu beiden Zeitpunkten.

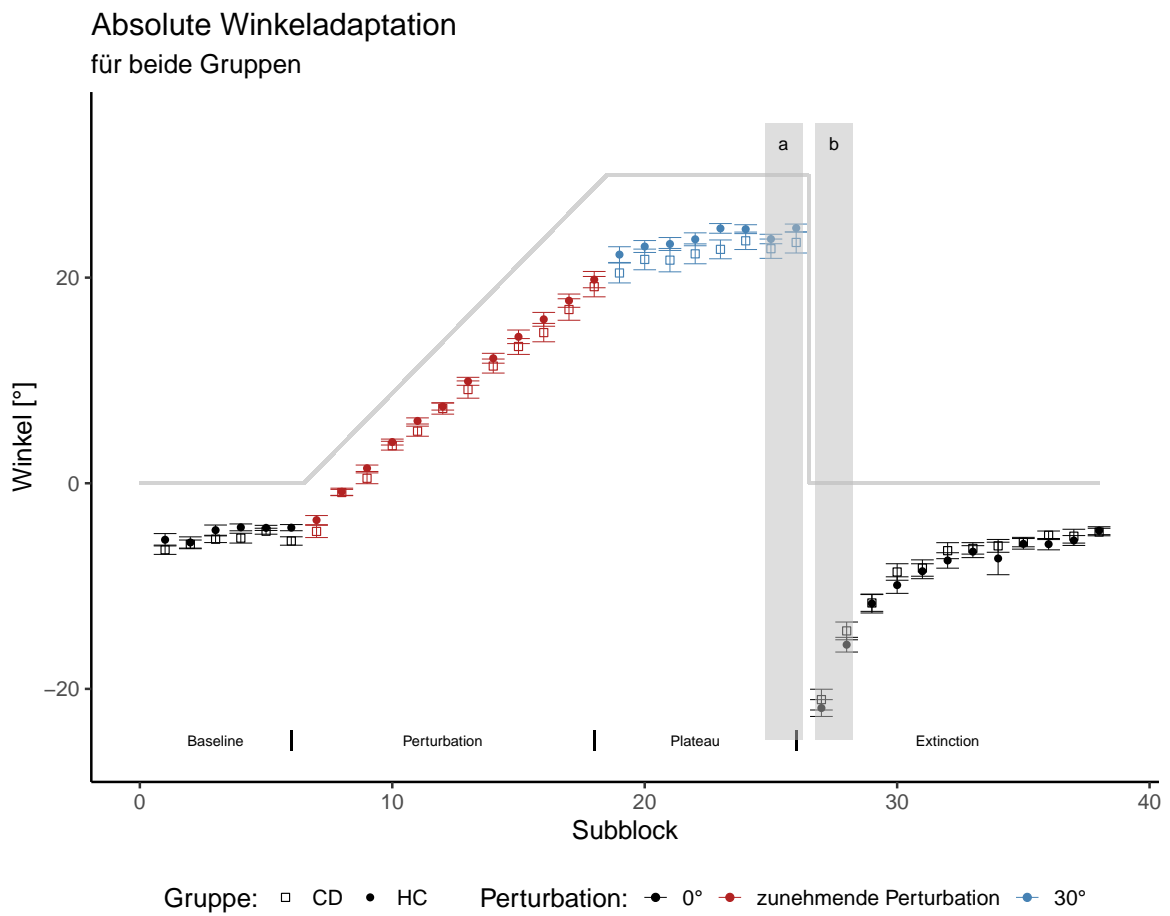


Abbildung 3.6.: (Visuo-)Motorische Adaptation: Winkeladaptation für beide Gruppen.

4. Diskussion

4.1. Überblick über die Ergebnisse

4.1.1. Deskriptive Statistik

Die von uns untersuchte Patient*innenkohorte entspricht in Alter, Altersverteilung und Symptomatik weitestgehend der unter 1.2 beschriebenen Kohorte [54]. Die Patient*innen sind überwiegend weiblich, das Erkrankungsalter liegt im späteren Erwachsenenalter.

4.1.2. Motorisches Sequenzlernen

Reaktionszeitdifferenz über alle 3 Sessions Die mittlere Reaktionszeitdifferenz ΔRT_{gesamt} nahm in beiden Gruppen einen positiven Wert an, was zeigt, dass in beiden Gruppen ein Lerneffekt ermittelt werden konnte. Zudem zeigte sich zwischen der Gruppe der CD-Patient*innen und der gesunden Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied, wobei die Gruppe der gesunden Kontrollproband*innen eine höhere Reaktionszeitdifferenz aufwies. Wird die Reaktionszeitdifferenz als ein Parameter für das Lernen angesehen, so zeigt die Gruppe der gesunden Kontrollproband*innen ohne nähere Berücksichtigung der jeweiligen Session einen größeren Lerneffekt.

Reaktionszeitdifferenz pro Session Bei Betrachtung der drei Sessions zeigt sich nicht nur ein Unterschied zwischen beiden Gruppen, sondern auch zwischen den Gruppen innerhalb der Sessions. Während die Gruppe der gesunden Kontrollproband*innen in allen drei Sessions eine Reaktionszeitdifferenz > 0 aufwies und damit in allen Sessions einen signifikanten Lerneffekt zeigten, zeigte die Gruppe der CD-Patient*innen in

Session 1 eine Reaktionszeitdifferenz, die sich nicht signifikant von 0 unterschied. Für Session 2 und 3 zeigte allerdings auch die Gruppe der CD-Patient*innen jeweils eine signifikante positive Reaktionszeitdifferenz.

Reaktionszeit Zwischen den Gruppen bestand ein Unterschied in ihrer Gesamtreaktionszeit, wobei die Gruppe der gesunden Kontrollproband*innen über das gesamte Experiment signifikant schnellere Reaktionszeiten aufwies als die Gruppe der CD-Patient*innen. Werden nur die zufallsverteilten Blöcke betrachtet, so ist dieser Effekt nicht zu beobachten. Es ist also davon auszugehen dass der Unterschied in der Gesamtreaktionszeit auf die schnelleren Reaktionszeiten der Kontrollproband*innen während des ersten Blocks zurückzuführen ist. Darüber hinaus zeigt der fehlende Gruppenunterschied während der zufallsverteilten Blöcke, dass nicht etwa – wie vermutet werden könnte – die CD-Patient*innen bereits einen Nachteil durch eine verzögerte motorische Antwort aufweisen, sondern dass mit der Reaktionszeitdifferenz das tatsächliche Lernen erfasst wird.

Mittlere Fehlerrate Für die Mittlere Fehlerrate zeigte sich kein Gruppenunterschied, wohl aber in beiden Gruppen ein Unterschied zwischen der Sequenz- und der Zufalls-Bedingung. Unter Betrachtung der Fehlerrate als weiterer Parameter für einen Lernerfolg im MSL zeigte sich also in beiden Gruppen eine Verbesserung zwischen Sequenz- und Zufalls-Bedingung. Insgesamt sind geringe Fehlerraten im einstelligen Prozentbereich erzielt worden, weshalb die Aussagekraft der Fehlerrate infrage gestellt werden kann und in der weiteren Auswertung des Experiments nicht berücksichtigt wird.

4.1.3. (Visuo-)Motorische Adaptation

Motorische Performance und motorisches Lernen Hinsichtlich der allgemeinen motorischen Performance und hinsichtlich des motorischen Lernens unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant voneinander. Beide Gruppen zeigten eine Adaptation an die graduell eingeführte Perturbation in der Plateauphase, die anhand der Winkelabweichung gegen Ende der Perturbationsphase gemessen wurde. Ebenfalls zeigten beide Gruppen eine vergleichbare Abweichung in die Gegenrichtung nachdem die Per-

turbation entfernt wurde.

Graduelle versus abrupte Perturbation Wir gingen davon aus, dass bei einer abrupt eingeführten Perturbation der Einsatz deklarativer Strategien, das MA-Paradigma erfolgreich zu bestehen, wahrscheinlicher sein könnte, da die abrupt eingeführte Perturbation von den Versuchsteilnehmer*innen womöglich bewusst bemerkt wird. Um den Einfluss einer expliziten Strategie so gering wie möglich zu halten, wurde daher in der vorliegenden Studie die Rotation zunächst graduell eingeführt. Diese wurde anschließend abrupt entfernt, um Nachwirkungseffekte zu erfassen.

Alterseffekte und tägliche Arbeitszeit am PC

In Alter und täglicher Arbeitszeit am PC zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, wodurch wir eine Verzerrung durch Alterseffekte oder durch eine PC-Arbeit ausschließen können. Allerdings muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass es sich bei den Angaben, die die tägliche PC-Arbeit betreffen, um subjektive Schätzwerte handelt.

Reaktionszeit in Abhängigkeit vom Alter Bei der Korrelationsanalyse von RT_{gesamt} mit dem Alter fiel ein signifikanter positiver Alterseffekt auf. Dies ist auch aus anderen Studien zum motorischen Sequenzlernen bekannt, so in einem bimanuellen SRTT [40], oder in einem alternierenden RTT [42]. Insbesondere bei Sequenzen mit erhöhter Komplexität [42] oder in Tasks mit explizitem Sequenzlernen zeigen ältere Versuchsteilnehmer*innen reduziertes Lernen im Vergleich zu jüngeren Versuchsteilnehmer*innen [40, 55]. Aufgrund der altersangepassten Gruppen gehen wir davon aus, dass dieser Alterseffekt auf die Aussagekraft unserer Ergebnisse keinen Einfluss hat.

4.2. Motorisches Lernen in Dystonie-Patient*innen

Die vorliegende Studie sollte eine Gruppe von Patient*innen mit CD im Vergleich mit einer Gruppe von gesunden Kontrollproband*innen in zwei unterschiedlichen Paradigmen testen, die auf unterschiedlichen Mechanismen des motorischen Lernens basieren

und Anforderungen an das Kleinhirn in unterschiedlicher Ausprägung stellen. Im Ergebnis ist ein defizitäres Sequenzlernen gegenüber gesunden Kontrollproband*innen gefunden worden, während das Adaptationslernen bei CD-Patient*innen sich nicht von dem gesunder Kontrollproband*innen unterschied. Vorangegangene Studien zu MA und MSL mit ähnlichem experimentellem Design mit CD-Patient*innen, aber auch mit Patient*innen mit anderen Dystonieformen zeigten bisher widersprüchliche Ergebnisse.

4.2.1. MSL in Dystonie-Patient*innen

MSL in CD-Patient*innen

In Dystonieklient*innen zeigte sich auch in vorangegangenen Studien Unterschiede in der MSL-Performance im Vergleich zu gesunden Kontrollproband*innen. Die Ergebnisse sind jedoch inkonsistent wobei das Experimentaldesign der einzelnen Studien untereinander stark voneinander abweicht. Dies erschwert die Vergleichbarkeit der einzelnen Experimente untereinander. In einer Studie mit Patient*innen mit CD zeigte sich ein Gruppenunterschied in der Maximalgeschwindigkeit, nicht jedoch in der Reaktionszeitdifferenz und anderen weiteren zeitlichen Parametern in einer Kombination aus MSL und MA. Beide Gruppen zeigten nach einer mehrfachen Wiederholung einer sechs items umfassenden Sequenz signifikantes Sequenzlernen [53].

MSL in anderen Dystonieformen

Unterschiede im Sequenzlernen in einer 8 items umfassenden Sequenz finden sich in Patient*innen mit DYT-*TOR1A*-Dystonie [9] und in nicht manifestierenden Anlageträger*innen der Variante c.907_909delGAG im *TOR1A*-Gen [31]. In funktionellen Bildgebungsstudien zeigte sich eine Hyperexzitabilität im sensomotorischen Netzwerk während der Durchführung des MSL-Tasks bei Patient*innen mit DYT-*TOR1A*-Dystonie [9]. Dies zeigte sich auch durch eine erhöhte Aktivität im linkslateralen cerebellären Cortex und in den rechtsseitigen prämotorischen und inferioren parietalen Arealen während des motorischen Sequenzlernens bei symptomatischen DYT-*TOR1A*-Patient*innen [8]. In Patient*innen mit DYT-*THAP1*-Dystonie zeigten sich hingegen keine Unterschiede im MSL [8].

4.2.2. MA in Dystonie-Patient*innen

MA in CD-Patient*innen

Intaktes MA bei Patient*innen mit CD zeigte sich auch in vorangegangenen Studien mit Patient*innen mit CD. Limitationen bei der Interpretation und Vergleich der Ergebnisse sind jedoch dadurch gegeben, dass sich ähnlich wie beim MSL das Experimentaldesign der Studien sich jedoch erheblich von dem Experimentaldesign in der vorliegenden Studie unterschied. Hier zeigte sich weder in Experimenten mit abrupter Perturbation des visuellen Feedbacks noch in Tasks mit Perturbation durch ein Kraftfeld Defizite im motorischen Adaptationslernen bei Patient*innen mit CD [53, 92]. Ebenso wie in der vorliegenden Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Performance im MA und dem Vorliegen oder der Ausprägung eines Kopftremors [92]. Motorische Adaptation wird ferner auch im „Split Belt Treadmill Walking“-Versuch mit einem Laufband mit zwei verschiedenen Bändern, die sich individuell steuern lassen, untersucht. Hier zeigten sich in Patient*innen mit CD keine Unterschiede [41]

MA in anderen Dystonieformen

In anderen Dystonieformen sind die Ergebnisse uneindeutiger. In einer Studie zum MA mit Patient*innen mit DYT-*TOR1A*-Dystonie zeigte sich im Vergleich zu gesunden Kontrollproband:innen ein Gruppenunterschied, der die motorische Variabilität der Trial-zu-Trial-Performance betraf, während sich die Gruppen in weiteren Parametern wie zeitlichen Parametern, Winkelabweichung und applizierter Kraft nicht unterschieden [93]. Eine Studie bei Patient*innen mit Schreibkrampfdystonie, bei der ein Paradigma mit elektrophysiologischer Stimulation kombiniert wurde, zeigte, dass Patient*innen mit dieser Dystonieform zwar keine Unterschiede in der visuomotorischen Adaptation zeigten, jedoch längere Bewegungsdauern aufwiesen und auf die Stimulation unterschiedlich reagierten [43]. Die Autor*innen schlossen auf eine mögliche fehlerhafte cerebelläre Filterung oder Verarbeitung von sensorischen Afferenzen bei Patient*innen mit Schreibkrampfdystonie [43].

4.2.3. Interpretation vor dem Hintergrund des motorischen Lernens

Wie sind die in der vorliegenden Studie erbrachten Ergebnisse vor dem Hintergrund der Grundlagen des motorischen Lernens, vorangegangenen Studien und den bisherigen Erkenntnissen zur Ätiologie der Cervicalen Dystonie zu interpretieren? Unter Berücksichtigung eingangs formulierter Hypothese müssten Patient*innen mit CD Defizite in cerebellär-dependente Lernparadigmen aufweisen, wenn das Cerebellum eine Rolle in der Krankheitsentstehung einnähme. In der stärker cerebellär-dependente MA sind in unserer Studie jedoch keine Gruppenunterschiede erkennbar. Bei der Interpretation einschränkend zu betrachten ist die Einteilung des MSL in ein strikt basalganglionäres und des MA in ein strikt cerebelläres Paradigma, die nicht gänzlich den beschriebenen bildgebenden und elektrophysiologischen Untersuchungen entspricht. MSL und MA teilen sich vielmehr ein gemeinsames motorisches Netzwerk als Grundlage des motorischen Lernens. Welche neurologischen Strukturen dabei beteiligt sind, ist nicht nur abhängig vom Paradigma sondern auch im Detail vom Versuchsaufbau selbst (explizit versus implizit im MSL und MA, graduelle versus abrupte Perturbation im MA, Dauer des Versuchs, Zeitpunkt der Messung, Wiederholung et cetera). Das gestaltet einen Vergleich der einzelnen Versuche untereinander sowie deren Interpretation schwierig. Auf der anderen Seite ist eine Tendenz einer stärker basalganglionären Beteiligung im MSL und einer stärker cerebellären Dependenz des MA hingegen nicht von der Hand zu weisen. Grundlage hierfür legen insbesondere sowohl behaviorale als bildgebende Studien.

4.2.4. Defizite der frühen Lernphase im MSL

Aufgrund des Experimentaldesigns der im im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuche kann unter Berücksichtigung des Modells von Doyon und Benali [20] allenfalls auf die initiale Phase des motorischen Lernens geschlossen, da die Teilnehmer*innen den Versuch über maximal eine Stunde durchführen, ohne dass eine mögliche Konsolidierung des Gelernten erfasst werden würde. Somit bildet der Verlauf des MSL und MA maximal den Zeitraum der initialen Lernphase ab. Unsere Ergebnisse können vor

diesem Hintergrund als Defizite der CD-Patient*innen in der frühen Phase des motorischen Lernens interpretiert werden. Da hierbei insbesondere die anterioren striatalen Anteile beteiligt sind, könnte dies ein Hinweis auf eine Relevanz dieser Strukturen in der Pathophysiologie der CD sein. Auch eine defizitäre assoziative Verarbeitung der Stimuli ist denkbar, wobei hier nicht nur eine Einschränkung der basalganglionären Funktion der Mustererkennung, sondern ebenfalls eine Einschränkung in der Verarbeitung sensorischer Stimuli denkbar wäre. Interessanterweise zeigte sich in einer Studie mit Patient*innen mit Schreibkrampf-Dystonie einen Gruppenunterschied im BOLD-Signal des anterioren Striatums und des Globus pallidus bei erhaltener Performance im MSL [114]. Nichtsdestotrotz ist auch in unserem Versuch ein sich verspätet zeigender Lerneffekt in den folgenden Sequenzblöcken zu beobachten. Der Mechanismus des motorischen Sequenzlernen ist bei Patient*innen mit CD in diesem Sinne nicht fehlend, er zeigt sich jedoch im Vergleich zu gesunden Kontrollproband*innen zu einem späteren Zeitpunkt. Auch dies gibt einen Hinweis auf eine mögliche Störung der assoziativen Verarbeitung der Stimuli. Diese muss den CD-Patient*innen im Vergleich zu gesunden Proband*innen häufiger präsentiert werden, bevor diese die Reihenfolge erkennen. Möglich ist es, dass kompensatorisch wirkende loops wirksam sind, die die defizitäre Verarbeitung während der initialen Lernphase ausgleichen, jedoch nicht zu einem schnell sichtbaren Lerneffekt führen, sondern zu einem verzögerten Sequenzlernen. Zur weiteren Analyse des motorischen Lernens in Patient*innen mit CD wäre es daher von Interesse mit entsprechenden Versuchen auch die späteren Lernphasen abzubilden, um den von Doyon et al. und weiteren Autor*innen beschriebenen Shift hin zu eher corticostriatalen Korrelaten in der während der Konsolidierungs- und Automatisierungsphase zu erfassen.

4.2.5. Intakte cerebelläre Funktion bei CD-Patient*innen

Auf erhaltene cerebelläre Funktionen in Patient*innen mit CD kann auch aus den Ergebnissen unseres Versuchs zur MA ohne signifikanten Gruppenunterschied geschlossen werden. CD-Patient*innen sind demnach zur Verarbeitung sensorischer Informationen über eine Veränderung der Versuchs- bzw. Umweltbedingungen, zur „Online“-Korrektur einer Bewegung bei einem „mismatch“ aus vorhergesagten sowie erhaltenen Stimuli aus

dem Raum sowie der Bereitstellung eines „internal feedforward models“, fähig. Zunächst könnte dieses Ergebnis im Zuge der Interpretation des MSL die These unterstützen, dass hier primär die basalganglionäre Funktion eingeschränkt, während der cerebelläre Anteil in der Erkennung und Verarbeitung eines sensorischen Stimulus im MA uneingeschränkt ist. Dennoch sind unsere Ergebnisse konsistent zu Ergebnissen anderer Studien zum MA mit CD-Patient*innen.

4.2.6. MSL und MA als Methode der Endophänotypisierung

In dieser Studie haben wir zudem untersucht, ob die von uns präsentierten motorischen Lernparadigmen als Methoden der Endophänotypisierung für CD-Patient*innen aber auch generell für Dystoniepatient*innen in Studien oder klinischer Praxis geeignet sind. Aufgrund fehlender Gruppenunterschiede im MA erscheint dieser Ansatz zur Beurteilung cerebellärer Funktionen bei CD-Patientinnen nicht optimal. Auch in Anbetracht anderer Studien, in denen keine Einschränkungen in cerebellär-abhängigen Paradigmen bei CD-Patientinnen gefunden wurden, scheint die Überprüfung cerebellärer Funktionen für die Endophänotypisierung weniger geeignet zu sein. Aufgrund des vorhandenen Gruppenunterschiedes bietet sich das MSL-Paradigma jedoch hingegen eher zur Endophänotypisierung an, obwohl hauptsächlich Defizite basalganglionärer, nicht cerebellärer Funktionen gemessen werden. Allerdings sind die subtilen Unterschiede im MSL fraglich in Bezug auf die Praktikabilität, insbesondere da in unserer Studie ein Gruppenunterschied erst ab einer Sequenzlänge von 12 items ersichtlich wurde, während in anderen Studien mit weniger items keine Unterschiede festgestellt wurden. Zur Etablierung des Paradigmas für die Endophänotypisierung wäre eine genaue Bestimmung der Sequenzlänge, ab der Gruppenunterschiede im SRTT auftreten, erforderlich. Eine Durchführung des Experiments mit funktioneller Bildgebung bei CD-Patientinnen sowie mit Angehörigen von CD-Patientinnen und Patient*innen anderer Dystonieformen wäre interessant. Um die Diskriminierungsfähigkeit zu prüfen, wäre es notwendig, diese Kohorten in den von uns beschriebenen Paradigmen mit einheitlicher Methodik zu vergleichen, um einen umfassenden Überblick zu schaffen.

4.2.7. CD als Netzwerkerkrankung

Durch die hier präsentierten Ergebnisse wird die Hypothese der CD als eine Erkrankung mit eingeschränkten cerebellären Funktionen nicht unterstützt. Vielmehr zeigen sich in unserer Studie Einschränkungen im motorischen Lernen, die eher basalgangliären Strukturen zugerechnet werden können. Da unsere Experimente nur Teilaspekte der komplexen Funktionen des Cerebellums testen, kann eine Beteiligung auch nicht ausgeschlossen werden. Angesichts der Ergebnisse anderer Studien, in denen bei CD-Patient*innen eine cerebelläre Mitbeteiligung auszumachen ist, bietet sich als Synthese das eingangs zitierte Modell einer Netzwerkerkrankung an. Bei diesen spielt in der Pathogenese der CD das motorische Netzwerk eine Rolle, an dem Basalganglien, Cortex und Cerebellum beteiligt sind. Es bleibt jedoch unklar, ob in anderen Studien beobachtete Veränderungen cerebellärer Funktionen in anderen Studien eine ursächliche oder kompensatorische Rolle spielen.

4.3. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden Patient*innen mit Cervicaler Dystonie (CD) im Vergleich mit einer Gruppe altersentsprechender gesunder Kontrollproband*innen in zwei Paradigmen zum motorischen Lernen überprüft. Beide Paradigmen basieren auf einem gemeinsamen Netzwerk des motorischen Lernens. Das Motorische Sequenzlernen (MSL) ist jedoch ein stärker basalganglionär dependentes Paradigma, während die (Visuo-)Motorische Adaptation (MA) stärker auf cerebelläre Funktionen angewiesen ist. Im MA zeigte sich kein Gruppenunterschied. Im MSL zeigte sich hingegen ein Gruppenunterschied im Parameter für das motorische Lernen in der Frühphase des Versuchs, was die These stützt, dass die Basalganglien eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Dystonien einnehmen, während die dem MA zugrunde liegenden cerebellären Funktionen in Patient*innen mit Cervicaler Dystonie intakt sein müssen. Vor dem Hintergrund vorangegangener Studien bietet sich das Modell einer Netzwerkerkrankung an, in dem nicht nur die Knoten des einzelnen Netzwerkes sondern auch die gestörte Kommunikation untereinander zur Entwicklung einer dystonen Bewegung führen. Unterstützt wird diese Vorstellung auch durch die Erkenntnisse einer direkten Kommunikation zwischen Basalganglien und Cerebellum. Möglicherweise spielt diese cerebellär-thalamo-striatale Kommunikation und die dadurch mögliche cerebelläre Modulation des Striatums eine grundlegende Rolle in der Entstehung von Dystonien und erklärt ebenfalls die Ergebnisse aus vorangegangenen Studien, die eine cerebelläre Beteiligung in der Ätiologie vermuteten. Zur Endophänotypisierung auf Basis cerebellärer Funktionen bietet sich das MA-Paradigma in der aktuellen Form nicht an. Das MSL-Paradigma ist zwar eher geeignet, aber ist offenbar stark abhängig vom Experimentaldesign und daher in der aktuellen Form ebenfalls noch ungeeignet, um konsistent Gruppenunterschiede zu differenzieren. Weitere Forschung zu dieser Thematik und zum Modell der Netzwerkerkrankung könnte vielversprechend sein.

Danksagung

Von Herzen möchte ich mich bedanken bei meinem Betreuer, Dr. med. Sebastian Löns, für seine fachliche Expertise, seine Geduld und die stetige Ermutigung, die er mir entgegengebracht hat sowie bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Tobias Bäumer, für die spannende Themenauswahl, die Möglichkeit der Doktorarbeit am Institut für systemische Motorikforschung, die fachliche Expertise und die spannenden Ansätze bei der Interpretation der Daten und bei Herrn Dr. Julius Verrel für die Unterstützung und die ansteckende Herangehensweise bei der statistischen Auswertung. Weiterhin bedanke ich mich von Herzen bei allen Mitarbeitenden des Instituts für systemische Motorikforschung für die Bereitstellung der notwendigen Ressourcen und die freundliche Atmosphäre und bei allen teilnehmenden Personen für ihre Teilnahme und für die persönlichen Einblicke in diese spannende Erkrankung. Auch möchte ich mich bedanken bei meinen Eltern für ihre bereitwillige Teilnahme an der Pilotstudie, das Korrekturlesen und das nicht enden wollende Interesse am Thema, bei meinen Geschwistern und Freund*innen für ihre bedingungslose Unterstützung in den schwierigen Phasen. Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinem Sohn für die stetige Ablenkung, die Bereicherung und die Liebe die er mir entgegenbringt, obwohl ich während dieser Zeit oft genug müde und ideenlos war.

Literatur

1. Albanese A. How Many Dystonias? Clinical Evidence. *Frontiers in Neurology* 2017;8:o.S.
2. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, Hallett M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW und Teller JK. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update: Dystonia: Phenomenology and classification. *Movement Disorders* 2013;28:863–873.
3. Alighieri D. La Divina Commedia, L'inferno, Canto XX, Übersetzung und Original entnommen aus. URL: <https://www.divina-commedia.de> (besucht am 30.04.2024).
4. Batla A, Sánchez M, Erro R, Ganos C, Stamelou M, Balint B, Brugger F, Antelmi E und Bhatia K. The role of cerebellum in patients with late onset cervical/segmental dystonia?—Evidence from the clinic. *Parkinsonism & Related Disorders* 2015;21:1317–1322.
5. Bhanpuri NH, Okamura AM und Bastian AJ. Predicting and correcting ataxia using a model of cerebellar function. *Brain* 2014;137:1931–1944.
6. Brüggemann N. Contemporary functional neuroanatomy and pathophysiology of dystonia. *Journal of Neural Transmission* 2021;128:499–508.
7. Caligiore D, Pezzulo G, Baldassarre G, Bostan AC, Strick PL, Doya K, Helmich RC, Dirx M, Houk J, Jörntell H, Lago-Rodriguez A, Galea JM, Miall RC, Popa T, Kishore A, Verschure PFMJ, Zucca R und Herreros I. Consensus Paper: Towards a Systems-Level View of Cerebellar Function: the Interplay Between Cerebellum, Basal Ganglia, and Cortex. *The Cerebellum* 2017;16:203–229.
8. Carbon M, Argyelan M, Ghilardi MF, Mattis P, Dhawan V, Bressman S und Eidelberg D. Impaired sequence learning in dystonia mutation carriers: a genotypic effect. *Brain* 2011;134:1416–1427.
9. Carbon M, Argyelan M, Habeck C, Ghilardi MF, Fitzpatrick T, Dhawan V, Pourfar M, Bressman SB und Eidelberg D. Increased sensorimotor network activity in DYT1 dystonia: a functional imaging study. *Brain* 2010;133:690–700.
10. Carbon M, Raymond D, Ozelius L, Saunders-Pullman R, Frucht S, Dhawan V, Bressman S und Eidelberg D. Metabolic changes in DYT11 myoclonus-dystonia. *Neurology* 2013;80:385–391.

11. Comella CL, Stebbins GT, Goetz CG, Chmura TA, Bressman SB und Lang AE. Teaching tape for the motor section of the toronto western spasmodic torticollis scale. *Movement Disorders* 1997;12:570–575.
12. Conte A, Belvisi D, De Bartolo MI, Manzo N, Cortese FN, Tartaglia M, Ferrazzano G, Fabbrini G und Berardelli A. Abnormal sensory gating in patients with different types of focal dystonias: Sensory Gating in Focal Dystonias. *Movement Disorders* 2018;33:1910–1917.
13. Corp DT, Joutsa J, Darby RR, Delnooz CCS, Warrenburg BPC van de, Cooke D, Prudente CN, Ren J, Reich MM, Batla A, Bhatia KP, Jinnah HA, Liu H und Fox MD. Network localization of cervical dystonia based on causal brain lesions. *Brain* 2019;142:1660–1674.
14. Defazio G, Albanese A, Pellicciari R, Scaglione CL, Esposito M, Morgante F, Abbruzzese G, Bentivoglio AR, Bono F, Coletti Moja M, Fabbrini G, Girlanda P, Lopiano L, Pacchetti C, Romano M, Fadda L und Berardelli A. Expert recommendations for diagnosing cervical, oromandibular, and limb dystonia. *Neurological Sciences* 2019;40:89–95.
15. Destarac M. Torticollis spasmodique et spasmes fonctionelles. *Revue Neurologique* 1901;9:591–597.
16. Diedrichsen J. Neural Correlates of Reach Errors. *Journal of Neuroscience* 2005;25:9919–9931.
17. Doya K. Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Current Opinion in Neurobiology* 2000;10:732–739.
18. Doyon J. Motor sequence learning and movement disorders. *Current Opinion in Neurology* 2008;21:478–483.
19. Doyon J, Bellec P, Amsel R, Penhune V, Monchi O, Carrier J, Lehéricy S und Benali H. Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioural Brain Research* 2009;199:61–75.
20. Doyon J und Benali H. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Current Opinion in Neurobiology* 2005;15:161–167.
21. Doyon J, Owen AM, Petrides M, Sziklas V und Evans AC. Functional Anatomy of Visuomotor Skill Learning in Human Subjects Examined with Positron Emission Tomography. *European Journal of Neuroscience* 1996;8:637–648.
22. Elble R, Bain P, João Forjaz M, Haubenberger D, Testa C, Goetz CG, Leentjens AFG, Martinez-Martin P, Pavy-Le Traon A, Post B, Sampaio C, Stebbins GT, Weintraub D und Schrag A. Task force report: Scales for screening and evaluating tremor: Critique and recommendations: Tremor Scales. *Movement Disorders* 2013;28:1793–1800.
23. Exner C, Koschack J und Irle E. The Differential Role of Premotor Frontal Cortex and Basal Ganglia in Motor Sequence Learning: Evidence From Focal Basal Ganglia Lesions. *Learning & Memory* 2002;9:376–386.

24. Fiorio M, Gambarin M, Valente EM, Liberini P, Loi M, Cossu G, Moretto G, Bhatia KP, Defazio G, Aglioti SM, Fiaschi A und Tinazzi M. Defective temporal processing of sensory stimuli in DYT1 mutation carriers: a new endophenotype of dystonia? *Brain* 2006;130:134–142.
25. Freeman JH. Cerebellar learning mechanisms. *Brain Research* 2015;1621:260–269.
26. Fremont R, Tewari A, Angueyra C und Khodakhah K. A role for cerebellum in the hereditary dystonia DYT1. *eLife* 2017;6.
27. Friend DM und Kravitz AV. Working together: basal ganglia pathways in action selection. *Trends in Neurosciences* 2014;37:301–303.
28. Fung VSC, Jinnah HA, Bhatia K und Vidailhet M. Assessment of patients with isolated or combined dystonia: an update on dystonia syndromes. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 2013;28:889–898.
29. Galea JM, Vazquez A, Pasricha N, Xivry JJO de und Celnik P. Dissociating the roles of the cerebellum and motor cortex during adaptive learning: the motor cortex retains what the cerebellum learns. *Cerebral Cortex* 2011;21:1761–1770.
30. Garr E. Contributions of the basal ganglia to action sequence learning and performance. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2019;107:279–295.
31. Ghilardi MF, Carbon M, Silvestri G, Dhawan V, Tagliati M, Bressman S, Ghez C und Eidelberg D. Impaired sequence learning in carriers of the DYT1 dystonia mutation. *Annals of Neurology* 2003;54:102–109.
32. Girach A, Vinagre Aragon A und Zis P. Quality of life in idiopathic dystonia: a systematic review. *Journal of Neurology* 2019;266:2897–2906.
33. Gobel EW, Blomeke K, Zadikoff C, Simuni T, Weintraub S und Reber PJ. Implicit perceptual-motor skill learning in mild cognitive impairment and Parkinson’s disease. *Neuropsychology* 2013;27:314–321.
34. Gonzalez C und Burke M. Motor Sequence Learning in the Brain: The Long and Short of It. *Neuroscience* 2018;389:85–98.
35. Grillner S, Robertson B und Stephenson-Jones M. The evolutionary origin of the vertebrate basal ganglia and its role in action selection: The selection of motor programmes. *The Journal of Physiology* 2013;591:5425–5431.
36. Grütz K und Klein C. Dystonia updates: definition, nomenclature, clinical classification, and etiology. *Journal of Neural Transmission* 2021;128:395–404.
37. Hallett M. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiology of Disease* 2011;42:177–184.

38. Hardwick RM, Rottschy C, Miall RC und Eickhoff SB. A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *NeuroImage* 2013;67:283–297.
39. Hayes HA, Hunsaker N und Dibble LE. Implicit Motor Sequence Learning in Individuals with Parkinson Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Parkinson’s Disease* 2015;5:549–560.
40. Hoff M, Trapp S, Kaminski E, Sehm B, Steele CJ, Villringer A und Ragert P. Switching between hands in a serial reaction time task: a comparison between young and old adults. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2015;7:*o.S.*
41. Hoffland BS, Veugen LC, Janssen MMHP, Pasman JW, Weerdesteyn V und Warrenburg BP van de. A Gait Paradigm Reveals Different Patterns of Abnormal Cerebellar Motor Learning in Primary Focal Dystonias. *The Cerebellum* 2014;13:760–766.
42. Howard DV, Howard JH, Japikse K, DiYanni C, Thompson A und Somberg R. Implicit Sequence Learning: Effects of Level of Structure, Adult Age, and Extended Practice. *Psychology and Aging* 2004;19:79–92.
43. Hubsch C, Roze E, Popa T, Russo M, Balachandran A, Pradeep S, Mueller F, Brochard V, Quartarone A, Degos B, Vidailhet M, Kishore A und Meunier S. Defective cerebellar control of cortical plasticity in writer’s cramp. *Brain: A Journal of Neurology Pt 7* 2013;136:2050–2062.
44. Hutchinson M, Nakamura T, Moeller JR, Antonini A, Belakhlef A, Dhawan V und Eidelberg D. The metabolic topography of essential blepharospasm: a focal dystonia with general implications. *Neurology* 2000;55:673–677.
45. Hutchinson M, Kimmich O, Molloy A, Whelan R, Molloy F, Lynch T, Healy DG, Walsh C, Edwards MJ, Ozelius L, Reilly RB und O’Riordan S. The endophenotype and the phenotype: Temporal discrimination and adult-onset dystonia: Temporal Discrimination and Adult Onset Dystonia. *Movement Disorders* 2013;28:1766–1774.
46. Janacek K, Shattuck KF, Tagarelli KM, Lum JA, Turkeltaub PE und Ullman MT. Sequence learning in the human brain: A functional neuroanatomical meta-analysis of serial reaction time studies. *NeuroImage* 2020;207.
47. Jinnah HA, Berardelli A, Comella C, Defazio G, DeLong MR, Factor S, Galpern WR, Hallett M, Ludlow CL, Perlmutter JS, Rosen AR und Dystonia Coalition Investigators. The focal dystonias: current views and challenges for future research. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 2013;28:926–943.
48. Jinnah HA, Neychev V und Hess EJ. The Anatomical Basis for Dystonia: The Motor Network Model. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* 2017;7:*o.S.*
49. Jost WH, Heftner H, Stenner A und Reichel G. Rating scales for cervical dystonia: a critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum toxin therapy. *Journal of Neural Transmission* 2013;120:487–496.

50. Kagerer FA, Contreras-Vidal JL und Stelmach GE. Adaptation to gradual as compared with sudden visuo-motor distortions. *Experimental Brain Research* 1997;115:557–561.
51. Kägi G, Ruge D, Brugger F, Katschnig P, Sauter R, Fiorio M, Tinazzi M, Rothwell J und Bhatia KP. Endophenotyping in idiopathic adult onset cervical dystonia. *Clinical Neurophysiology* 2017;128:1142–1147.
52. Kaji R, Bhatia K und Graybiel AM. Pathogenesis of dystonia: is it of cerebellar or basal ganglia origin? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2018;89:488–492.
53. Katschnig-Winter P, Schwingenschuh P, Davare M, Sadnicka A, Schmidt R, Rothwell JC, Bhatia KP und Edwards MJ. Motor sequence learning and motor adaptation in primary cervical dystonia. *Journal of Clinical Neuroscience* 2014;21:934–938.
54. Kilic-Berkmen G, Wright LJ, Perlmutter JS, Comella C, Hallett M, Teller J, Pirio Richardson S, Peterson DA, Cruchaga C, Lungu C und Jinnah HA. The Dystonia Coalition: A Multicenter Network for Clinical and Translational Studies. *Frontiers in Neurology* 2021;12.
55. King BR, Fogel SM, Albouy G und Doyon J. Neural correlates of the age-related changes in motor sequence learning and motor adaptation in older adults. *Frontiers in Human Neuroscience* 2013;7:o.S.
56. Koziol LF, Budding D, Andreasen N, D’Arrigo S, Bulgheroni S, Imamizu H, Ito M, Manto M, Marvel C, Parker K, Pezzulo G, Ramnani N, Riva D, Schmahmann J, Vandervert L und Yamazaki T. Consensus Paper: The Cerebellum’s Role in Movement and Cognition. *The Cerebellum* 2014;13:151–177.
57. Krakauer JW, Ghilardi MF und Ghez C. Independent learning of internal models for kinematic and dynamic control of reaching. *Nature Neuroscience* 1999;2:1026–1031.
58. Krakauer JW. Motor Learning and Consolidation: The Case of Visuomotor Rotation. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2009;629:405–421.
59. Krakauer JW, Ghez C und Ghilardi MF. Adaptation to visuomotor transformations: consolidation, interference, and forgetting. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 2005;25:473–478.
60. Kumandaş S, Per H, Gümüş H, Tucer B, Yikilmaz A, Konaş O, Coşkun A und Kurtsoy A. Torticollis secondary to posterior fossa and cervical spinal cord tumors: report of five cases and literature review. *Neurosurgical Review* 2006;29:333–338.
61. Le Ber I, Clot F, Vercueil L, Camuzat A, Viémont M, Benamar N, De Liège P, Ouvrard-Hernandez AM, Pollak P, Stevanin G, Brice A und Dürr A. Predominant dystonia with marked cerebellar atrophy: a rare phenotype in familial dystonia. *Neurology* 2006;67:1769–1773.

62. LeDoux MS und Brady KA. Secondary cervical dystonia associated with structural lesions of the central nervous system. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 2003;18:60–69.
63. LeDoux MS, Vemula SR, Xiao J, Thompson MM, Perlmutter JS, Wright LJ, Jinnah H, Rosen AR, Hedera P, Comella CL, Weissbach A, Junker J, Jankovic J, Barbano RL, Reich SG, Rodriguez RL, Berman BD, Chouinard S, Severt L und Agarwal P. Clinical and genetic features of cervical dystonia in a large multicenter cohort. *Neurology Genetics* 2016;2:*o.S.*
64. Marsden CD. The problem of adult-onset idiopathic torsion dystonia and other isolated dyskinesias in adult life (including blepharospasm, oromandibular dystonia, dystonic writer’s cramp, and torticollis, or axial dystonia). *Advances in Neurology* 1976;14:259–276.
65. Marsden CD, Obeso JA, Zarranz JJ und Lang AE. The anatomical basis of symptomatic hemidystonia. *Brain* 1985;108:463–483.
66. Mazzone P und Krakauer JW. An implicit plan overrides an explicit strategy during visuomotor adaptation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 2006;26:3642–3645.
67. McCambridge AB und Bradnam LV. Cortical neurophysiology of primary isolated dystonia and non-dystonic adults: A meta-analysis. *European Journal of Neuroscience* 2021;53:1300–1323.
68. Mink JW. Basal ganglia mechanisms in action selection, plasticity, and dystonia. *European Journal of Paediatric Neurology* 2018;22:225–229.
69. Miyachi S, Lu X, Imanishi M, Sawada K, Nambu A und Takada M. Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. *Neuroscience Research* 2006;56:300–308.
70. Molloy FM. Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia. *Brain* 2003;126:2175–2182.
71. Morton SM und Bastian AJ. Cerebellar contributions to locomotor adaptations during split-belt treadmill walking. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 2006;26:9107–9116.
72. Neychev VK, Fan X, Mitev VI, Hess EJ und Jinnah HA. The basal ganglia and cerebellum interact in the expression of dystonic movement. *Brain* 2008;131:2499–2509.
73. Neychev VK, Gross RE, Lehericy S, Hess EJ und Jinnah H. The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiology of Disease* 2011;42:185–201.
74. Nissen MJ und Bullemer P. Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cognitive Psychology* 1987;19:1–32.

75. Norris SA, Jinnah HA, Espay AJ, Klein C, Brüggemann N, Barbano RL, Malaty IAC, Rodriguez RL, Vidailhet M, Roze E, Reich SG, Berman BD, LeDoux MS, Richardson SP, Agarwal P, Mari Z, Ondo WG, Shih LC, Fox SH, Berardelli A, Testa CM, Cheng FCF, Truong D, Nahab FB, Xie T, Hallett M, Rosen AR, Wright LJ und Perlmutter JS. Clinical and demographic characteristics related to onset site and spread of cervical dystonia: Onset Site and Spread Of Cervical Dystonia. *Movement Disorders* 2016;31:1874–1882.
76. Papantonio AM, Beghi E, Fogli D, Zarrelli M, Logroscino G, Bentivoglio A, Simone P, Tonali P und Specchio LM. Prevalence of Primary Focal or Segmental Dystonia in Adults in the District of Foggia, Southern Italy: A Service-Based Study. *Neuroepidemiology* 2009;33:117–123.
77. Patel N, Hanfelt J, Marsh L, Jankovic J und for the members of the Dystonia Coalition. Alleviating manoeuvres (sensory tricks) in cervical dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2014;85:882–884.
78. Penhune VB und Steele CJ. Parallel contributions of cerebellar, striatal and M1 mechanisms to motor sequence learning. *Behavioural Brain Research* 2012;226:579–591.
79. Pizoli CE, Jinnah HA, Billingsley ML und Hess EJ. Abnormal Cerebellar Signaling Induces Dystonia in Mice. *The Journal of Neuroscience* 2002;22:7825–7833.
80. Poisson A, Krack P, Thobois S, Loiraud C, Serra G, Vial C und Broussolle E. History of the ‘geste antagoniste’ sign in cervical dystonia. *Journal of Neurology* 2012;259:1580–1584.
81. Pontillo G, Castagna A, Vola EA, Macerollo A, Peluso S, Russo C, Baglio F, Manganelli F, Brunetti A, Coccozza S und Esposito M. The cerebellum in idiopathic cervical dystonia: A specific pattern of structural abnormalities? *Parkinsonism & Related Disorders* 2020;80:152–157.
82. Prudente CN, Pardo CA, Xiao J, Hanfelt J, Hess EJ, Ledoux MS und Jinnah HA. Neuropathology of cervical dystonia. *Experimental Neurology* 2013;241:95–104.
83. Prudente C, Hess E und Jinnah H. Dystonia as a network disorder: What is the role of the cerebellum? *Neuroscience* 2014;260:23–35.
84. Quartarone A, Rizzo V, Terranova C, Morgante F, Schneider S, Ibrahim N, Girlanda P, Bhatia KP und Rothwell JC. Abnormal sensorimotor plasticity in organic but not in psychogenic dystonia. *Brain* 2009;132:2871–2877.
85. Quartarone A und Ruge D. How Many Types of Dystonia? Pathophysiological Considerations. *Frontiers in Neurology* 2018;9.
86. Quartarone A, Siebner HR und Rothwell J. Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *Trends in Neurosciences* 2006;29:192–199.

87. Rauch SL, Whalen PJ, Savage CR, Curran T, Kendrick A, Brown HD, Bush G, Breiter HC und Rosen BR. Striatal recruitment during an implicit sequence learning task as measured by functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping* 1997;5:124–132.
88. Reisman DS, Wityk R, Silver K und Bastian AJ. Locomotor adaptation on a split-belt treadmill can improve walking symmetry post-stroke. *Brain: A Journal of Neurology Pt 7* 2007;130:1861–1872.
89. Robertson EM. The Serial Reaction Time Task: Implicit Motor Skill Learning? *Journal of Neuroscience* 2007;27:10073–10075.
90. Rodrigues FB, Duarte GS, Prescott D, Ferreira J und Costa J. Deep brain stimulation for dystonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;10:*o.S.*
91. Sadnicka A und Hamada M. Plasticity and dystonia: a hypothesis shrouded in variability. *Experimental Brain Research* 2020;238:1611–1617.
92. Sadnicka A, Patani B, Saifee TA, Kassavetis P, Pareés I, Korlipara P, Bhatia KP, Rothwell JC, Galea JM und Edwards MJ. Normal Motor Adaptation in Cervical Dystonia: A Fundamental Cerebellar Computation is Intact. *The Cerebellum* 2014;13:558–567.
93. Sadnicka A, Stevenson A, Bhatia KP, Rothwell JC, Edwards MJ und Galea JM. High motor variability in DYT1 dystonia is associated with impaired visuomotor adaptation. *Scientific Reports* 2018;8:*o.S.*
94. Schendan HE, Searl MM, Melrose RJ und Stern CE. An fMRI Study of the Role of the Medial Temporal Lobe in Implicit and Explicit Sequence Learning. *Neuron* 2003;37:1013–1025.
95. Schlerf J, Ivry RB und Diedrichsen J. Encoding of Sensory Prediction Errors in the Human Cerebellum. *Journal of Neuroscience* 2012;32:4913–4922.
96. Schlerf JE, Xu J, Klemfuss NM, Griffiths TL und Ivry RB. Individuals with cerebellar degeneration show similar adaptation deficits with large and small visuomotor errors. *Journal of Neurophysiology* 2013;109:1164–1173.
97. Schrag AE, Mehta AR, Bhatia KP, Brown RJ, Frackowiak RSJ, Trimble MR, Ward NS und Rowe JB. The functional neuroimaging correlates of psychogenic versus organic dystonia. *Brain* 2013;136:770–781.
98. Scontrini A, Conte A, Defazio G, Fiorio M, Fabbrini G, Suppa A, Tinazzi M und Berardelli A. Somatosensory temporal discrimination in patients with primary focal dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2009;80:1315–1319.
99. Shakkottai VG, Batla A, Bhatia K, Dauer WT, Dresel C, Niethammer M, Eidelberg D, Raike RS, Smith Y, Jinnah HA, Hess EJ, Meunier S, Hallett M, Fremont R, Khodakhah K, LeDoux MS, Popa T, Gallea C, Lehericy S, Bostan AC und Strick PL. Current Opinions and Areas of Consensus on the Role of the Cerebellum in Dystonia. *The Cerebellum* 2017;16:577–594.

100. Simonyan K. Recent advances in understanding the role of the basal ganglia. *F1000Research* 2019;8:*o.S.*
101. Simonyan K, Cho H, Hamzehei Sichani A, Rubien-Thomas E und Hallett M. The direct basal ganglia pathway is hyperfunctional in focal dystonia. *Brain* 2017;140:3179–3190.
102. Smith MA und Shadmehr R. Intact Ability to Learn Internal Models of Arm Dynamics in Huntington’s Disease But Not Cerebellar Degeneration. *Journal of Neurophysiology* 2005;93:2809–2821.
103. Sohn Y und Hallett M. Surround inhibition in human motor system. *Experimental Brain Research* 2004;158:*o.S.*
104. Stamelou M, Edwards MJ, Hallett M und Bhatia KP. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain* 2012;135:1668–1681.
105. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N und Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: A systematic review and meta-analysis: Prevalence of Dystonia. *Movement Disorders* 2012;27:1789–1796.
106. Takiyama K, Sakurada T, Shinya M, Sato T, Ogihara H und Komatsu T. Larger, but not better, motor adaptation ability inherent in medicated Parkinson’s disease patients revealed by a smart-device-based study. *Scientific Reports* 2020;10:7113.
107. Taylor JA, Krakauer JW und Ivry RB. Explicit and Implicit Contributions to Learning in a Sensorimotor Adaptation Task. *Journal of Neuroscience* 2014;34:3023–3032.
108. Tzvi E, Stoldt A, Witt K und Krämer UM. Striatal–cerebellar networks mediate consolidation in a motor sequence learning task: An fMRI study using dynamic causal modelling. *NeuroImage* 2015;122:52–64.
109. Vaswani PA, Shmuelof L, Haith AM, Delnicki RJ, Huang VS, Mazzoni P, Shadmehr R und Krakauer JW. Persistent residual errors in motor adaptation tasks: reversion to baseline and exploratory escape. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 2015;35:6969–6977.
110. Venkatakrisnan A, Banquet JP, Burnod Y und Contreras-vidal JL. Parkinson’s disease differentially affects adaptation to gradual as compared to sudden visuomotor distortions. *Human Movement Science* 2011;30:760–769.
111. Vožeh F. Jan Evangelista Purkyně and the Cerebellum Then and Now. *Physiological Research* 2015:567–584.
112. Wolpert DM, Miall R und Kawato M. Internal models in the cerebellum. *Trends in Cognitive Sciences* 1998;2:338–347.
113. Wolpert DM und Flanagan JR. Motor learning. *Current Biology* 2010;20:467–472.

114. Zeuner KE, Knutzen A, Granert O, Götz J, Wolff S, Jansen O, Dressler D, Heftner H, Hallett M, Deuschl G, Eimeren T und Witt K. Increased volume and impaired function: the role of the basal ganglia in writer's cramp. *Brain and Behavior* 2015;5:*o.S.*
115. Zheng Z, Pan P, Wang W und Shang H. Neural network of primary focal dystonia by an anatomic likelihood estimation meta-analysis of gray matter abnormalities. *Journal of the Neurological Sciences* 2012;316:51–55.
116. Zurowski M, McDonald WM, Fox S und Marsh L. Psychiatric comorbidities in dystonia: emerging concepts. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 2013;28:914–920.

A. Anhang

Anhang Tabelle A.1.: Klassifikation der Dystonie anhand zwei Achsen, abgeändert nach Albanese et al. und Grütz und Klein [2, 36].

1. Achse Klinische Charakteristik		Zeitliches Muster		Weitere Merkmale	
Alter bei Beginn der Erkrankung		Krankheitsverlauf (über Jahre)		Variabilität (über den Tag)	
Kleinkindalter, 0-3 Jahre		fokal		isoliert	
Kindesalter, 3-12 Jahre		segmental		kombiniert	
Jugendalter, 13-20 Jahre		multifokal		komplex	
Junges Erwachsenenalter, 21-40 Jahre		generalisiert +/- Beteiligung der unteren Extremitäten			
Älteres Erwachsenenalter, >41 Jahre		Hemidystonie		persistierend paroxysmal diurnal aktionsabhängig	
2. Achse Ätiologie		statisch progressiv			
Pathologie					
Degenerativer Prozess		erworben		idiopathisch	
Strukturelle Läsion		Perinatale Hirnschädigung		sporadisch	
Keine degenerative oder strukturelle Ursache nachweisbar		infektiös		familiär gehäuft	
		toxisch			
		neoplastisch			
		vaskulär			
		Hirnschädigung anderer Genese			
		autosomal dominant			
		autosomal rezessiv			
		X-chromosomal			
		mitochondrial			

Fragebogen Patient*innen:

Patienten-ID:
Geschlecht:
Alter:
Größe + Gewicht:
Ethnischer Hintergrund + Geburtsland:
Händigkeit:
Kontaktlinsen:
Frühgeburtlichkeit:
Schwangerschaft:

Diagnose:
Jahr der Erstmanifestation (ca.):
Jahr der Erstdiagnosestellung:
Auftreten: plötzlich oder schleichend? Trauma?
Geste antagoniste:
Tageszeitliche Schwankungen / Einfluss von Alkohol:
Therapie (spezifische Therapie oral / BoNT / DBS):
Datum der letzten Botulinumtoxin-Behandlung:
cMRT (vorhanden? / Auffälligkeiten oder Normalbefund):
Genetische Testungen / Resultate:
Migräne:
Weitere Vorerkrankungen: Regelmäßige Medikation:
Sozialanamnese:
Familienanamnese für neurologisch oder psychiatrische Erkrankungen (ggf. Stammbaum):
Besondere Vorkommnisse während der Testung:

Fragebogen Probanden Celedys-Studie:

Probanden-ID:
Geschlecht:
Alter:
Größe + Gewicht:
Ethnischer Hintergrund + Geburtsland: Händigkeit:
Kontaktlinsen:
Frühgeburtlichkeit:
Schwangerschaft:
Vorerkrankungen:
Migräne:
Regelmäßige Medikation:
Sozialanamnese:
Familienanamnese für neurologisch oder psychiatrische Erkrankungen (ggf. Stammbaum):
Besondere Vorkommnisse während der Testung:

Neurologischer Status:

Vigilanz:
Sprache (deutlich / verwaschen / Lautstärke / Prosodie):
Pupillomotorik:
Okulomotorik (Blickfolge glatt oder sakkadiert / Nystagmus / VOR / Doppelbilder):

Weiterer Hirnnervenstatus:
Orientierende Kraftprüfung inkl. Vorhalteversuche:
Muskeltonus / Rigor:
Koordination (Finger-Nase- und Knie-Hacke-Versuch / Diadochokinese / Fingertapping /
alternierende Bewegungen):
Muskeleigenreflexe und Babinskizeichen:
Tremor (Ruhe / Halte / Intentions- / Aktionstremor, Frequenz und Amplitude): Myoklonie /
Chorea:
Sensibilität:
Gang + Standprüfung (inklusive Tandemgang / Einbeinstand / Romberg):

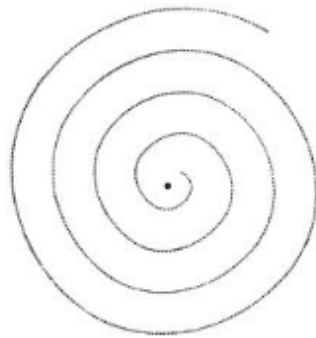
Schreiben Sie bitte mit der dominanten Hand 3x „Heute ist ein schöner Tag“:

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



Anhang Tabelle A.2.: TWSTRS Part A, überarbeitet entnommen aus [11]

Abschnitt A: Maximale Exkursion						
1 Rotation (nach links oder rechts)	2 Laterocollis (unter Anschluss der Schulterelevation)	3 Anterocollis/Retrocollis	Shift nach lateral	Shift nach sagittal		
	3a Anterocollis	3b Retrocollis				
0 keine	0 kein	0 kein	0 nicht vorhanden	0 nicht vorhanden	0	nicht vorhanden
1 kaum merklich (1-22°)	1 mild (1-15°)	1 mild nach unten gerichtetes Kinn	1 vorhanden	1 vorhanden	1	vorhanden
2 mild (23-45°)	2 moderat (16-35°)	2 moderat nach unten gerichtetes Kinn	2 (bis zur Hälfte der maximal möglichen Bewegung)	2 (bis zur Hälfte der maximal möglichen Bewegung)	2	schwer
3 moderat (46-67°)	3 Schwer (>36°)	3 schwer (Kinn erreicht die Brust)	3 schwer	3 schwer	3	schwer
4 schwer (68-90°)						

TRS Part A: Tremor Lokalisation und Schweregrad

Lokalisation	Schweregrad		
	Ruhetremor	Haltetremor	Aktion-/Intentionstremor
1 Gesichtstremor			XXXX
2 Zungentremor			XXXX
3 Tremor der Stimme	XXXX		XXXX
4 Kopftremor			XXXX
5 Tremor der rechten oberen Extremität			
6 Tremor der linken oberen Extremität			
7 Rumpftremor			XXXX
8 Tremor der rechten unteren Extremität			
9 Tremor der linken unteren Extremität			
10 Orthostatischer Tremor	XXXX		XXXX

Beurteilung des Tremors im Ruhezustand (für Kopf und Rumpf beim Liegen), in aufrechter Haltung (OE-Arme ausgestreckt, Handgelenke leicht gebeugt, Finger gespreizt; UE-Beine gebeugt an Hüften und Knien), Fuß dorsalflektiert; Zunge, wenn herausgestreckt; Kopf und Rumpf, wenn sitzend oder stehend) und in Aktion/Absicht (UE-Finger zur Nase und andere Handlungen; LE-Zeh zu Finger in einer gebeugten Haltung). 0 = Keine, 1 = Gering; kaum wahrnehmbar. Kann intermittierend sein, 2 = Mäßig; Amplitude <2 cm (Extremitäten). Kann intermittierend sein, 3 = Stark; Amplitude 2-4 cm (Extremitäten), 4 = Schwerwiegend; Amplitude >4 cm (Extremitäten).

Anleitung

Bei der folgenden Aufgabe geht es darum, auf ein Signal am Bildschirm mit einem Tastendruck zu reagieren. Sie haben vier Tasten, die Sie mit Zeige- und Mittelfinger der linken und rechten Hand betätigen sollen. Sie sehen auf dem Bildschirm drei schwarze und ein blaues Rechteck. Ihre Aufgabe ist es, die Taste zu drücken, die dem blauen Quadrat entspricht. Die Tasten sind auf der Tastatur blau markiert.

Wenn also das zweite Rechteck von rechts blau ist, sollen Sie bitte die zweite Taste von rechts mit dem Zeigefinger der rechten Hand drücken.



Die Abfolge, in der die blauen Rechtecke erscheinen ist nicht zufällig, sie folgt einer festgelegten Reihenfolge, diese ist allerdings zu lang um sie zu erlernen. **Ihre Aufgabe ist es, möglichst schnell zu sein und möglichst wenig Fehler zu machen.**

Das Experiment besteht aus drei Blöcken, zwischendrin gibt es Pausen. Zu Beginn gibt es einen Übungsdurchlauf. Das Experiment beginnt mit der Taste „Enter“.

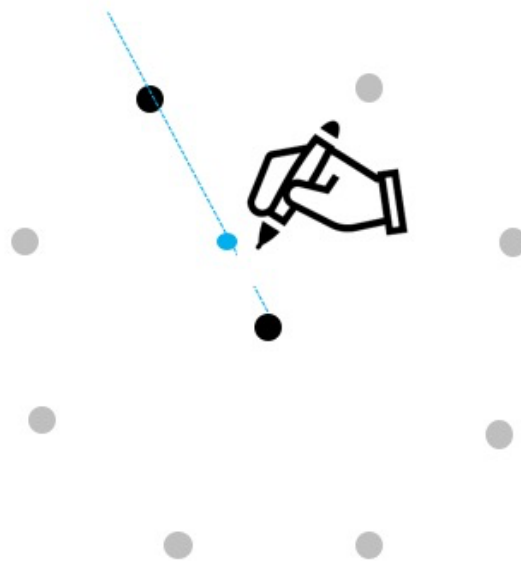
Falls Sie noch Fragen haben, wenden Sie sich bitte an die Versuchsleitung.

Viel Erfolg!

Anleitung

In dem folgenden Experiment soll Genauigkeit und Schnelligkeit einer Bewegung mit der Hand untersucht werden. Hierfür sollen Sie mit einem Stift einen Punkt auf dem Bildschirm kontrollieren.

Ihre Aufgabe ist es, mit dem Stift eine schnelle, „schießende“, gerade Bewegung vom Startpunkt durch den Zielpunkt hindurch zu machen. Bitte versuchen Sie, die Bewegung nicht zu korrigieren, wenn Sie bemerken, dass Sie das Ziel verfehlen.



Es beginnt mit einem Übungsblock, dieser kann bei Bedarf wiederholt werden.

Viel Erfolg!