

Aus dem Institut für Neurogenetik
der Universität zu Lübeck
Direktorin: Prof. Dr. med. Christine Klein

**Blinkreflex-Erholungsrate und
zeitliche Diskriminationsschwelle –
Endophänotypen der zervikalen Dystonie?**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Theresa Paulus
aus Hamburg

Lübeck 2019

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

2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. nat. Henrik Oster

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2019

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 17.12.2019

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	1
1.1	Dystonie	1
1.1.1	Zervikale Dystonie	3
1.1.2	Ätiopathogenese der Dystonie	4
1.2	Endophänotypen der Dystonie	6
1.2.1	Der Blinkreflex und die Blinkreflex-Erholungsrate	7
1.2.2	Zeitliche Diskriminationsschwelle (TDT - <i>Temporal Discrimination Threshold</i>)	10
1.3	Ziel der Studie	12
2	Material und Methoden	13
2.1	ProbandInnen	13
2.1.1	Ethik	13
2.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	13
2.1.3	Rekrutierung der ProbandInnen	13
2.1.4	Klassifikation der idiopathischen zervikalen Dystonie	14
2.2	Methodik der Untersuchung	15
2.2.1	Blinkreflex-Erholungsrate	16
2.2.1.1	Versuchsaufbau	16
2.2.1.2	Messung mit elektrischer Stimulation	17
2.2.1.3	Messung mit Luft-Stimulation	18
2.2.1.4	Datenanalyse	18
2.2.2	Zeitliche Diskriminationsschwelle (TDT)	21
2.2.2.1	Versuchsaufbau	21
2.2.2.2	Visuell-visuelle Messung	23
2.2.2.3	Taktil-taktile Messung	23
2.2.2.4	Visuell-taktile Messung	24
2.2.2.5	Datenanalyse	25
2.3	Statistische Auswertung	25
3	Ergebnisse	27
3.1	Beschreibung des Probandenkollektivs	27
3.2	Blinkreflex-Erholungsrate	27
3.2.1	Sensible Reizschwellen und Stimulationsintensitäten	27
3.2.2	Inhibition der konditionierten Blinkreflex-Antwort	28
3.2.3	Gruppenvergleich der AUC-Ratios	29

3.3	Zeitliche Diskriminationsschwelle (TDT).....	33
3.3.1	Sensible Reizschwellen und Stimulationsintensitäten der taktil-taktilen TDT-Messung	33
3.3.2	Ergebnisse für die einzelnen Stimulationsarten.....	34
3.4	Zusammenhang zwischen Blinkreflex-Inhibition und zeitlicher Diskriminationsschwelle (TDT) sowie Einfluss von Alter und Geschlecht.....	36
4	Diskussion	39
4.1	Blinkreflex-Erholungsrate	39
4.2	Zeitliche Diskriminationsschwelle (TDT).....	41
4.3	Alters- und Geschlechtsabhängigkeit.....	44
4.4	Zusammenhang zwischen Blinkreflex-Inhibition und zeitlicher Diskriminationsschwelle (TDT).....	45
4.5	Dystonie als Erkrankung des sensorischen Systems	45
4.6	Ausblick.....	46
5	Zusammenfassung.....	48
	Literaturverzeichnis	49
	Abbildungsverzeichnis.....	58
	Tabellenverzeichnis.....	59
	Grafikverzeichnis	61
	Danksagung.....	I
	Lebenslauf	II
	Eidesstattliche Versicherung.....	IV

Abkürzungsverzeichnis

AB	atypischer Blepharospasmus
AD	autosomal-dominant
ANOVA	Analysis of variance
AOPTD	Adult-Onset Primary Torsion Dystonia
AR	autosomal-rezessiv
AUC	Area under curve
BEB	benigner essentieller Blepharospasmus
BFMDRS	Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale
BRRC	Blinkreflex Recovery Curve
BTX	Botulinumtoxin
CED	Cambridge Electronic Design Limited
CT	Computertomographie
DBS	Deep Brain Stimulation (Tiefenhirnstimulation)
EMG	Elektromyographie
FDG	¹⁸ F- Fluorodesoxyglucose
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	gamma-Aminobutyric acid
Hz	Hertz
ISI	Interstimulus-Intervall
KA	konditionierte Antwort
kHz	Kilohertz
kPa	Kilopascal
LED	light-emitting diode
li	links
mA	Milliampere
MF	Mittelfinger
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
re	rechts
SD	Standardabweichung
SEP	somatosensorisch evoziertes Potential
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences

Abkürzungsverzeichnis

STDT	Somatosensory Temporal Discrimination Threshold
SZ	Schweiz
TDT	Temporal Discrimination Threshold
TT	taktil-taktil
UA	unkonditionierte Antwort
U.K.	United Kingdom
VMAT	vesikulärer Monoamintransporter
VT	visuell-taktil
VV	visuell-visuell
XL	X-chromosomal
ZF	Zeigefinger

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Dystonie

Die Dystonie zählt zu den extrapyramidal-motorischen Störungen und ist eine Erkrankung, bei der anhaltende oder intermittierende, unwillkürliche Kontraktionen der quergestreiften Muskulatur auftreten.^{6,31,55,111} Nach der Definition von Albanese et al. (2013) sind drehende und nach einem bestimmten Muster ablaufende Bewegungen typisch. Begleitend ist ein Tremor möglich. Die Dystonie wird häufig durch willkürlich ausgeführte Handlungen initiiert oder verschlechtert.⁶

Zurückzuführen ist der Begriff der Dystonie auf den deutschen Neurologen Hermann Oppenheim, der im Jahr 1911 ein Syndrom als *Dystonia musculorum deformans* bezeichnete, das er anderen bisher bekannten Bewegungsstörungen (z.B. *Chorea*, *Paralysis agitans*) nicht zuordnen konnte. Im Jahr 1919 führte der Neurologe Kurt Mendel den Begriff der *Torsionsdystonie* ein. Damit wollte er die drehenden, ziehenden Körperverzerrungen sowie den Wechsel zwischen Hypo- und Hypertonie als charakteristische klinische Merkmale des Leidens beschreiben.³¹

Die aktuelle Klassifikation erfolgt nach zwei Achsen: nach klinischen Charakteristika sowie nach der Ätiologie. Zur Beschreibung der klinischen Charakteristika werden u.a. das Alter bei Symptombeginn (frühe Kindheit bis zwei Jahre, Kindheit bis 12 Jahre, Jugendalter bis 20 Jahre, frühes Erwachsenenalter bis 40 Jahre, spätes Erwachsenenalter), die topische Verteilung (fokal, segmental, multifokal, generalisiert, Hemidystonie) und das zeitliche Muster der Dystonie berücksichtigt. In Bezug auf das zeitliche Muster wird die Dystonie nach statischem oder progressivem Krankheitsverlauf sowie nach ihrer Variabilität (persistent, aktionsspezifisch, tageszeitliche Fluktuationen, paroxysmal) eingeteilt. Weiterhin werden zu ihrer Klassifikation in der ersten Achse assoziierte Merkmale herangezogen: es wird eine isolierte von einer kombinierten Dystonie mit anderen Bewegungsstörungen (z.B. *Myoklonus*, *Morbus Parkinson*) unterschieden sowie die Abwesenheit bzw. die Präsenz weiterer neurologischer oder systemischer Manifestationen beschrieben. Im Hinblick auf die Ätiologie (zweite Achse) erfolgt eine Einteilung in die degenerative und nicht degenerative Dystonie sowie eine Unterscheidung von hereditären (genetische Ursache mit autosomal-dominantem, autosomal-rezessivem, X-chromosomal-rezessivem oder mitochondrialem Erbgang), erworbenen und idiopathischen Formen.^{6,55} Im Gegensatz zu der idiopathischen Form der Dystonie, bei der die dystonischen Bewegungen (mit Ausnahme eines Tremors) die einzigen Symptome darstellen und die Ursache unbekannt ist

(genetische Ursachen werden jedoch vermutet), tritt die erworbene Form der Dystonie im Rahmen anderer neurologischer Erkrankungen (z.B. *Chorea Huntington* und *Morbus Wilson*), von Medikamenteneinnahmen (z.B. Neuroleptika und Kalziumkanalblocker), vasculären Erkrankungen, zerebralen Läsionen, Infektionen oder auch als psychogene Dystonie auf.^{4,6,24,111} Eine Übersicht der bekannten isolierten und kombinierten genetischen Dystonieformen ist in Tabelle 1 dargestellt.²⁵

Albanese et al. (2013) empfehlen die frühere ätiologische Einteilung in primäre und sekundäre (symptomatische) Dystonie aufgrund von Mehrdeutigkeit nicht mehr zu nutzen.^{4,6}

Dystonieform		Gen	Frühere Nomenklatur	Neue Nomenklatur	Merkmale	Erbgang
Isoliert		TOR1A	DYT1	DYT-TOR1A	Beginn meist im Kindesalter in einer Extremität, im Verlauf generalisierend	AD
		THAP1	DYT6	DYT-THAP1	Beginn meist in der Jugend, kraniozervikal betont	AD
		ANO3	DYT24	DYT-ANO3	Beginn meist im Erwachsenenalter, fokal oder segmental	AD
		GNAL	DYT25	DYT-GNAL		
Kombiniert	Dystonie plus Parkinsonismus	GCH1	DYT5a	DYT-GCH1	Beginn meist in der Kindheit, generalisierend, Parkinsonismus im Verlauf und selten als Erstsymptom, Dopa-responsiv	AD, AR
		TAF1	DYT3	DYT-TAF1	Beginn im Erwachsenenalter, kraniozervikal, später generalisierend und Entwicklung von Parkinsonismus, Neurodegeneration	XL
		PRKRA	DYT16	DYT-PRKRA	Beginn im Kindesalter, generalisierend, milde Parkinsonzeichen	AR
		ATP1A3	DYT12	DYT-ATP1A3	Beginn im Kindes- bis frühen Erwachsenenalter, akuter Beginn, kraniozervikal betont, später häufig generalisierend, selten isolierter Schreibkrampf	AD
	Dystonie plus Myoklonus	SGCE	DYT11	DYT-SGCE	Beginn im Kindesalter, aktionsinduzierte Myoklonien, alkoholresponsiv	AD
	Dystonie plus Chorea und Myoklonien	ADCY5	-	DYT/CHOR/MYOC-ADCY5	Beginn im Kindesalter, generalisierte Chorea, periorale Dyskinesien, nächtliche Bewegungstürme, häufig De-novo-Mutation	AD

Tab. 1: Übersicht bekannter isolierter und kombinierter genetischer Dystonieformen; AD=autosomal-dominant, AR=autosomal-rezessiv, XL=X-chromosomal (modifiziert nach Brüggemann et al., 2018)²⁵

Die in der Kindheit auftretenden Formen der Dystonie sind selten, meist monogenetisch vererbt und zeigen eine Tendenz zur Generalisierung, während die Dystonie mit Beginn im Erwachsenenalter häufiger auftritt und meist fokal begrenzt sowie in ihrer Ursache bislang zumeist unklar ist.^{3,24,111} Zu den fokalen, auf einen Körperbereich begrenzten Dystonien gehören z.B. der Blepharospasmus (Spasmus des Augenlidschlusses), die

oromandibuläre Dystonie (Spasmus der Mund-, Kiefer- und Zungenmuskulatur⁶¹), die zervikale Dystonie (Spasmus im Hals-/Nackbereich), die laryngeale Dystonie (spastische Dysphonie) sowie die Handdystonie (Schreibkrampf).^{6,24,33,111} Diese nehmen mit etwa 90% den größten Anteil ein.^{9,98}

Bei den idiopathischen fokalen Dystonien mit Beginn im Erwachsenenalter [früher bezeichnet als primäre Torsionsdystonien mit Beginn im Erwachsenenalter - *adult-onset primary torsion dystonia* (AOPTD)] werden sporadische und familiäre Formen unterschieden. Bei bis zu 25% der Betroffenen gibt es in der Familie weitere an idiopathischer fokaler Dystonie erkrankte Personen, sodass man von einer familiären Form spricht.^{43,124} Aufgrund dieser Tatsache geht man davon aus, dass auch bei der fokalen Dystonie genetische Faktoren eine Rolle spielen, die Dystonien mit Beginn im Erwachsenenalter jedoch eine multifaktorielle Erkrankung mit einem komplexen genetischen Hintergrund darstellen.^{42,111}

Bei einigen PatientInnen mit Dystonie tritt ein *alleviating maneuver* (sensorischer Trick; *Geste antagonistique*) auf. Hierbei können dystone Bewegungen durch einen leichten sensiblen Stimulus unterdrückt oder modifiziert werden, gewöhnlich jedoch nur für eine kurze Zeit.^{100,67,42,46,112} Eine häufige Geste bei der zervikalen Dystonie ist das Berühren des Gesichtes, wodurch die pathologische Muskelaktivität vermindert wird.^{62,95} Die Physiologie dieses Phänomens ist nicht geklärt. Ergebnisse von funktionellen MRT- sowie PET-Studien zeigten jedoch, dass eine leichte Berührung einer bestimmten Körperregion (je nach Dystonieform) die Muskelaktivität abschwächen kann und assoziiert ist mit einer verminderten Aktivierung des kontralateralen supplementär motorischen sowie des kontralateralen primär somatosensorischen Kortex.^{1,66,95,100}

1.1.1 Zervikale Dystonie

Die zervikale Dystonie (früher bezeichnet als *Torticollis spasmodicus*) ist die häufigste Form der fokalen Dystonien, beginnt meist im Erwachsenenalter und zeigt eine weibliche Prädominanz.^{9,31,32,42,81,98} Häufig (in 70-90% der Fälle) liegt das Erkrankungsalter zwischen der vierten und sechsten Lebensdekade.⁴² Die Krankheit ist gekennzeichnet durch tonische Kontraktionen der Nacken- und Halsmuskulatur, teilweise begleitet von einem dystonen Tremor. Je nach überwiegender Zugrichtung werden *Anterokollis* (vorwärts gerichtet), *Retrokollis* (rückwärts gerichtet), *Laterokollis* (seitwärts neigend), *Tortikollis* (drehend) sowie Kombinationsformen unterschieden.^{31,33,34,41,88} Im Verlauf der Erkrankung ist eine Ausweitung auf weitere Körperteile möglich.⁸⁹

Zur Therapie der idiopathischen zervikalen Dystonie stehen verschiedene symptomatische, jedoch keine kurativen Behandlungsoptionen zur Verfügung.^{42,47} Eine häufig verwendete Behandlungsmethode und das Mittel der ersten Wahl ist die Botulinumtoxin-A-Injektion in die betroffenen Muskelgruppen.^{5,32,76,77,115} Botulinumtoxin A führt durch Hemmung der Freisetzung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt zur Schwächung der überaktiven Muskulatur, seine Wirkung tritt meist nach wenigen Tagen ein und hält etwa drei Monate an.^{30,31,42,75,78} Bei der zervikalen Dystonie führt die Botulinumtoxin-Behandlung bei 60-80% der PatientInnen zu einer Verbesserung der Kopfkontrolle und Kopfhaltung sowie regelhaft zu einer Linderung der Schmerzen, die bei etwa 75% der PatientInnen vorliegen.^{33,42,111} Neben Botulinumtoxin finden weitere Substanzklassen mit geringer Evidenz und häufig geringem Therapieerfolg wie z.B. Anticholinergika, Muskelrelaxantien, dopaminerge Substanzen, Benzodiazepine, Z-Hypnotika, VMAT2-Inhibitoren (indirekte Dopaminantagonisten), Neuroleptika und Antiepileptika^{44,104,111,118} sowie für die Komorbiditäten Depression und Angststörungen Antidepressiva und Betablocker^{14,49} Anwendung.

Bei unzureichendem medikamentösen Therapieerfolg wird insbesondere die Tiefenhirnstimulation (DBS - *Deep Brain Stimulation*), eine chirurgische Maßnahme, eingesetzt^{47,111}, durch die zentrale neuronale Kreisläufe beeinflusst und moduliert werden.¹¹⁰ Zielpunkt der Behandlung ist der *Globus pallidus internus* oder der *Nucleus subthalamicus*.^{24,29,109} Verfahren wie die Myotomie (Durchtrennung dystoner Muskelfasern) und die selektive Denervierung (Durchtrennung motorischer Nervenäste) als operative Therapiemöglichkeiten haben dagegen an Bedeutung verloren.^{4,48}

1.1.2 Ätiopathogenese der Dystonie

Neurophysiologische Studien und funktionelle Bildgebung weisen darauf hin, dass bei der Entstehung der Dystonie Veränderungen in den Basalganglien und deren Regelkreisen, vor allem in der kortiko-striato-thalamo-kortikalen Schleife, eine Rolle spielen.^{1,13,18,51,84,123} Bei PatientInnen mit erworbener Dystonie konnten Läsionen in den Basalganglien oder im Thalamus nachgewiesen werden^{13,17,83,86,103} und auch bei PatientInnen mit idiopathischen Dystonieformen zeigten unterschiedliche Untersuchungstechniken (z.B. PET und FDG) Veränderungen in den Basalganglien.^{51,58,64}

Die Abbildung 1 stellt den kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreis dar. Unerwartete visuelle, auditorische und somatosensorische Stimuli werden vom *Colliculus superior* aufgenommen und an die intralaminaren Thalamus-Kerne und auch an die *Pars compacta der Substantia nigra* weitergeben. Der Haupt-Output geht von den intralaminaren Thalamus-Kernen zu den cholinergen Interneuronen des *Striatums*. Diese antworten auf die Sti-

muli mit kurzer Latenz und signalisieren Umweltveränderungen („go“ bzw. „no-go“).^{72,119} Ausgehend vom *Striatum* wird ein direkter Weg (vom *Striatum* zum *Globus pallidus internus*) von einem indirekten Weg (vom *Striatum* über den *Globus pallidus externus* und den *Nucleus subthalamicus* zum *Globus pallidus internus*) unterschieden.^{67,72} Man geht davon aus, dass der direkte Weg die Willkürbewegungen initiiert, während der indirekte Weg hemmend wirkt.^{67,80,123}

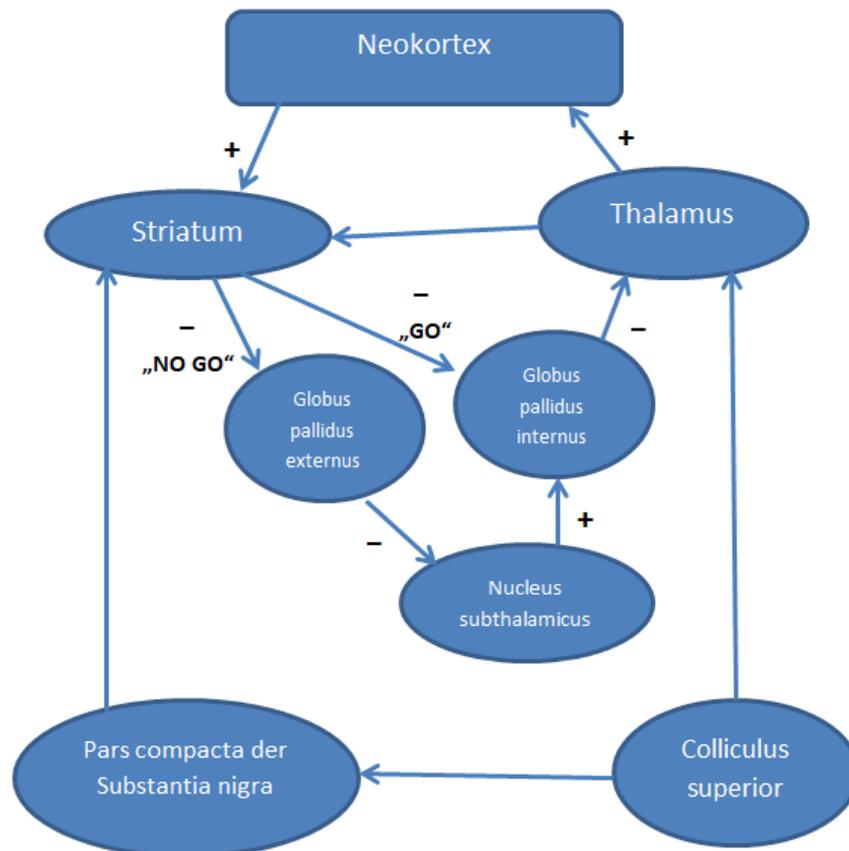


Abb. 1: Darstellung des kortiko-striato-thalamo-kortikalen Schaltkreises, ein subkortikaler Basalganglienkreis (modifiziert nach Thorn und Graybiel, 2010, Fig.1 sowie Hutchinson et al., 2013, Fig. 4)^{72,119}

Es wird vermutet, dass dieser sensomotorische Regelkreis des zentralen Nervensystems in der Pathophysiologie der Dystonie von zentraler Bedeutung ist^{45,84,111} und eine Dysfunktion neostriataler Teile der Basalganglien und ihrer Beziehung mit dem Thalamus und kortikalen Regionen besteht.^{13,120} Weiterhin ist anzunehmen, dass eine Störung in diesem Regelkreis zu einer verminderten Inhibition (Hemmung) motorischer Efferenzen des Kortex führt. Durch mangelhafte Unterdrückung unerwünschter motorischer Steuerprogramme folgen überschießende Bewegungen und die Kokontraktion antagonistischer Muskelgruppen (Antagonistenaktivierung).^{22,45,67-69,111} Eine abnorme Plastizität des zentra-

len Nervensystems im Sinne einer Störung der Repräsentation von Körperregionen im sensomotorischen Kortex und einer erschwerten fokussierten Innervation von Körperpartien ist möglich.^{24,45,67,68,102,111} PET-Untersuchungen belegen bei einigen Formen der fokalen Dystonien eine Vergrößerung und teilweise Überlappung sensomotorischer Felder im Gehirn¹⁵; Untersuchungen mittels somatosensorischer evozierter Potentiale (SEPs) sowie transkranieller Magnetstimulation zeigten eine beeinträchtigte somatosensorische Verarbeitung, die auf eine veränderte inhibitorische Interneuronen-Aktivität zurückgeführt werden kann.^{10,35,106,84,100} Auch das Phänomen des sensorischen Tricks weist auf die Beteiligung des sensorischen Systems bei der Dystonie hin (vgl. Kapitel 1.1).⁶⁶

1.2 Endophänotypen der Dystonie

In den letzten Jahren wurden verschiedene genetische Veränderungen bei DystoniepatientInnen detektiert (vgl. Tab. 1). Es ist davon auszugehen, dass es noch weitere, bis dato unbekannte Dystonie-Gene gibt.^{24,25,63,72,111} Aufgrund der geringen Penetranz idiopathischer fokaler Dystonien mit Beginn im Erwachsenenalter - weniger als 20% der Mutationsträger entwickeln Symptome einer Dystonie - ist die Identifizierung neuer, für die Dystonie verantwortlicher Mutationen schwierig.^{72,79} Daher wird das Modell von Endophänotypen verwendet, um die Detektion von Mutationsträgern zu verbessern. Als Endophänotypen werden Merkmale bezeichnet, die subklinische quantitative Krankheitskorrelate als Folge einer zugrundeliegenden potentiell krankheitsauslösenden Mutation darstellen und vor der klinischen Ausprägung der Dystonie bei Mutationsträgern zu finden sind (vgl. Abb. 2). Im Gegensatz zum Phänotyp ist der Endophänotyp voll penetrant und hängt nicht von Risiko- und Umweltfaktoren (wie z.B. Trauma, Überbelastung und Augenkrankungen) ab (vgl. Abb. 2). Der Weg vom Gen zum Phänotyp der Erkrankung führt über den Endophänotyp, sodass bei erkrankten Personen der Endophänotyp vorliegt.⁷² Die genauere Identifizierung und Charakterisierung von Endophänotypen kann die Identifizierung von Mutationsträgern bislang unbekannter krankheitsverursachender Mutationen ermöglichen und somit helfen, die genetischen Ursachen von wenig penetranten Störungen wie der Dystonie aufzuklären.^{72,79,81} Da die meisten Dystonien einem autosomal-dominanten Erbgang folgen, würde ein idealer Endophänotyp vorliegen, wenn dieser bei 100% der betroffenen Individuen, bei 50% der Verwandten ersten Grades und bei keiner gesunden unabhängigen Person feststellbar wäre.^{22,23,126}

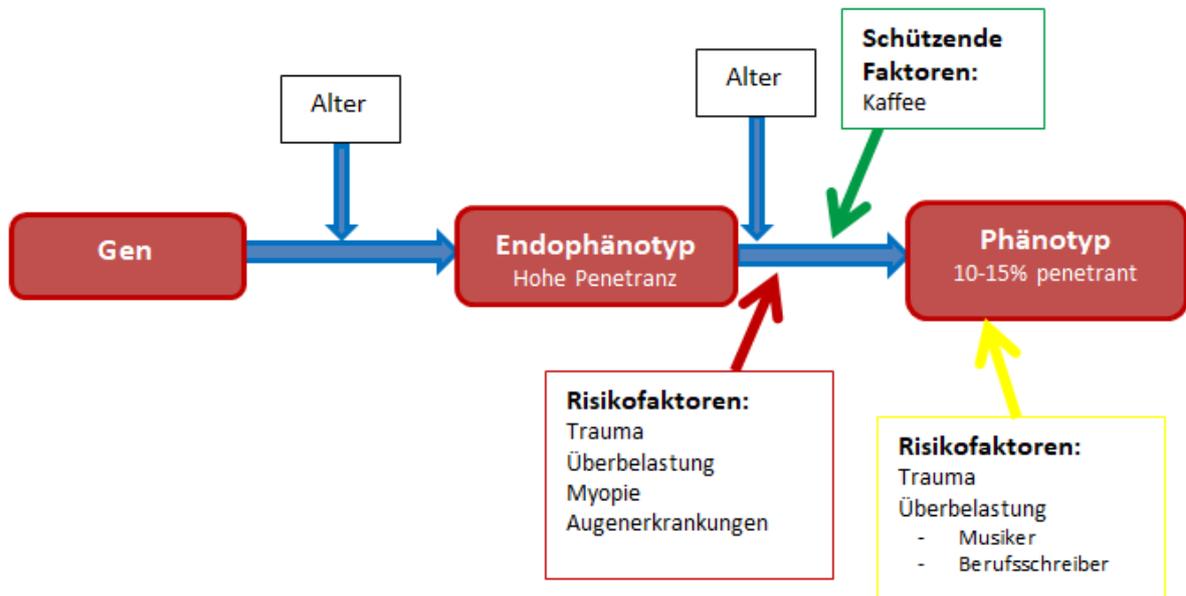


Abb. 2: Konzept eines Endophänotyps zur Anwendung bei idiopathischen fokalen Dystonien mit Beginn im Erwachsenenalter sowie Angabe von Einflussfaktoren, die die Penetranz des Phänotyps beeinflussen; der grüne Pfeil zeigt schützende Faktoren, der rote Risikofaktoren und der gelbe Faktoren, die zu dem Phänotyp führen können, ohne dass eine genetische Grundlage vorliegt (modifiziert nach Hutchinson et al., 2013, Fig.2)⁷²

Ziel dieser Studie war es, einen bereits identifizierten und einen möglichen neuen Endophänotyp bei PatientInnen mit zervikaler Dystonie (vgl. Kapitel 1.1.1) zu untersuchen. Störungen der interneuralen Prozessierung in den Basalganglien und deren Regelkreisen wurden mittels der Messung der Blinkreflex-Erholungsrate (vgl. Kapitel 1.2.1) als möglicher neuer Endophänotyp und der zeitlichen Diskriminationsschwelle (TDT - *Temporal Discrimination Threshold*) als bereits identifizierter Endophänotyp untersucht (vgl. Kapitel 1.2.2).

1.2.1 Der Blinkreflex und die Blinkreflex-Erholungsrate

Der Blinkreflex ist ein Hirnstammreflex als Schutzreaktion des Auges.^{60,70} Er kann durch mechanische sowie durch elektrische Stimulation ausgelöst werden.⁶⁰ Die Blinkreflex-Erholungsrate beschreibt das Ausmaß der Hemmung eines Blinkreflexes nach wiederholter Auslösung.¹²⁷

Ausgelöst wird der Blinkreflex durch Reizung des *Nervus nasociliaris* (mechanische Stimulation)⁹³, *Nervus supraorbitalis*, *Nervus infraorbitalis* oder *Nervus mentalis* (elektrische Stimulation).^{52,113,129} Die Reizweiterleitung erfolgt über den afferenten Schenkel des Reflexbogens mit dem *Nervus trigeminus*. Nach neuronaler Verarbeitung im *Pons* und in

der *Medulla oblongata* werden die Informationen über motorische Fasern des *Nervus facialis* (efferenter Schenkel), ausgehend von den Motoneuronen des *Nucleus nervi facialis*, zu den *Musculi orbiculares oculi* weitergegeben. Es folgt eine bilaterale Kontraktion und somit ein bilateraler Augenschluss.^{60,70}

In der Forschung und Diagnostik ist vor allem die elektrische Stimulation des *Nervus supraorbitalis* (ein Ast des *Nervus ophthalmicus* \cong 1. Trigeminusast) im *Foramen supraorbitale* von Bedeutung (supraorbitale Stimulation).^{52,60,92,113,129} Nach der Auslösung des Blinkreflexes können im Elektromyogramm (EMG) als Reflexantwort drei Komponenten unterschieden werden, eine frühe, kurze ipsilaterale Antwort (R1), eine späte, längere ipsi- und kontralaterale Antwort (R2) (vgl. Abb. 3) sowie bei starker Stimulation eine ebenfalls bilaterale R3-Antwort.^{70,87}

Die R1-Antwort, die etwa mit einer Latenz von 10ms ipsilateral zur Stimulation auftritt, wird über myelinisierte A β -Fasern vermittelt. Nach Eintritt in den *Pons* verläuft die Information zum *Nucleus principalis nervi trigemini* und schließlich weiter kaudal zum *Nucleus nervi facialis*. Der Reflexbogen der R1-Komponente ist oligosynaptisch verschaltet.^{60,70,87}

Die R2-Antwort entspricht dem Augenschluss durch den *Musculus orbicularis oculi*.⁸⁷ Sie tritt mit einer Latenz von etwa 30ms bilateral auf, wird über A β - und A δ -Fasern vermittelt und folgt einem polysynaptischen Reflexbogen.^{70,87} Im Gegensatz zur R1-Komponente, die nicht habituiert, habituiert die R2-Komponente deutlich.⁷⁰ Nach Eintritt in den *Pons* verläuft die Information der R2-Komponente vermutlich mit dem *Tractus spinalis nervi trigemini* bis zur *Medulla oblongata* (vgl. Abb. 3).^{70,87} Von dort aus steigen Verbindungen zum ipsi- und kontralateralen *Nucleus nervi facialis* wieder aufwärts.⁷⁰ Da dieser zentrale R2-Reflexbogen durch suprasegmentale hemisphärische und mesenzephalische Regionen kontrolliert wird, können kortikale oder basalganglionäre Läsionen das Auftreten der R2-Komponente beeinflussen und verändern.^{12,87}

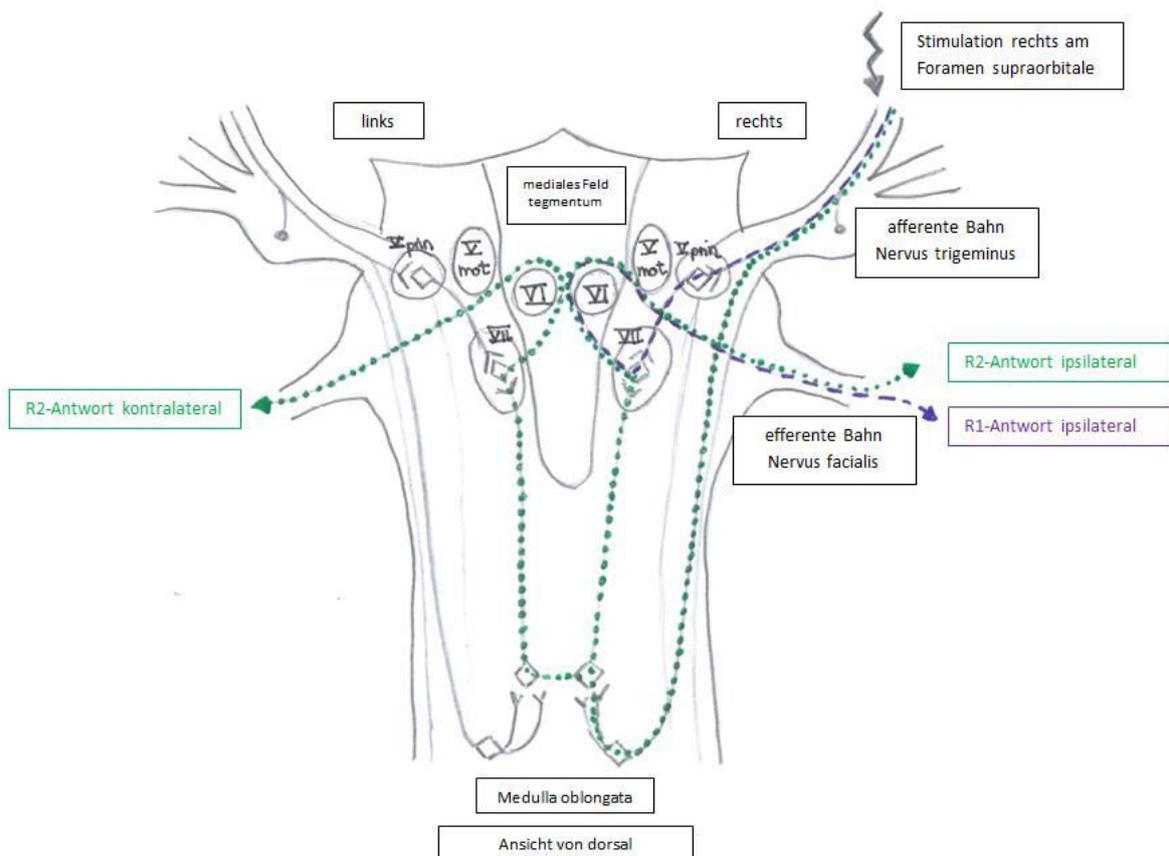


Abb. 3: Darstellung der beim Blinkreflex beteiligten und der umgebenden Strukturen sowie des Erregungsablaufes (R1- und R2-Komponente) nach Auslösung des Blinkreflexes; V prin=Nucleus principalis nervi trigemini, V mot=Nucleus motorius nervi trigemini, VI=Nucleus nervi abducentis, VII=Nucleus nervi facialis (modifiziert nach Böhme, 2017, Abb. 6 und 7)¹⁹

Der Blinkreflex ist hilfreich bei der Identifikation von Läsionen bzw. Funktionsstörungen im Bereich des Hirnstamms.^{53,70,87} Die Blinkreflex-Erholungsrate eignet sich zur Untersuchung der Hirnstammerregbarkeit und der Funktion der zentralen Hemmung auf Hirnstammregelkreise.^{97,113} Hierzu werden durch zwei gleichartige und in fest definierten Abständen applizierte Reize Blinkreflexe ausgelöst. Die erste Reizantwort stellt die unconditionierte Antwort (UA) dar, während der ausgelöste Blinkreflex auf den zweiten Reiz die konditionierte Antwort (KA) ist.^{12,101} Die Blinkreflex-Erholungsrate, die - wie bereits erwähnt - das Ausmaß der Hemmung des zweiten ausgelösten Blinkreflexes nach einem bestimmten Zeitintervall angibt¹²⁷, ist signifikant abhängig von der Dauer des Intervalls.^{12,113,122,129}

Bisherige Untersuchungen zur Bestimmung der Blinkreflex-Erholungsrate bei PatientInnen mit Dystonie evozierten den Blinkreflex durch elektrische Stimulation.^{12,94,101,113,122,129} Weissbach et al. (2017), die PatientInnen mit Myoklonus-Dystonie sowie gesunde Kontrollpersonen untersuchten, lösten den Blinkreflex auch mittels kurzer Luftstöße auf die Kornea aus und fanden bei keiner der beiden Stimulationsarten bezüg-

lich der Blinkreflex-Erholungsrate Gruppenunterschiede. Es zeigte sich jedoch eine signifikant stärkere Inhibition des Blinkreflexes in beiden Gruppen bei der elektrischen Stimulation im Vergleich zur Stimulation mit Luftstößen.¹²⁷ In der vorliegenden Arbeit werden ebenfalls beide Methoden angewendet, um eventuelle Unterschiede in der Reizverarbeitung bei PatientInnen mit zervikaler Dystonie zu evaluieren.

Studien zeigten eine reduzierte R2-Blinkreflex-Erholungsrate bzw. eine erhöhte Erregbarkeit im Bereich des Hirnstamms bei einigen Formen der Dystonie (u.a. beim Blepharospasmus, bei zervikaler Dystonie, generalisierter Dystonie und oromandibulärer Dystonie).^{12,94,101,113,122,129} In Bezug auf die R1-Blinkreflex-Erholungsrate fanden sich keine Unterschiede.^{94,113,122} Eine erhöhte Erregbarkeit der polysynaptischen R2-Antwort weist auf Veränderungen im interneuronalen Netzwerk des Hirnstammes hin und könnte einen veränderten Basalganglien-Input (Reduktion inhibitorischer Einflüsse) auf den Reflexbogen des Blinkreflexes reflektieren.^{12,57,87,94,122,129} Allerdings zeigten sich bei PatientInnen mit fokaler Armdystonie keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die R2-Blinkreflex-Erholungsrate im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.^{94,122}

Methodisch angelehnt ist die vorliegende Studie an die von Schwingenschuh et al. (2011) (vgl. Kapitel 2.2.1), in der die Blinkreflex-Erholungsrate bei PatientInnen mit benignem essentiellen Blepharospasmus (BEB) und atypischem Blepharospasmus (AB) untersucht wurde und sich bei den PatientInnen mit BEB bei den Interstimulus-Intervallen 200ms, 300ms, 500ms und 1000ms eine signifikant geringere Suppression der konditionierten R2-Komponente im Vergleich zu einer Kontrollgruppe fand. Die PatientInnen mit AB zeigten ein ähnliches Ergebnis wie die Kontrollgruppe.¹¹³

1.2.2 Zeitliche Diskriminationsschwelle (TDT - *Temporal Discrimination Threshold*)

Die zeitliche Diskriminationsschwelle (TDT - *Temporal Discrimination Threshold*) ist definiert als das kürzeste Zeitintervall, in dem zwei Stimuli als getrennt wahrgenommen werden können.^{8,23,56,81,109} Sie ist ein quantitatives Maß für die Fähigkeit, rasche Umweltveränderungen zu erfassen.¹¹ Mit LEDs und nicht schmerzhaften elektrischen Impulsen können verschiedene Modalitäten der TDT gemessen werden, die visuell-visuelle, taktil-taktile sowie visuell-taktile Modalität (vgl. Kapitel 2.2.2).^{21,23}

Studien belegen eine veränderte Prozessierung sensorischer Impulse bei PatientInnen mit verschiedenen Dystonieformen sowie deren Verwandten ersten und zweiten Grades, u.a. im Sinne erhöhter taktiler und visueller zeitlicher Diskriminationsschwellen.^{23,81} Die Vermutung, dass diese aus einer Fehlsteuerung der Basalganglien resultieren^{23,99}, wird dadurch gestützt, dass eine veränderte TDT nicht spezifisch für die idiopathischen fokalen

Dystonien mit Beginn im Erwachsenenalter ist, sondern auch bei anderen Basalganglien-Erkrankungen (z.B. *Morbus Parkinson*, Multisystematrophie) gefunden wurde.^{72,85,114}

Studienergebnisse weisen darauf hin, dass neben den Basalganglien weitere Gehirnregionen wie der primäre somatosensorische Kortex^{8,39,40,107,116}, der präsupplementäre motorische Kortex⁴⁰, der *Colliculus superior*^{11,71,91} und das Kleinhirn⁴⁰ bei der Erfassung der zeitlichen Diskrimination involviert sind. Ausgegangen wird von dem Modell, dass die Basalganglien sensorische Informationen aus dem *Colliculus superior*, den Thalamuskernen und dem Kleinhirn integrieren und relevante Ereignisse dem primären somatosensorischen Kortex weiterleiten (vgl. Kapitel 1.1.2).³⁸ Verschiedene Studien zeigten, dass eine abnorme Aktivität inhibitorischer Interneurone im primären somatosensorischen Kortex und *Colliculus superior* für eine verlängerte TDT verantwortlich ist.^{8,39,91,116} Der präsupplementäre motorische Kortex spielt dagegen wahrscheinlich bei der Fokussierung der Aufmerksamkeit eine Rolle und ist nicht direkt bei der Kodierung der zeitlichen Diskrimination beteiligt.^{38,40}

Bradley et al. (2009) untersuchten die TDT mit drei Modalitäten durch Paarung sensorischer Stimuli (visuell-visuell, taktil-taktil, visuell-taktil) bei PatientInnen mit idiopathischer fokaler Dystonie mit Beginn im Erwachsenenalter, nicht erkrankten Verwandten ersten und zweiten Grades sowie gesunden Kontrollpersonen.²³ Die Verteilung pathologisch erhöhter TDT bei PatientInnen (86%), Verwandten ersten Grades (52%) sowie Verwandten zweiten Grades (50%) passt zu der Annahme, dass die TDT ein Endophänotyp der fokalen Dystonie ist und ein autosomal-dominanter Erbgang mit reduzierter Penetranz vorliegt. Signifikante Effekte fand man bezüglich des Alters sowie in der Patienten- und Verwandtengruppe bezüglich der unterschiedlichen TDT-Stimuluspaar-Modalitäten. Die visuell-visuelle Modalität wies die geringsten TDT-Werte auf, gefolgt von der taktil-taktilen und der visuell-taktilen.²³ Bradley et al. stellten darüberhinaus fest, dass die unimodalen Modalitäten (visuell-visuell, taktil-taktil) im Vergleich zur visuell-taktilen Modalität die sensitiveren Methoden sind, um die DystonienpatientInnen von den Kontrollpersonen abzugrenzen.^{21,23}

Auch Kimmich et al. (2014) sowie Kägi et al. (2017) zeigten bei Verwandten ersten Grades von PatientInnen mit zervikaler Dystonie signifikant höhere TDT-Werte im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.^{79,81} Kimmich et al. stellten eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Penetranz des TDT-Wertes als Endophänotyp fest, die Prävalenz eines abnormen TDT-Wertes bei den nicht erkrankten weiblichen Verwandten über 48 Jahren lag bei etwa 50% (volle Penetranz), bei den männlichen Verwandten zeigte sich eine geringere Prävalenz (keine volle Penetranz). Keine Kontrollperson wies einen abnormen TDT-Wert auf (hohe Spezifität der TDT-Messung).⁸¹ Kägi et al. stellten fest,

dass sich die visuell-taktile Modalität am besten zur Unterscheidung von Kontrollpersonen und PatientInnen sowie PatientInnen und Verwandten ersten Grades und als Endophänotyp der Erkrankung eignet. Die unimodalen Modalitäten zeigten keine Signifikanz.⁷⁹ In der frühen Enkodierung von Zeitintervallen sensorischer Reize ist das *Putamen* involviert.⁸¹ Im Vergleich zu Verwandten mit einem normalen TDT-Wert zeigten sich bei Verwandten mit auffälligem TDT-Wert in der Voxel-basierten Morphometrie ein signifikant größeres Volumen des linken und rechten *Putamens*²³ und in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) eine geringere Aktivierung dieser Hirnstruktur.⁸¹ Bezüglich der *Putamen*-Aktivierung ließ sich eine signifikante negative Korrelation erkennen, je größer die Beeinträchtigung in der zeitlichen Diskrimination war, desto geringer war die *Putamen*-Aktivierung.⁸¹ Der veränderte TDT-Wert stellt somit einen Marker der *Putamen*-Dysfunktion dar. Dies unterstützt die Hypothese des Bestehens eines Endophänotyps auf der Basis einer gestörten Basalganglienschleife.^{21,81}

Studien belegen, dass die Höhe taktil-taktile und visuell-taktile TDT-Werte bei verschiedenen Dystonieformen (zervikale Dystonie, fokale Handdystonie, generalisierte Dystonie) variiert^{2,56,121} und diese nicht positiv mit der Stärke der Dystonie korreliert (mit Ausnahme der fokalen Handdystonie).^{114,120,121} Im Gegensatz zur Schwere der Dystonie ist eine abnorm hohe sensomotorische zeitliche Diskriminationsschwelle über die Zeit stabil und bleibt unverändert.³⁶

1.3 Ziel der Studie

Ziel dieser Studie war es, mittels Messung der Blinkreflex-Erholungsrate und der zeitlichen Diskriminationsschwelle Störungen der interneuralen Prozessierung in den Basalganglien und deren Schaltkreisen in einem Kollektiv von PatientInnen mit zervikaler Dystonie zu untersuchen und herauszufinden, ob diese beiden Parameter bei DystoniepatientInnen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen verändert sind und mögliche Endophänotypen der Erkrankung darstellen. Es wurde die Reproduzierbarkeit der veränderten zeitlichen Diskriminationsschwelle bei PatientInnen mit zervikaler Dystonie im Vergleich zu vorhergehenden Studien geprüft, zudem untersucht, ob sich bei diesen PatientInnen eine veränderte Inhibition der Blinkreflex-Erholungsrate ebenso wie bei PatientInnen mit Blepharospasmus nachweisen lässt und ein Unterschied hinsichtlich der Auslösung durch Luftstöße und elektrische Stimuli zu finden ist. Außerdem wurde überprüft, ob eine Korrelation zwischen den beiden gemessenen Parametern (TDT und Blinkreflex-Erholungsrate) besteht.

2 Material und Methoden

2.1 ProbandInnen

2.1.1 Ethik

Das Forschungsprojekt erhielt am 11. Oktober 2016 ein positives Votum der Ethikkommission der Universität zu Lübeck (AZ 16-241), deren Entscheidung unter anderem auf der WMA (*World Medical Association*) Deklaration von Helsinki – Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen (zuletzt revidiert 2013 in Fortaleza, Brasilien) basiert.¹²⁸

Nach einer ausführlichen Aufklärung aller ProbandInnen über Inhalt und Procedere der Studie wurde eine mündliche und schriftliche Einwilligung eingeholt.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschluss in die Studie fanden PatientInnen mit idiopathischer zervikaler Dystonie der Poliklinik der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (Campus Lübeck) im Alter von 20-80 Jahren sowie eine alters- und geschlechtskorrelierte Kontrollgruppe.

Ausgeschlossen wurden ProbandInnen mit erworbener Dystonie und bekannten monogenetischen Dystonieformen, mit Tiefenhirnstimulator, Polyneuropathie, zentraler Nervenläsion sowie höhergradiger visueller oder kognitiver Beeinträchtigungen. Weitere Ausschlusskriterien waren die Einnahme zentralwirksamer Medikamente, das Tragen von Kontaktlinsen und das Vorliegen einer Allergie gegen Elektrodenpaste oder Pflaster.

2.1.3 Rekrutierung der ProbandInnen

Die Rekrutierung von 30 PatientInnen mit zervikaler Dystonie erfolgte über die Hochschulambulanz der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig Holstein, Campus Lübeck. Die PatientInnen, die für die Teilnahme an der Studie infrage kamen, wurden vor dem regulären Behandlungstermin telefonisch kontaktiert und umfangreich über die Studie informiert. Bei einem Teilnahmeinteresse erfolgten die schriftliche Aufklärung, die Einholung der Einwilligung und gegebenenfalls anschließend die Durchführung der Messungen direkt vor dem nächsten Termin in der Botulinumtoxin-Sprechstunde. Die letzte Botulinumtoxin-Behandlung lag mindestens drei Monate zurück.

Die Rekrutierung von 30 alters- und geschlechtskorrelierten Kontrollpersonen erfolgte über den E-Mail-Verteiler der Universität zu Lübeck sowie über Kontakte im Bekannten- und Freundeskreis. Für jeden Patienten/jede Patientin wurde eine Kontrollperson gleichen Geschlechts mit einer maximalen Abweichung des Alters von fünf Jahren in die Untersuchung einbezogen. Ziel war eine maximale Abweichung des Durchschnittsalters der Kontrollpersonen in Bezug auf das Durchschnittsalter der PatientInnen von drei Jahren. Die Messung der gesunden Kontrollpersonen fand nach individueller telefonischer Terminvereinbarung statt. Bei vier Kontrollpersonen wurden die Daten der Blinkreflex-Messung mit elektrischer und Luft-Stimulation aus einer vorherigen Studie am Institut für Neurogenetik der Universität zu Lübeck verwendet.¹²⁷

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und einer kurzen Anamnese wurden alle teilnehmenden Personen vor Beginn der Versuchsdurchführung erneut über das Ziel der Studie, die Methodik der verschiedenen Untersuchungsschritte, den zeitlichen Aufwand, die potentiellen Risiken, die anonymisierte Verarbeitung der Daten, die Freiwilligkeit der Teilnahme und die Möglichkeit, die Studie zu jedem Zeitpunkt zu unter- oder abbrechen, informiert. Es wurde ein Informationsschreiben ausgehändigt und die informierte Einverständniserklärung eingeholt.

Die Vorbereitungen und Voruntersuchungen für die Studie begannen im Oktober 2015; die Datenerhebung und -auswertung wurden im Frühjahr 2018 beendet. Eine Patientin musste nach der Datenerhebung aufgrund der korrigierten Diagnose der erworbenen zervikalen Dystonie ausgeschlossen werden. Insgesamt ergab sich somit ein Kollektiv aus 29 PatientInnen mit idiopathischer zervikaler Dystonie und 29 Kontrollpersonen.

2.1.4 Klassifikation der idiopathischen zervikalen Dystonie

Die klinische Diagnose der idiopathischen zervikalen Dystonie stellten bzw. bestätigten Fachärzte für Neurologie der Spezialambulanz für Bewegungsstörungen der Universität zu Lübeck entsprechend der geltenden klinischen Kriterien.⁶

Der Schweregrad der Dystonie wurde mit der *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale* (BFMDRS) erhoben.^{16,26} Dazu werden von neun Körperbereichen (Augen, Mund, Sprech-/Schluckapparat, Hals, Rumpf, rechter und linker Arm, rechtes und linkes Bein) der Schweregrad- und der Provokationsfaktor jeweils auf einer Skala von 0-4 bewertet (vgl. Tab. 2). Nach Multiplikation von Schweregrad-, Provokations- und Gewichtungsfaktor (0.5 oder 1) für jeden Bereich erfolgt die Bildung eines Gesamtscores (Skala 0 bis 120) mittels der Addition der neun Unterscores (vgl. Tab. 3). Bei den PatientInnen dieser Studie war aus-

schließlich die Halsregion betroffen, sodass der Gesamtscore bei einem Gewichtungsfaktor von 0.5 zwischen 0 und 8 lag.^{16,82}

Neck (Hals)	Severity factor (Schweregradfaktor)		Provoking factor (Provokationsfaktor)	
	none (keiner)	0	none (keiner)	0
	slight occasional pulling (schwaches, gelegentliches Verdrehen)	1	only on particular actions (nur bei bestimmten Bewegungen)	1
	obvious but mild pulling (offensichtliches, aber mildes Verdrehen)	2	on many actions (bei vielen Bewegungen)	2
	moderate pulling (mäßiges Verdrehen)	3	on action of a distant body part or intermittently at rest (bei Bewegung eines entfernten Körperteils oder intermittierend in Ruhe)	3
	extreme pulling (starkes Verdrehen)	4	present at rest (in Ruhe vorhanden)	4

Tab. 2: Schweregradfaktor und Provokationsfaktor der BFMDRS im Halsbereich; die Werte liegen jeweils zwischen 0 und 4 (modifiziert nach Burke et al., 1985; eigene Übersetzung)²⁶

Scoring	Severity (Schweregradfaktor)	Provoking (Provokationsfaktor)	Weight (Gewichtungsfaktor)	Total
Eyes (Augen)			0.5	
Mouth (Mund)			0.5	
Speech/Swallow (Sprech-/Schluckapparat)			1.0	
Neck (Hals)			0.5	
Trunk (Rumpf)			1.0	
Right upper limb (Rechter Arm)			1.0	
Left upper limb (Linker Arm)			1.0	
Right lower limb (Rechtes Bein)			1.0	
Left lower limb (Linkes Bein)			1.0	

Tab. 3: Berechnung der Endsumme der BFMDRS durch Multiplikation des Schweregradfaktors mit dem Provokationsfaktor und dem Gewichtungsfaktor; im Halsbereich liegt der Gewichtungsfaktor bei 0.5 (modifiziert nach Burke et al., 1985; eigene Übersetzung)²⁶

2.2 Methodik der Untersuchung

Die elektrophysiologischen Testungen wurden in einem abgedunkelten Raum ohne Störgeräusche in der Poliklinik der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (Campus Lübeck) durchgeführt. Es erfolgte die Messung der Blinkreflex-Erholungsrate mit elektrischer Stimulation, die Messung der Blinkreflex-Erholungsrate mit

Luft-Stimulation und anschließend die Bestimmung der zeitlichen Diskriminationsschwelle (TDT - *Temporal Discrimination Threshold*). Die Gesamtdauer des Untersuchungstermins betrug etwa zweieinhalb Stunden. Um Ermüdungseffekte der TeilnehmerInnen zu vermeiden, wurden Pausen zwischen den einzelnen Abschnitten der Messung gewährt.¹²¹

2.2.1 Blinkreflex-Erholungsrate

2.2.1.1 Versuchsaufbau

Zur Messung der Blinkreflex-Erholungsrate wurde der Blinkreflex am rechten Auge zum einen durch elektrische Stimuli und zum anderen durch Luftstöße ausgelöst. Die Durchführung der elektrischen Stimulation erfolgte entsprechend der Methodik von Schwingschuh et al.¹¹³ Einschränkungen des Blickfeldes wurden vor der Testung ausgeschlossen.

Die Messung des elektrisch evozierten Blinkreflexes erfolgte mittels Ag/AgCl-Oberflächenelektroden. Nach Präparation der Haut zur Reduktion des Hautwiderstandes (Alkohol und Bimssteinpaste) wurden zwei Elektroden unterhalb des rechten Auges über dem *Musculus orbicularis oculi* zur Ableitung des EMGs, eine Elektrode unter der rechten Augenbraue über dem *Foramen supraorbitale* (Austritt des *Nervus supraorbitalis*) und eine knapp oberhalb der Augenbraue als Reizelektrode sowie eine Erdungselektrode über dem rechten Wangenknochen befestigt (vgl. Abb. 4). Für die EMG-Aufzeichnung der durch Luftstoß evozierten Blinkreflexe wurden die Reizelektroden entfernt (vgl. Abb. 4). Es war zu beachten, dass die Wimpern unberührt bleiben. Eine speziell angefertigte Luftdüse mit Ausrichtung auf den lateralen Augenwinkel des rechten Auges wurde mittels eines Kopfhörers am Kopf befestigt (vgl. Abb. 5).

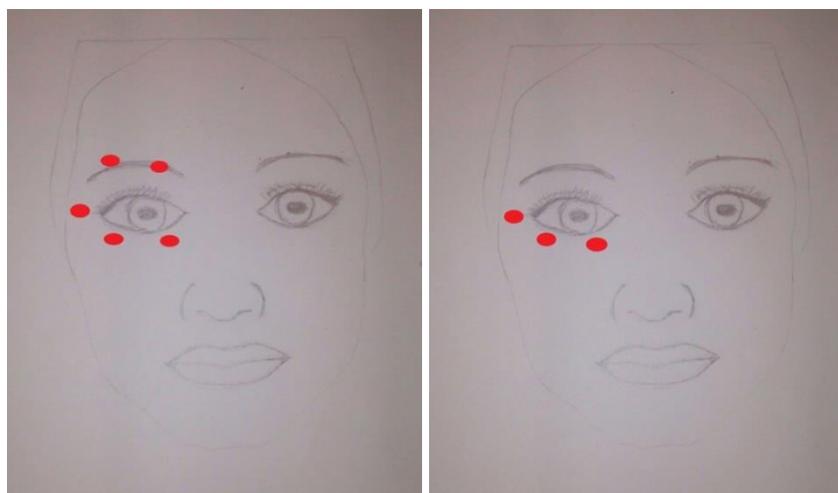


Abb. 4: Positionierung der Elektroden (rote Flächen) um das rechte Auge bei der elektrischen Stimulation (linkes Bild) und der Stimulation mit Luft (rechtes Bild)



Abb. 5: Kopfhörer mit speziell angefertigter Luftdüse

Die Anweisung, während der Messung eine bequeme, ruhige Sitzposition einzunehmen sowie die Augen sanft geschlossen zu halten, sollte Bewegungsartefakte minimieren.¹¹³

Zur elektrischen Auslösung des Blinkreflexes wurde der rechte *Nervus supraorbitalis* über die Reizelektroden mit einem kurzen Elektroreiz (0.2ms) mit 400V und einer zu bestimmenden Stromstärke stimuliert (Konstantstrom-Stimulator, DS7A *Digitimer*, *Digitimer Limited*, Welwyn Garden City, U.K.).¹¹³

Die Luftdüse wurde auf die Außenkante des rechten Auges ausgerichtet, um mit einem Luftstoß von 2-3 Bar mit einer Dauer von 100ms einen Blinkreflex auszulösen.

Die Aufzeichnung der Reizantworten des *Musculus orbicularis oculi* erfolgte mittels Oberflächenelektroden (Oberflächen-EMG). Die EMG-Signale wurden durch das Gerät CED 1902 (*Cambridge Electronics Design* - CED, Cambridge, U.K.) verstärkt und gefiltert (20Hz und 20kHz). Die Umwandlung in digitale Signale fand mittels Micro 1401-3 (CED, Cambridge, U.K.) mit einer Abtastrate von 5kHz statt. Diese digitalen Signale wurden schließlich auf einem Computer (Lenovo) mit Hilfe des Programms *Signal* (Version 6) dargestellt.¹¹³ Ein analoges Oszilloskop 630-2 (Votcraft, Wollerau, SZ) diente zur kontinuierlichen Kontrolle des EMG-Signals.

2.2.1.2 Messung mit elektrischer Stimulation

Nach Prüfung des EMG-Signals (beim Schließen der Augen durch den Probanden/die Probandin) wurde die sensible Reizschwelle, die kleinste Reizstärke mit konsekutiv ausgelöstem Blinkreflex, bestimmt. Dies erfolgte durch eine manuell gesteuerte Steigerung

der Stromstärke des Elektrostimulators bis zur Auslösung eines Blinkreflexes. Im Anschluss wurde die Reizstärke soweit gesteigert, dass nach jedem Reiz ein „Blinzeln“ folgte. Empfanden die ProbandInnen die Stimulation als schmerzhaft, wurde die Reizstärke entsprechend gesenkt. Die mittlere effektive Reizstärke lag bei den ProbandInnen etwa bei dem Eineinhalbfachen der sensiblen Reizschwelle und bei allen TeilnehmerInnen unterhalb der Schmerzschwelle.

Wie bei Schwingenschuh et al. beschrieben erfolgte die sechsmalige Applikation von jeweils fünf Stimuluspaaren verschiedener Interstimulus-Intervalle (200ms, 300ms, 500ms, 1000ms und 3000ms) in pseudorandomisierter Reihenfolge. Zur Minimierung der Habituation wurde zwischen den jeweils ersten Stimuli der Stimuluspaare eine Pause von 30 Sekunden eingehalten. Insgesamt fand eine Applikation von 30 Stimuluspaaren mit einer Gesamtdauer von 15 Minuten statt. Waren bei einer Stimulusantwort viele Artefakte im EMG zu erkennen, wurde das Stimuluspaar verworfen und dessen Applikation im Anschluss mit konsekutiver Verlängerung der Gesamtdauer wiederholt.¹¹³

2.2.1.3 Messung mit Luft-Stimulation

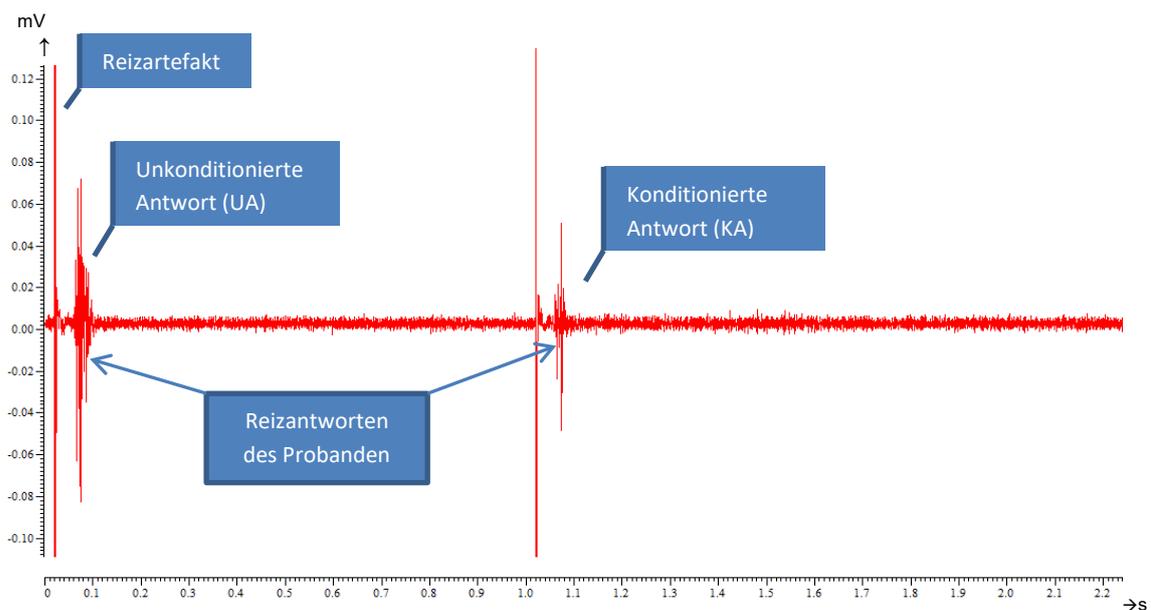
Nach Prüfung des EMG-Signals (beim Schließen der Augen durch den Probanden/die Probandin) wurde die Intensität des Luftstoßes an der Gasflasche so eingestellt, dass nach jedem Reiz ein „Blinzeln“ folgte (zwischen zwei und drei Bar). Anschließend fand wie bei der elektrischen Stimulation die sechsmalige Applikation von fünf Stimuluspaaren verschiedener Interstimulus-Intervalle (200ms, 300ms, 500ms, 1000ms und 3000ms) in pseudorandomisierter Reihenfolge mit einer Gesamtdauer von 15 Minuten statt. Waren bei einer Stimulusantwort viele Artefakte im EMG zu erkennen, wurde das Stimuluspaar verworfen und dessen Applikation im Anschluss wiederholt (vgl. Kapitel 2.2.1.2).

2.2.1.4 Datenanalyse

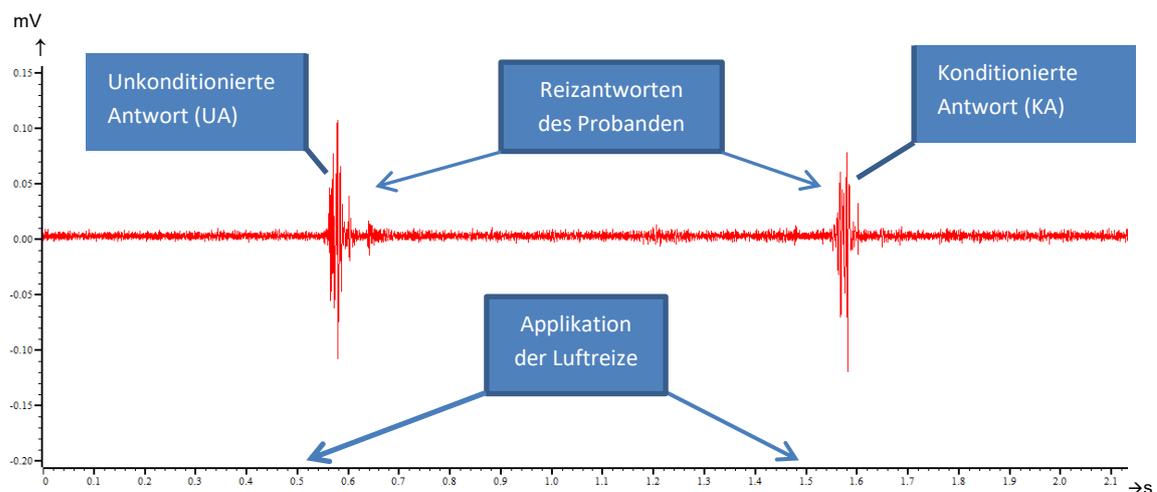
Die Datenerfassung und -auswertung der Blinkreflex-Erholungsrate erfolgte mit der Software *Signal* (Version 6; CED, Cambridge, U.K.).

Die folgenden Grafiken zeigen beispielhaft die unkonditionierten und konditionierten Reizantworten (UA bzw. KA) eines Patienten (vgl. Kapitel 1.2.1) bei einem Interstimulus-Intervall von 1000ms bei elektrischer Stimulation (vgl. Grafik 1) und bei Luft-Stimulation (vgl. Grafik 2). Die Reizantworten entsprechen den Muskelaktionspotentialen des *Musculus orbicularis oculi* bei Augenschluss (vgl. Kapitel 1.2.1).

Material und Methoden



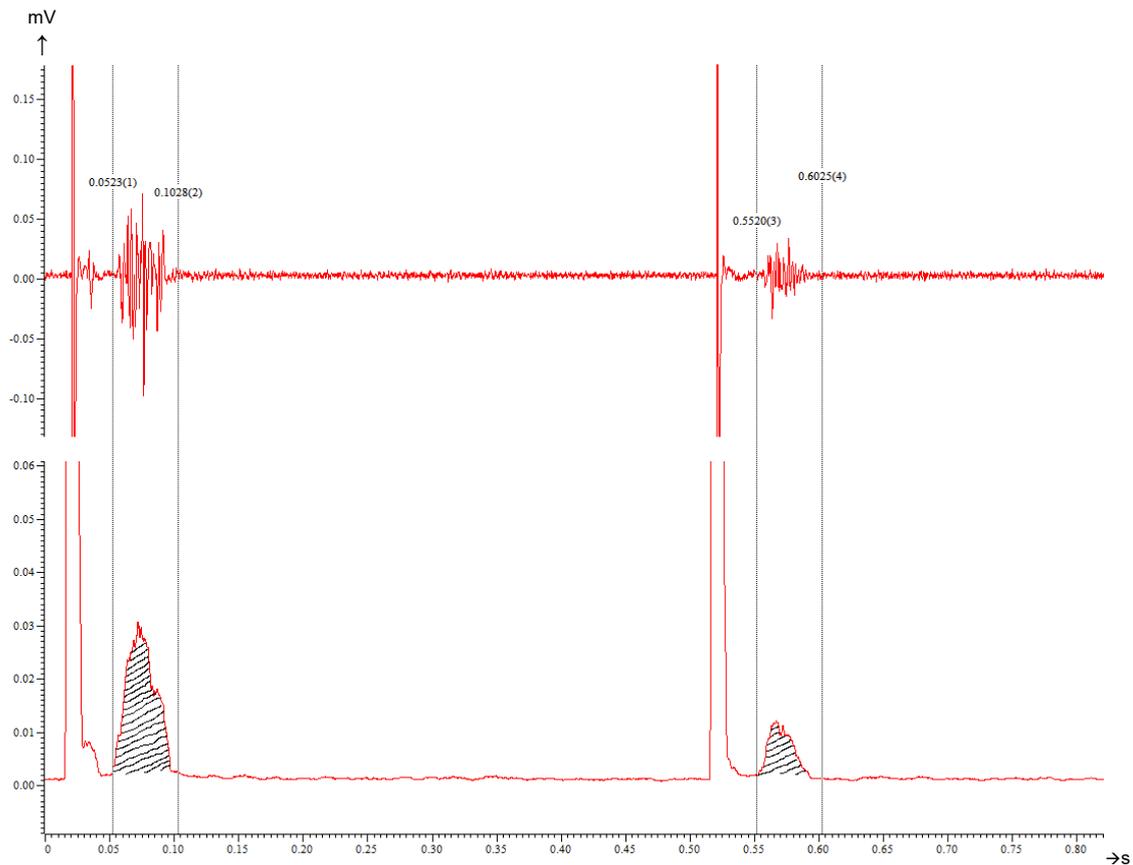
Grafik 1: EMG-Ableitung der unconditionierten und konditionierten Reizantworten (Muskelaktionspotentiale des *Musculus orbicularis oculi*) eines Patienten nach elektrischer Stimulation bei einem Interstimulus-Intervall von 1000ms; mV=Millivolt, s=Sekunden



Grafik 2: EMG-Ableitung der unconditionierten und konditionierten Reizantworten (Muskelaktionspotentiale des *Musculus orbicularis oculi*) eines Patienten nach Stimulation mit Luft bei einem Interstimulus-Intervall von 1000ms; mV=Millivolt, s=Sekunden

Die Rohdaten der Blinkreflexe wurden gleichgerichtet und durch einen Tiefpassfilter geglättet (Grenzfrequenz bei 50Hz) sowie der Beginn und das Ende der R2-Antwort (Zeitfenster von 30-120ms nach der Stimulusgabe) bei jedem Blinkreflex (60 Blinkreflexe für die elektrische Stimulation, 60 für die Stimulation mit Luft) automatisch mittels eines Cursors markiert. Nach der manuellen Überprüfung der Cursoreinstellungen (gegebenenfalls mit Korrektur) erfolgte die Berechnung der *Area under Curve* (AUC), der Fläche unter der Kurve (vgl. Grafik 3).

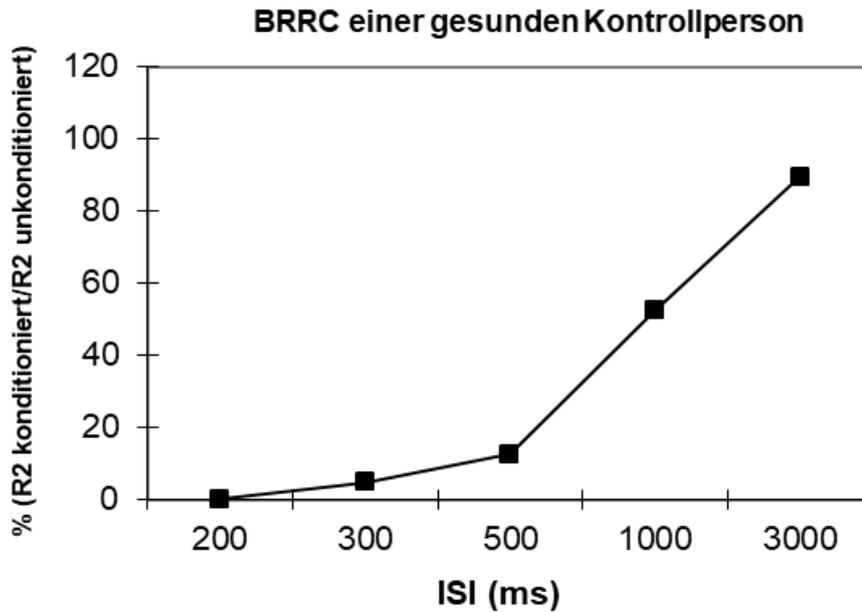
Material und Methoden



Grafik 3: EMG-Ableitung der unconditionierten und konditionierten Reizantworten (Muskelaktionspotentiale des *Musculus orbicularis oculi*) eines Patienten nach elektrischer Stimulation bei einem Interstimulus-Intervall von 500ms und die daraus gebildete Kurve durch Gleichrichtung und Glättung (Tiefpassfilterung) zur Bestimmung der *Area under Curve* (AUC); die schraffierte Fläche kennzeichnet die AUC; mV=Millivolt, s=Sekunden

Für jeden Probanden/jede Probandin und jede Stimulationsart (elektrisch, Luft) wurden Mittelwerte aus den sechs AUC-Werten eines jeden einzelnen Interstimulus-Intervalls jeweils für die konditionierten und unconditionierten Reizantworten gebildet. Es erfolgte für jedes Interstimulus-Intervall die Berechnung einer *Ratio* aus den Mittelwerten der AUC der konditionierten R2-Antwort und unconditionierten R2-Antwort (*AUC-Ratio*).

Stellt man die *AUC-Ratios* der verschiedenen Interstimulus-Intervalle in aufsteigender Reihenfolge grafisch dar, erhält man einen Kurvenverlauf, die *Blinkreflex Recovery Curve* (BRRC). Bei gesunden ProbandInnen ist die R2-Blinkreflex-Komponente bei geringen Interstimulus-Intervallen stark supprimiert, während sich diese mit steigendem Interstimulus-Intervall zunehmend erholt und wieder nahezu der unconditionierten R2-Blinkreflex-Komponente entspricht.¹¹³ Die Grafik 4 zeigt als Beispiel die *Blinkreflex Recovery Curve* (BRRC) einer gesunden Kontrollperson.



Grafik 4: Grafische Darstellung der *Blinkreflex Recovery Curve* einer gesunden Kontrollperson bei elektrischer Stimulation; BRRC=*Blinkreflex Recovery Curve*, ISI=Interstimulus-Intervall

2.2.2 Zeitliche Diskriminationsschwelle (TDT)

2.2.2.1 Versuchsaufbau

Die Messung der zeitlichen Diskriminationsschwelle bestand wie bei Bradley et al.²³ und Kimmich et al.⁸¹ aus den drei Subtests visuell-visuell, taktil-taktil sowie visuell-taktil. Diese wurden jeweils viermalig beidseits in pseudorandomisierter Reihenfolge durchgeführt. Die Messung umfasste somit insgesamt 24 Teilversuche. Bei der einen Hälfte der ProbandInnen wurde die Messung zuerst linksseitig, bei der anderen zunächst rechtsseitig durchgeführt.

Die ProbandInnen saßen bequem vor einem Tisch, auf dem eine Fixiervorlage sowie zwei LEDs auf der zu testenden Seite positioniert wurden (siehe Abb. 6).

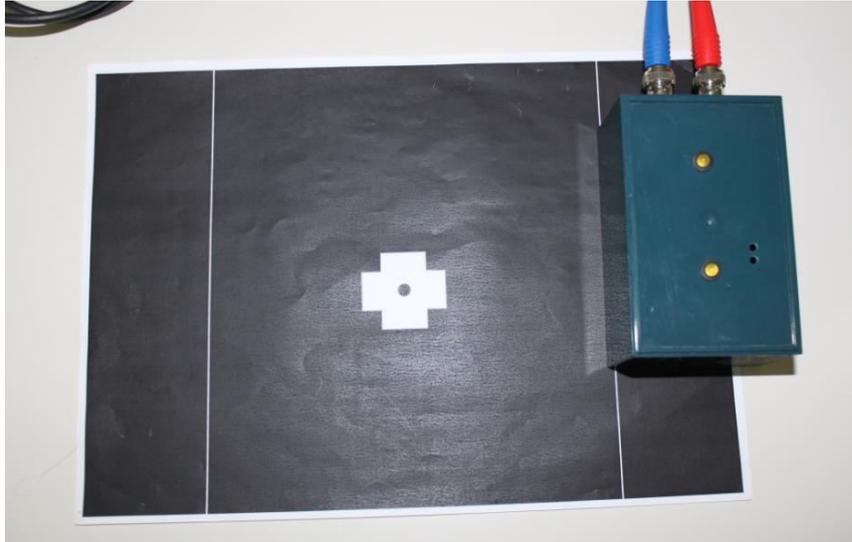


Abb. 6: Positionierung der Fixiervorlage sowie von zwei LEDs auf einem Tisch (rechte Seite)

Zwei Ag/AgCl-Oberflächenelektroden wurden auf der palmaren Seite des Zeige- und Mittelfingers der zu testenden Seite des Probanden/der Probandin befestigt, eine auf der distalen Phalanx, die andere proximal von dieser (vgl. Abb. 7).²³ Der Zeige- und Mittelfinger sollten sich nicht berühren.

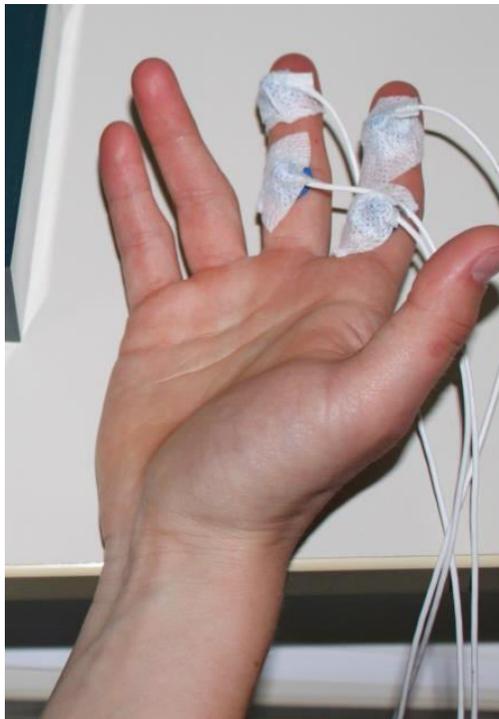


Abb. 7: Befestigung der Elektroden an Zeige- und Mittelfinger der palmaren Handfläche (rechte Hand)

Bei der Messung der zeitlichen Diskriminationsschwelle erfolgte die kontrollierte Abgabe der elektrischen Stimuli (Länge von 0.5ms; 400mV) über zwei Konstantstrom-Stimulatoren (DS7A *Digitimer*, *Digitimer Limited*, Welwyn Garden City, U.K.), angesteuert durch das Programm *Signal* (Version 6). Die Dauer der Lichtreize betrug 5ms und die LEDs wurden ebenso wie die Elektrostimulatoren über das Programm *Signal* mit dem Gerät Micro 1401-3 (CED, Cambridge, U.K.) angesteuert.

2.2.2.2 Visuell-visuelle Messung

Die ProbandInnen wurden vor dem Tisch sitzend angewiesen, während der gesamten Messung das Kreuz auf der Fixiervorlage mit den Augen zu fixieren. Der Abstand zwischen dem Fixierkreuz und den Augen der ProbandInnen betrug etwa 70cm. Die Applikation visueller Reize erfolgte durch zwei LEDs, die sieben Grad im peripheren Blickfeld der ProbandInnen positioniert wurden (vgl. Abb. 6).²³ Die beiden Lichter blinkten zu Beginn zeitlich synchronisiert, danach in zeitlich immer größer werdendem Abstand (5ms-Schritte). Der Abstand zwischen den verschiedenen Stimuluspaaren betrug fünf Sekunden. Nach jedem Blinken der beiden Lichter sollten die ProbandInnen angeben, ob sie die beiden Lichter synchron (die Lichter blinken zeitgleich) oder asynchron (die Lichter blinken zeitlich versetzt) wahrnahmen. Das Impulspaar war nur dann als asynchron zu benennen, wenn die Impulse eindeutig als zeitlich getrennt empfunden wurden.

Die einzelne Messreihe war beendet, wenn der Proband/die Probandin drei konsekutive Applikationen von Stimuluspaaren in aufsteigender Reihenfolge als zeitlich asynchron wahrnahm. Das kürzeste der drei Interstimulus-Intervalle wurde als zeitliche Diskriminationsschwelle gewertet.²³

2.2.2.3 Taktil-taktile Messung

Die Hände der ProbandInnen lagen seitlich der Fixiervorlage auf dem Tisch. Zur Bestimmung der elektrischen Wahrnehmungsschwelle wurde jeweils für Zeige- und Mittelfinger die Reizintensität des elektrischen Stimulus von 0mA ausgehend in 0.1mA-Schritten bis zur Wahrnehmung eines Reizes gesteigert. Das Doppelte der Wahrnehmungsschwelle für Zeige- und Mittelfinger wurde als Stimulationsintensität eingestellt. Bei unterschiedlich starker Wahrnehmung dieser an Zeige- und Mittelfinger erfolgte ein Angleichen bis zum einheitlichen Empfinden. Die Reizstärke der elektrischen Impulse sollte unterhalb der Schmerzschwelle liegen. Empfanden die ProbandInnen die Stimulation als zu unangenehm, wurde die Reizstärke entsprechend gesenkt.

Die Applikation des elektrischen Stimuluspaares erfolgte an Zeige- und Mittelfinger, zu Beginn zeitlich synchronisiert, danach in zeitlich immer größer werdendem Abstand (5ms-Schritte). Der Abstand zwischen den verschiedenen Stimuluspaaren betrug fünf Sekunden. Die ProbandInnen sollten angeben, ob sie die Impulse an Zeige- und Mittelfinger synchron (die elektrischen Reize sind zeitgleich) oder asynchron (die elektrischen Reize sind zeitlich versetzt) wahrnahmen. Das Impulspaar war nur dann als asynchron zu benennen, wenn die Impulse eindeutig als zeitlich getrennt empfunden wurden.

Die einzelne Messreihe war beendet, wenn der Proband/die Probandin drei konsekutive Applikationen von Stimuluspaaren in aufsteigender Reihenfolge als zeitlich asynchron wahrnahm. Das kürzeste der drei Interstimulus-Intervalle wurde als zeitliche Diskriminationsschwelle gewertet.²³

2.2.2.4 Visuell-taktile Messung

Die ProbandInnen wurden vor dem Tisch sitzend angewiesen, während der gesamten Messung das Kreuz auf der Fixiervorlage mit den Augen zu fixieren. Der Abstand zwischen dem Fixierkreuz und den Augen der ProbandInnen betrug etwa 70cm. Die LEDs wurden auf der zu testenden Seite positioniert (vgl. Kapitel 2.2.2.2) und die entsprechende Hand daneben gelegt (vgl. Abb. 8).²³

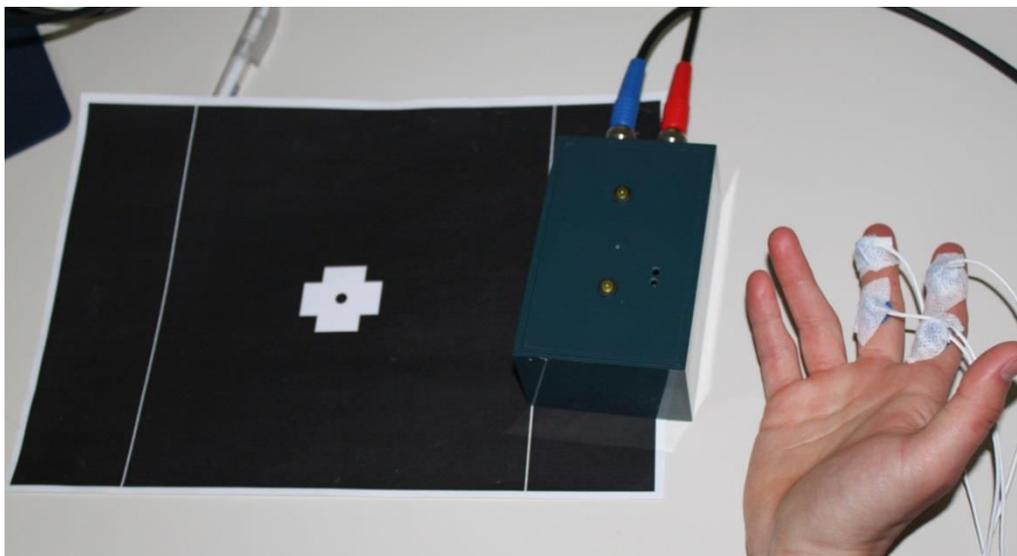


Abb. 8: Darstellung des Versuchsaufbaus für die visuell-taktile Messung der rechten Seite

Es erfolgte das Blinken einer LED und eine elektrische Impulsapplikation an den Zeigefinger der jeweiligen Seite, zu Beginn zeitlich synchronisiert, danach in zeitlich immer größer werdendem Abstand (5ms-Schritte). Der Abstand zwischen den verschiedenen

Stimuluspaaren betrug fünf Sekunden. Die ProbandInnen sollten angeben, ob sie den elektrischen und visuellen Impuls synchron (das Blinken des Lichtes und der elektrische Impuls sind zeitgleich) oder asynchron (das Blinken des Lichtes und der elektrische Impuls sind zeitlich versetzt) wahrnahmen. Das Impulspaar war nur dann als asynchron zu benennen, wenn die Impulse eindeutig als zeitlich getrennt empfunden wurden.

Die einzelne Messreihe war beendet, wenn der Proband/die Probandin drei konsekutive Applikationen von Stimuluspaaren in aufsteigender Reihenfolge als zeitlich asynchron wahrnahm. Das kürzeste der drei Interstimulus-Intervalle wurde als zeitliche Diskriminationsschwelle gewertet.²³

2.2.2.5 Datenanalyse

Aus den 24 Schwellenwerten der einzelnen Messungen (vgl. Kapitel 2.2.2.1) wurde für jeden Probanden/jede Probandin für jeden Subtest (visuell-visuell, taktil-taktil, visuell-taktil) auf beiden Seiten (rechts, links) jeweils der Median ermittelt, sodass sechs Mediane pro Proband/Probandin vorlagen. Anschließend wurde für jeden Subtest der Mittelwert aus dem Median der rechten und der linken Seite gebildet.

2.3 Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mittels des Statistik-Programms SPSS 22.0.

Um einen möglichen Gruppenunterschied (Patienten- und Kontrollgruppe) bezüglich der sensiblen Reizschwellen und der Stimulationsintensitäten bei der taktil-taktilen TDT-Messung sowie bei der Messung der Blinkreflex-Erholungsrate (elektrische und Luft-Stimulation) zu ermitteln, wurde jeweils ein T-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Das Testverfahren für verbundene Stichproben fand in der vorliegenden Studie aufgrund der engen Geschlechts- und Alterskorrelation der beiden Untersuchungsgruppen Anwendung (vgl. Kapitel 2.1.3).

Blinkreflex-Erholungsrate

Zum Nachweis einer Inhibition der konditionierten Antwort (KA) in Bezug auf die unkonditionierte Antwort (UA) erfolgte sowohl für die Patientengruppe als auch für die Kontrollgruppe gemeinsam für beide Stimulationsarten eine Analyse der absoluten AUC-Messwerte mittels eines T-Tests für verbundene Stichproben.

Zur Feststellung etwaiger Unterschiede bezüglich Gruppenzugehörigkeit, Stimulationsart und Interstimulus-Intervall wurde eine ANOVA für Messwiederholungen mit den AUC-

Ratios der Patienten- und Kontrollgruppe als abhängige Variablen, der Stimulationsart und dem Interstimulus-Intervall als Innersubjektfaktoren und der Gruppenzugehörigkeit als Zwischensubjektfaktor durchgeführt. Da die Messung der Blinkreflex-Erholungsrate getrennt bei elektrischer Stimulation und der Stimulation mit Luft ermittelt wurde, erfolgte ebenfalls eine ANOVA für wiederholte Messungen getrennt für die beiden Stimulationsarten; erneut galt das Interstimulus-Intervall als Innersubjektfaktor und die Gruppenzugehörigkeit als Zwischensubjektfaktor. Bei signifikanten Interaktionen fanden T-Tests als *Post-hoc*-Tests Anwendung.

Zeitliche Diskriminationsschwelle

Zur Feststellung etwaiger Unterschiede bezüglich der Gruppenzugehörigkeit, der Seite der Stimulation und der Stimulationsart wurde eine ANOVA für wiederholte Messungen mit den Medianen der einzelnen Modalitäten (visuell-visuell, taktil-taktil, visuell-taktil) als abhängige Variablen, der Seite der Stimulation und der Stimulationsart als Innersubjektfaktoren und der Gruppenzugehörigkeit als Zwischensubjektfaktor durchgeführt. Diese Analyse erfolgte auch mit den Mittelwerten der Mediane der rechten und linken Seite für die einzelnen Modalitäten als abhängige Variablen. Bei signifikanten Interaktionen fanden wiederum T-Tests als *Post-hoc*-Tests Anwendung.

Korrelationsanalyse

Die Untersuchung der Abhängigkeit der zeitlichen Diskriminationsschwellen und der Blinkreflex-Erholungsrate von Alter und Geschlecht sowie die Untersuchung, ob eine verlängerte zeitliche Diskriminationsschwelle mit einer geringeren Inhibition (höhere *AUC-Ratio*) einhergeht, erfolgten mittels der Korrelation nach Pearson. Für jede Untersuchungsgruppe wurden das Geschlecht der ProbandInnen, ihr Alter zum Zeitpunkt der Messung, die Mittelwerte der TDT-Mediane der rechten und linken Seite für jede Stimulationsart sowie die Blinkreflex-Inhibitionen (*AUC-Ratios*) bei einem Interstimulus-Intervall von 200ms bei elektrischer Stimulation und Stimulation mit Luft korreliert. Zur Untersuchung der Varianz wurden zum Teil Regressionsanalysen durchgeführt.

Alle Signifikanztests waren zweiseitig. Das Signifikanzniveau für alle Tests war $p=0.05$, ausgenommen die durchgeführten T-Tests, bei denen zur Korrektur multipler Vergleiche die Bonferroni-Korrektur erfolgte (vgl. Kapitel 3). Bei den Varianzanalysen für Messwiederholungen wurde die Sphärizität mit dem Mauchly-Test geprüft und die Werte wurden gegebenenfalls nach Greenhouse-Geisser korrigiert.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Probandenkollektivs

Das Probandenkollektiv umfasst 29 PatientInnen mit zervikaler Dystonie (weiblich n=18, männlich n=11; Altersspanne 27-79 Jahre, Altersdurchschnitt 56.1 ± 14.3 Jahre) sowie 29 alters- und geschlechtskorrelierte Kontrollpersonen (weiblich n=18, männlich n=11; Altersspanne 29-78 Jahre, Altersdurchschnitt 56.0 ± 14.2 Jahre). Der durchschnittliche BFMDRS der PatientInnen liegt bei 4.6 ± 1.8 .

Die Messungen der Blinkreflex-Erholungsrate sowie der zeitlichen Diskriminationsschwelle wurden von den PatientInnen und den Kontrollpersonen gut toleriert und in keinem Fall abgebrochen. Es traten keine Nebenwirkungen im Rahmen der elektro-physiologischen Testungen auf.

3.2 Blinkreflex-Erholungsrate

3.2.1 Sensible Reizschwellen und Stimulationsintensitäten

Ein T-Test für verbundene Stichproben mit einem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von $p=0.017$ zeigt bei der elektrischen Stimulation keine Unterschiede der sensiblen Reizschwellen sowie der Stimulationsintensitäten zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe (vgl. Tab. 4). Bei der Stimulation mit Luft wurde die Patientengruppe durchschnittlich mit einer höheren Intensität als die Kontrollgruppe stimuliert (vgl. Tab. 4).

	Gruppe	Mittelwert	SD	p-Wert (T-Test)	T-Wert (T-Test)
Sensible Reizschwelle elektrisch	PatientInnen	10.1 mA	9.31 mA	0.297	1.07
	Kontrollpersonen	8.18 mA	4.51 mA		
Stimulationsintensität elektrisch	PatientInnen	15.24 mA	13.96 mA	0.443	0.78
	Kontrollpersonen	13.23 mA	5.52 mA		
Stimulationsintensität Luft	PatientInnen	2.76 bar	0.84 bar	0.001	3.58
	Kontrollpersonen	2.07 bar	0.49 bar		

Tab. 4: Durchschnittliche sensible Reizschwelle (MW \pm SD) bei der elektrischen Stimulation, durchschnittliche Stimulationsintensität (MW \pm SD) bei der elektrischen Stimulation und der Stimulation mit Luft sowie Angabe der p- und T-Werte des T-Tests für verbundene Stichproben bei einem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von $p=0.017$; mA=Milliampere, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung

3.2.2 Inhibition der konditionierten Blinkreflex-Antwort

Sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe zeigen T-Tests für verbundene Stichproben mit einem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von $p=0.0025$ bei den Interstimulus-Intervallen 200ms, 300ms, 500ms und 1000ms für beide Stimulationsarten eine signifikante Inhibition der konditionierten Antwort, während beim Interstimulus-Intervall von 3000ms keine signifikante Inhibition zu finden ist (vgl. Tab. 5).

Stimulationsart	ISI (ms)	Gruppe	AUC (mV/ms) Mittelwert	AUC (mV/ms) SD	p-Wert (T-Test)	T-Wert (T-Test)	
elektrisch	200	PatientInnen	UA 0.83 KA 0.12	UA 0.42 KA 0.15	<0.001	10.01	
		Kontrollpersonen	UA 0.78 KA 0.11	UA 0.71 KA 0.12	<0.001	5.26	
	300	PatientInnen	UA 0.87 KA 0.22	UA 0.51 KA 0.22	<0.001	8.42	
		Kontrollpersonen	UA 0.77 KA 0.19	UA 0.69 KA 0.23	<0.001	5.53	
	500	PatientInnen	UA 0.85 KA 0.36	UA 0.51 KA 0.35	<0.001	7.43	
		Kontrollpersonen	UA 0.79 KA 0.32	UA 0.79 KA 0.4	<0.001	4.37	
	1000	PatientInnen	UA 0.86 KA 0.56	UA 0.46 KA 0.35	<0.001	6.8	
		Kontrollpersonen	UA 0.79 KA 0.48	UA 0.66 KA 0.45	<0.001	5.83	
	3000	PatientInnen	UA 0.87 KA 0.87	UA 0.49 KA 0.47	0.890	-0.14	
		Kontrollpersonen	UA 0.77 KA 0.69	UA 0.61 KA 0.54	0.011	2.73	
	Luft	200	PatientInnen	UA 1.38 KA 0.55	UA 0.78 KA 0.51	<0.001	7.02
			Kontrollpersonen	UA 0.91 KA 0.33	UA 0.5 KA 0.34	<0.001	6.53
300		PatientInnen	UA 1.34 KA 0.55	UA 0.75 KA 0.48	<0.001	8.33	
		Kontrollpersonen	UA 0.96 KA 0.34	UA 0.52 KA 0.32	<0.001	8.25	
500		PatientInnen	UA 1.35 KA 0.77	UA 0.8 KA 0.69	<0.001	6.72	
		Kontrollpersonen	UA 0.90 KA 0.43	UA 0.47 KA 0.34	<0.001	8.63	
1000		PatientInnen	UA 1.43 KA 1.07	UA 0.86 KA 0.74	<0.001	4.68	
		Kontrollpersonen	UA 0.88 KA 0.6	UA 0.5 KA 0.44	<0.001	5.08	
3000		PatientInnen	UA 1.39 KA 1.24	UA 0.81 KA 0.81	0.015	2.59	
		Kontrollpersonen	UA 0.92 KA 0.76	UA 0.57 KA 0.44	0.004	3.12	

Tab. 5: Durchschnittliche Mittelwerte und Standardabweichungen der AUC-Werte der unkonditionierten und konditionierten Antwort der Patienten- und Kontrollgruppe sowie Angabe der p-Werte und T-Werte der T-Tests für verbundene Stichproben bei einem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von $p=0.0025$; AUC=Area under Curve, ISI=Interstimulus-Intervall, UA=unkonditionierte Antwort, KA=konditionierte Antwort, SD=Standardabweichung, mV=Millivolt, ms=Millisekunde

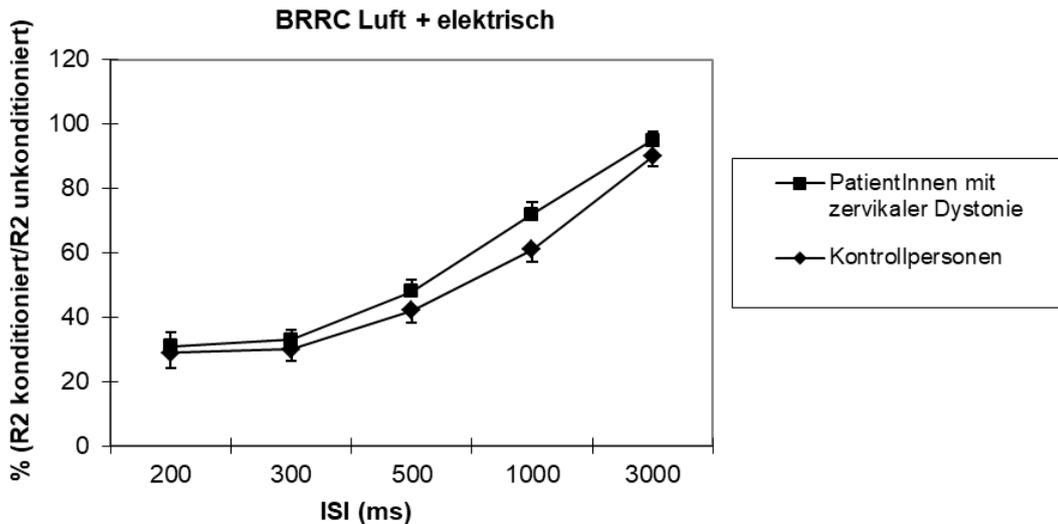
3.2.3 Gruppenvergleich der AUC-Ratios

Die folgende Tabelle 6 zeigt die AUC-Ratios der konditionierten und unkonditionierten Antwort sowie die Standardabweichungen der Patienten- und Kontrollgruppe für beide Stimulationsarten.

Stimulationsart	ISI (ms)	Gruppe	AUC-Ratio Mittelwert	AUC-Ratio SD
elektrisch	200	PatientInnen	18%	25%
		Kontrollpersonen	20%	24%
	300	PatientInnen	26%	20%
		Kontrollpersonen	24%	22%
	500	PatientInnen	42%	27%
Kontrollpersonen		39%	30%	
1000	PatientInnen	66%	18%	
	Kontrollpersonen	57%	22%	
3000	PatientInnen	103%	18%	
	Kontrollpersonen	95%	22%	
Luft	200	PatientInnen	44%	33%
		Kontrollpersonen	38%	42%
	300	PatientInnen	41%	22%
		Kontrollpersonen	35%	34%
	500	PatientInnen	55%	26%
Kontrollpersonen		45%	27%	
1000	PatientInnen	78%	37%	
	Kontrollpersonen	64%	33%	
3000	PatientInnen	87%	19%	
	Kontrollpersonen	86%	24%	

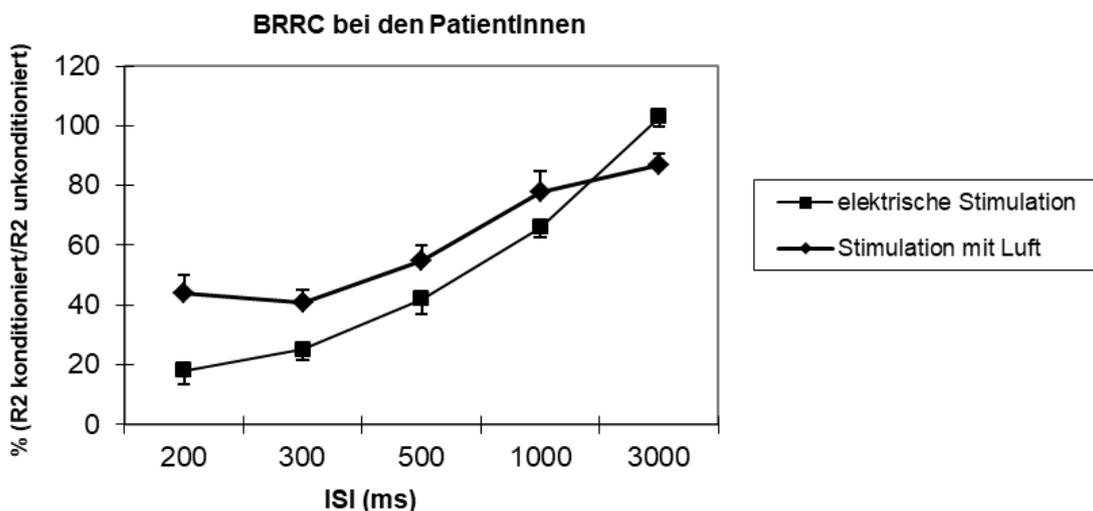
Tab. 6: AUC-Ratios und Standardabweichungen der Patienten- und Kontrollgruppe für jedes einzelne Interstimulus-Intervall bei elektrischer Stimulation und Stimulation mit Luft; AUC=Area under Curve, ISI=Interstimulus-Intervall SD=Standardabweichung

Die ANOVA für wiederholte Messungen mit den AUC-Ratios der beiden Untersuchungsgruppen als abhängige Variablen, der Stimulationsart und dem Interstimulus-Intervall als Innersubjektfaktoren und der Gruppenzugehörigkeit als Zwischensubjektfaktor zeigt Haupteffekte für die Stimulationsart [$F(1, 56)=6.05$, $p=0.017$, $\eta^2=0.097$], das Interstimulus-Intervall [$F(3.32, 185.87)=171$, $p<0.001$, $\eta^2=0.754$] und die Stimulationsart-ISI-Interaktion [$F(3.2, 179.33)=11.1$, $p<0.001$, $\eta^2=0.166$]. Es finden sich keine signifikanten Effekte für die Gruppenzugehörigkeit [$F(1, 56)=2.34$, $p=0.132$, $\eta^2=0.04$] (vgl. Grafik 5), die ISI-Gruppen-Interaktion [$F(3.32, 185.87)=0.78$, $p=0.516$, $\eta^2=0.014$], die Stimulationsart-Gruppen-Interaktion [$F(1, 56)=0.28$, $p=0.602$, $\eta^2=0.005$] sowie die Stimulationsart-ISI-Gruppen-Interaktion [$F(3.2, 179.33)=0.84$, $p=0.48$, $\eta^2=0.015$].

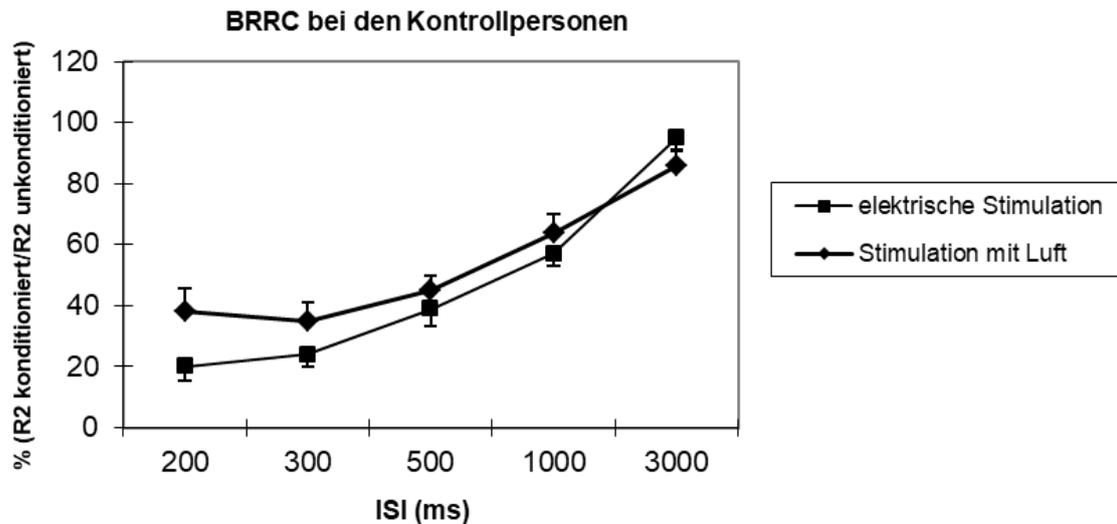


Grafik 5: AUC-Ratios sowie Standardfehler für die Patienten- und Kontrollgruppe, zusammengefasst für beide Stimulationsarten; BRRC=Blinkreflex Recovery Curve, ISI=Interstimulus-Intervall

Ein *Post-hoc*-Test mit einem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von $p=0.01$ zum Vergleich der AUC-Ratios beider Stimulationsarten aller ProbandInnen zeigt signifikante Unterschiede für die Interstimulus-Intervalle 200ms [$t(57)=-4.08$, $p<0.001$], 300ms [$t(57)=-3.05$, $p=0.003$] und 3000ms [$t(57)=3.22$, $p=0.002$], während bei den Interstimulus-Intervallen 500ms [$t(57)=-1.97$, $p=0.054$] und 1000ms [$t(57)=-1.85$, $p=0.069$] keine Signifikanz besteht. Bei elektrischer Stimulation liegt im Vergleich zur Luft-Stimulation bei geringen Interstimulus-Intervallen eine stärkere Inhibition vor, während beim Interstimulus-Intervall 3000ms die konditionierte Blinkreflex-Antwort bei elektrischer Stimulation weniger stark inhibiert ist als bei Stimulation mit Luft (vgl. Grafiken 6 und 7).

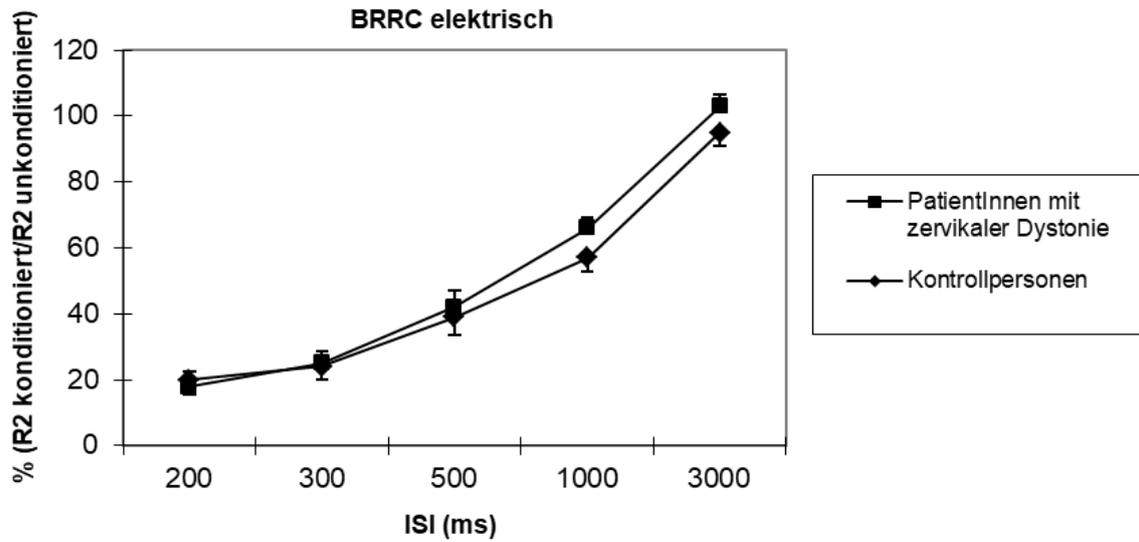


Grafik 6: AUC-Ratios sowie Standardfehler der Patientengruppe bei elektrischer Stimulation im Vergleich zur Stimulation mit Luft; BRRC=Blinkreflex Recovery Curve, ISI=Interstimulus-Intervall

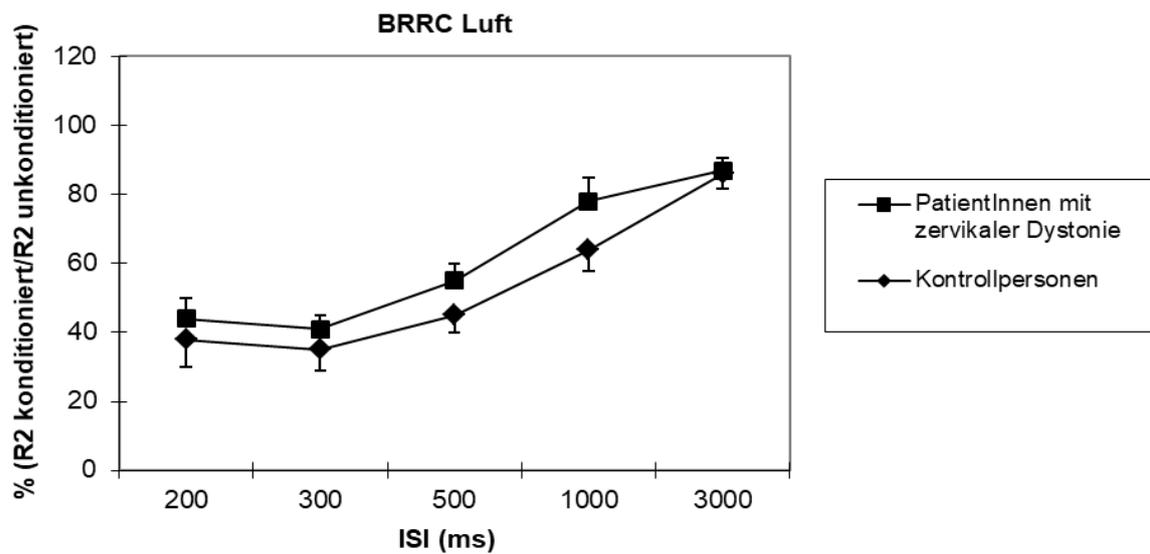


Grafik 7: AUC-Ratios sowie Standardfehler der Kontrollgruppe bei elektrischer Stimulation im Vergleich zur Stimulation mit Luft; BRRC=*Blinkreflex Recovery Curve*, ISI=Interstimulus-Intervall

Obwohl keine signifikante Stimulationsart-ISI-Gruppen-Interaktion vorliegt, wurde für jede Stimulationsart getrennt eine ANOVA für wiederholte Messungen durchgeführt, da die Testungen auch als separate Experimente gewertet werden können. Die beiden Varianzanalysen mit den AUC-Ratios der beiden Untersuchungsgruppen bei elektrischer Stimulation bzw. Luft-Stimulation als abhängige Variablen, dem Interstimulus-Intervall als Inner-subjektfaktor und der Gruppenzugehörigkeit als Zwischensubjektfaktor untermauern das Ergebnis der ANOVA in Bezug auf beide Stimulationsarten. Es liegt ein signifikanter Effekt des Interstimulus-Intervalls vor [elektrische Stimulation: $F(2.79, 156.17)=171$, $p<0.001$, $\eta^2=0.753$; Stimulation mit Luft: $F(3, 168.11)=46.5$, $p<0.001$, $\eta^2=0.453$]. Keine signifikanten Effekte zeigen die Gruppenzugehörigkeit [elektrische Stimulation: $F(1, 56)=0.86$, $p=0.358$, $\eta^2=0.015$; Stimulation mit Luft: $F(1, 56)=1.64$, $p=0.205$, $\eta^2=0.029$] und die ISI-Gruppen-Interaktion [elektrische Stimulation: $F(2.79, 156.17)=0.97$, $p=0.404$, $\eta^2=0.017$; Stimulation mit Luft: $F(3, 168.11)=0.7$, $p=0.551$, $\eta^2=0.012$]. Sowohl bei elektrischer Stimulation als auch bei Stimulation mit Luft finden sich folglich keine signifikanten Gruppenunterschiede (vgl. Grafiken 8 und 9).



Grafik 8: AUC-Ratios sowie Standardfehler der Patienten- und Kontrollgruppe für die einzelnen Interstimulus-Intervalle bei der elektrischen Stimulation; BRRC=*Blinkreflex Recovery Curve*, ISI=Interstimulus-Intervall



Grafik 9: AUC-Ratios sowie Standardfehler der Patienten- und Kontrollgruppe für die einzelnen Interstimulus-Intervalle bei der Stimulation mit Luft; BRRC=*Blinkreflex Recovery Curve*, ISI=Interstimulus-Intervall

3.3 Zeitliche Diskriminationsschwelle (TDT)

3.3.1 Sensible Reizschwellen und Stimulationsintensitäten der taktil-taktilen TDT-Messung

T-Tests für verbundene Stichproben mit einem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von $p=0.0125$ zeigen bei der taktilen Stimulation der TDT-Messung keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Mittelwerte der sensiblen Reizschwellen und Stimulationsintensitäten an den Zeigefingern und Mittelfingern rechts und links (vgl. Tab. 7 und 8).

	Gruppe	Mittelwert	SD	p-Wert (T-Test)	T-Wert (T-Test)
Sensible Reizschwelle ZF rechts	PatientInnen	1.16 mA	0.4 mA	0.054	2.01
	Kontrollpersonen	1.0 mA	0.26 mA		
Sensible Reizschwelle ZF links	PatientInnen	1.15 mA	0.45 mA	0.062	1.95
	Kontrollpersonen	1.04 mA	0.32 mA		
Sensible Reizschwelle MF rechts	PatientInnen	1.14 mA	0.38 mA	0.014	2.63
	Kontrollpersonen	0.93 mA	0.26 mA		
Sensible Reizschwelle MF links	PatientInnen	1.07 mA	0.32 mA	0.112	1.64
	Kontrollpersonen	0.96 mA	0.26 mA		

Tab. 7: Mittelwerte der sensiblen Reizschwellen (MW \pm SD) der taktil-taktilen TDT-Messung für die Patienten- und Kontrollgruppe sowie Angabe der p- und T-Werte des T-Tests für verbundene Stichproben bei einem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von $p=0.0125$; MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, ZF=Zeigefinger, MF=Mittelfinger, mA=Milliampere, re=rechts, li=links

	Gruppe	Mittelwert	SD	p-Wert (T-Test)	T-Wert (T-Test)
Stimulationsintensität ZF rechts	PatientInnen	2.26 mA	0.73 mA	0.059	1.97
	Kontrollpersonen	1.96 mA	0.59 mA		
Stimulationsintensität ZF links	PatientInnen	2.29 mA	0.94 mA	0.343	0.96
	Kontrollpersonen	2.08 mA	0.67 mA		
Stimulationsintensität MF rechts	PatientInnen	2.21 mA	0.72 mA	0.046	2.09
	Kontrollpersonen	1.85 mA	0.57 mA		
Stimulationsintensität MF links	PatientInnen	2.07 mA	0.61 mA	0.16	1.44
	Kontrollpersonen	1.85 mA	0.5 mA		

Tab. 8: Mittelwerte der Stimulationsintensitäten (MW \pm SD) der taktil-taktilen TDT-Messung für die Patienten- und Kontrollgruppe sowie Angabe der p- und T-Werte des T-Tests für verbundene Stichproben bei einem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von $p=0.0125$; MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, ZF=Zeigefinger, MF=Mittelfinger, mA=Milliampere, re=rechts, li=links

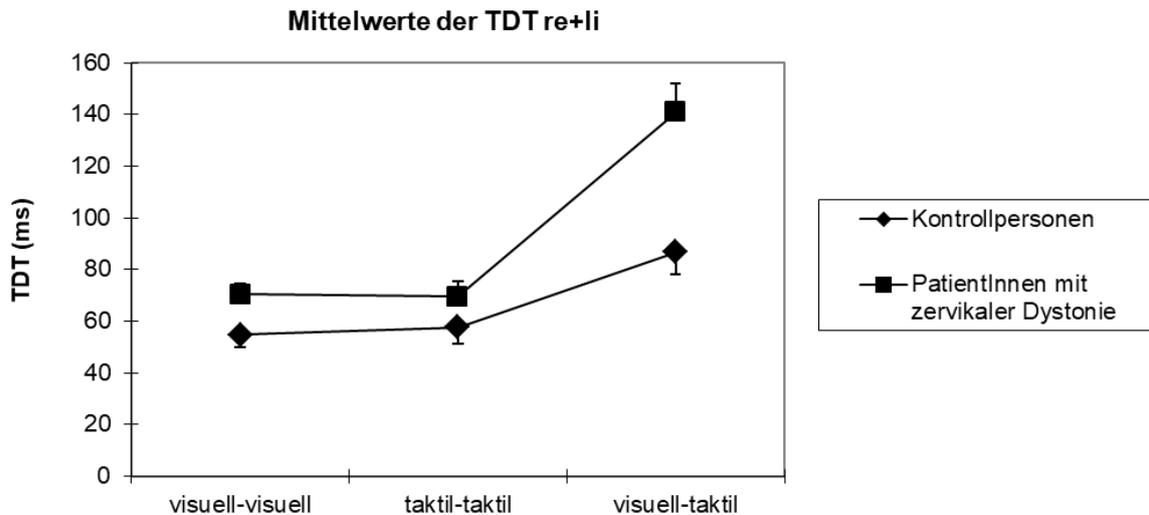
3.3.2 Ergebnisse für die einzelnen Stimulationsarten

In der folgenden Tabelle 9 sind die Mittelwerte der TDT-Mediane sowie die Standardabweichungen jeweils für PatientInnen und Kontrollpersonen und jede Stimulationsart dargestellt. Die höchsten TDT-Werte finden sich bei der visuell-taktilen, gefolgt von der taktil-taktilen und visuell-visuellen Messung.

	Gruppe	Mittelwert	SD
TDT re VV	PatientInnen	72 ms	24 ms
	Kontrollpersonen	56 ms	34 ms
TDT re TT	PatientInnen	71 ms	36 ms
	Kontrollpersonen	56 ms	37 ms
TDT re VT	PatientInnen	147 ms	64 ms
	Kontrollpersonen	87 ms	48 ms
TDT li VV	PatientInnen	69 ms	23 ms
	Kontrollpersonen	54 ms	22 ms
TDT li TT	PatientInnen	68 ms	36 ms
	Kontrollpersonen	60 ms	37 ms
TDT li VT	PatientInnen	134 ms	60 ms
	Kontrollpersonen	86 ms	51 ms

Tab. 9: Mittelwerte aus den erhobenen TDT-Medianen sowie die Standardabweichungen der einzelnen Stimulationsarten für die PatientInnen und Kontrollpersonen; TDT=*Temporal Discrimination Threshold*, re=rechts, li=links, VV=visuell-visuell, TT=taktil-taktil, VT=visuell-taktil, SD=Standardabweichung

Die ANOVA für wiederholte Messungen mit den TDT-Medianen als abhängige Variablen, der Stimulationsart (visuell-visuell, taktil-taktil, visuell-taktil) und der Seite der Stimulation (rechts, links) als Innersubjektfaktoren und der Gruppenzugehörigkeit als Zwischen-subjektfaktor zeigt Haupteffekte für die Gruppenzugehörigkeit [$F(1, 56)=10.8$, $p=0.002$, $\eta^2=0.162$], die Stimulationsart [$F(1.52, 85.26)=57.1$, $p<0.001$, $\eta^2=0.505$] sowie die Stimulationsart-Gruppen-Interaktion [$F(1.52, 85.26)=9.16$, $p=0.001$, $\eta^2=0.141$]. Keine signifikanten Effekte finden sich für die Seite der Stimulation [$F(1, 56)=1.7$, $p=0.197$, $\eta^2=0.029$], die Seiten-Stimulationsart-Interaktion [$F(1.81, 101.3)=1.5$, $p=0.23$, $\eta^2=0.026$], die Seiten-Gruppen-Interaktion [$F(1, 56)=2.12$, $p=0.151$, $\eta^2=0.036$] sowie die Seiten-Stimulationsart-Gruppen-Interaktion [$F(1.81, 101.3)=0.7$, $p=0.486$, $\eta^2=0.012$]. Aufgrund der fehlenden Signifikanz in Bezug auf die Seite der Stimulation wurden die TDT-Mediane der rechten und linken Seite zu einem Mittelwert zusammengefasst (vgl. Kapitel 2.2.2.5 und Grafik 10).



Grafik 10: Durchschnittliche Mittelwerte der TDT-Mediane rechts und links sowie Standardfehler der einzelnen Stimulationsarten (visuell-visuell, taktil-taktil, visuell-taktil) für beide Untersuchungsgruppen (PatientInnen, Kontrollpersonen); TDT=*Temporal Discrimination Threshold*

Die ANOVA mit den Mittelwerten der Mediane der rechten und linken Seite als abhängige Variablen, der Stimulationsart als Innersubjektfaktor und der Gruppenzugehörigkeit als Zwischensubjektfaktor zeigt ebenfalls Haupteffekte für die Gruppenzugehörigkeit [$F(1, 56)=10.8$, $p=0.002$, $\eta^2=0.162$], die Stimulationsart [$F(1.52, 85.26)=57.1$, $p<0.001$, $\eta^2=0.505$] sowie die Stimulationsart-Gruppen-Interaktion [$F(1.52, 85.26)=9.16$, $p=0.001$, $\eta^2=0.141$].

Im *Post-hoc*-Test mit einem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von $p=0.017$ finden sich Gruppenunterschiede für die Mittelwerte der TDT-Mediane der rechten und linken Seite für die visuell-visuelle [PatientInnen 70.34 ± 21.87 ms versus Kontrollpersonen 54.78 ± 26.39 ms, $t(28)=2.58$, $p=0.015$] und visuell-taktile Stimulationsart [PatientInnen 140.91 ± 26.39 ms versus Kontrollpersonen 86.77 ± 46.95 ms, $t(28)=3.57$, $p=0.001$], jedoch nicht für die taktil-taktile [PatientInnen 69.44 ± 33.35 ms versus Kontrollpersonen 57.76 ± 35.64 ms, $t(28)=1.22$, $p=0.232$]. Der größte Gruppenunterschied findet sich bei der visuell-taktilen Messung (vgl. Grafik 10).

Der Vergleich der Stimulationsarten in der Patienten- sowie Kontrollgruppe in *Post-hoc*-Tests mit jeweils einem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von $p=0.017$ zeigt in beiden Untersuchungsgruppen signifikante Unterschiede der Mittelwerte der TDT-Mediane (rechte und linke Seite) zwischen der visuell-visuellen und der visuell-taktilen [PatientInnen: $t(28)=-7.62$, $p<0.001$; Kontrollpersonen: $t(28)=-3.95$, $p<0.001$] sowie der taktil-taktilen und der visuell-taktilen Modalität [PatientInnen: $t(28)=-8.67$, $p<0.001$; Kontrollpersonen: $t(28)=-3.08$, $p=0.005$]. Diese sind auf signifikant höhere TDT-Werte bei der

visuell-taktilen im Vergleich zur visuell-visuellen bzw. taktil-taktilen Modalität zurückzuführen (vgl. Grafik 10). Keine Unterschiede finden sich in der Patienten- und Kontrollgruppe zwischen der visuell-visuellen und der taktil-taktilen Modalität [PatientInnen: $t(28)=0.18$, $p=0.856$; Kontrollpersonen: $t(28)=-0.56$, $p=0.583$].

3.4 Zusammenhang zwischen Blinkreflex-Inhibition und zeitlicher Diskriminationsschwelle (TDT) sowie Einfluss von Alter und Geschlecht

Der Zusammenhang zwischen der Blinkreflex-Inhibition (*AUC-Ratio*) und der erhöhten zeitlichen Diskriminationsschwelle sowie der Einfluss von Alter und Geschlecht der ProbandInnen wurden für jede Untersuchungsgruppe (PatientInnen, Kontrollpersonen) mittels einer Pearson-Korrelation evaluiert (vgl. Kapitel 2.3). Als Maß der Blinkreflex-Inhibition wurde die *AUC-Ratio* bei dem Interstimulus-Intervall von 200ms verwendet, da sich hier die stärkste Inhibition zeigt. Bei der zeitlichen Diskriminationsschwelle gingen die für die beiden Körperseiten gemittelten TDT-Werte (Mittelwerte der TDT-Mediane) in die Analyse ein. Die Bonferroni-Korrektur für 21 Testungen ergibt ein Signifikanzniveau von $p=0.002$.

Die Mittelwerte der TDT-Mediane der rechten und linken Seite und die Blinkreflex-Inhibition beim Interstimulus-Intervall 200ms zeigen sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe keine signifikante Korrelation mit dem Geschlecht (vgl. Tab. 10). Das Alter zum Zeitpunkt der Messung korreliert in der Patienten- und Kontrollgruppe signifikant positiv mit den TDT-Werten der visuell-visuellen Stimulation. In der Kontrollgruppe korrelieren auch signifikant die TDT-Werte der visuell-taktilen Stimulation mit dem Alter der Kontrollpersonen; dieser Zusammenhang erreicht in der Patientengruppe ein deutliches Trendniveau, nicht jedoch das Signifikanzniveau. Auch die Korrelationen der TDT-Werte der taktil-taktilen Stimulation mit dem Alter der ProbandInnen erreichen ein deutliches Trendniveau, jedoch ebenfalls nicht das Signifikanzniveau (vgl. Tab. 10).

Eine Altersabhängigkeit der Blinkreflex-Inhibition bei dem Interstimulus-Intervall 200ms ist bei elektrischer Stimulation und der Stimulation mit Luft nicht zu finden (vgl. Tab. 10).

Ergebnisse

	Gruppe	Geschlecht		Alter	
		r	p	r	p
TDT VV (MW re+li)	PatientInnen	-0.24	0.21	0.58	0.001
	Kontrollpersonen	-0.31	0.099	0.56	0.002
TDT TT (MW re+li)	PatientInnen	-0.34	0.67	0.52	0.004
	Kontrollpersonen	-0.11	0.589	0.38	0.043
TDT VT (MW re+li)	PatientInnen	-0.25	0.183	0.50	0.006
	Kontrollpersonen	-0.17	1.388	0.56	0.002
BR AUC-Ratio elektrisch 200ms	PatientInnen	0.15	0.425	0.27	0.163
	Kontrollpersonen	0.23	0.231	0.41	0.027
BR Area-Ratio Luft 200ms	PatientInnen	0.02	0.911	0.10	0.602
	Kontrollpersonen	-0.08	0.699	-0.09	0.648

Tab. 10: Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Signifikanz (Bonferroni-korrigiertes Signifikanzniveau von $p=0.002$) für die Korrelationen der TDT-Werte und der Blinkreflex-Inhibition bei einem Interstimulus-Intervall von 200ms mit dem Alter sowie dem Geschlecht der PatientInnen und Kontrollpersonen; TDT=Temporal Discrimination Threshold, VV=visuell-visuell, TT=taktil-taktil, VT=visuell-taktil, BR=Blinkreflex, MW=Mittelwert, re=rechts, li=links, r=Pearson's r, p=p-Wert

In der Patientengruppe korrelieren die TDT-Werte der drei Stimulationsarten signifikant miteinander (vgl. Tab. 11), z.B. geht ein hoher TDT-Wert bei der visuell-visuellen mit einem hohen TDT-Wert bei der taktil-taktilen und visuell-taktilen Modalität einher. In der Kontrollgruppe ergibt sich dieser Zusammenhang nur zwischen der visuell-visuellen und der taktil-taktilen Modalität, sie korrelieren nicht signifikant mit der visuell-taktilen.

Es zeigt sich weder in der Patientengruppe noch in der Kontrollgruppe eine signifikante Korrelation zwischen den TDT-Werten jeder Stimulationsart und der Blinkreflex-Inhibition beider Stimulationsarten (elektrisch, Luft) bei einem Interstimulus-Intervall von 200ms (vgl. Tab. 11). Betrachtet man die Korrelationskoeffizienten der Patientengruppe, fällt eine mittelstarke positive Korrelation zwischen der visuell-visuellen Modalität und der AUC-Ratio der elektrischen Stimulation bei einem Interstimulus-Intervall von 200ms als Hinweis auf einen möglichen, nur in der Patientengruppe bestehenden Zusammenhang zwischen der TDT und der Blinkreflex-Erholungsrate auf (vgl. Tab. 11). Um dies zu prüfen, wurde eine lineare Regressionsanalyse mit dem TDT-Wert bei visuell-visueller Stimulation als abhängige Variable und der Gruppenzugehörigkeit, dem Alter zum Zeitpunkt der Messung und der AUC-Ratio der elektrischen Stimulation bei einem Interstimulus-Intervall von 200ms als unabhängige Variablen durchgeführt. Die Regressionsanalyse zeigt, dass die Varianz der visuell-visuellen TDT als abhängige Variable zu 38.7% ($R^2=0.387$) durch die unabhängigen Variablen erklärt werden kann. Die Faktorenanalyse ist signifikant für die Variablen Gruppenzugehörigkeit ($T=4.51$, $p<0.001$) und das Alter zum Zeitpunkt der Messung ($T=-2.93$, $p=0.005$), dagegen nicht für die AUC-Ratio der elektrischen Stimulation bei einem Interstimulus-Intervall von 200ms ($T=0.63$, $p=0.534$). Die Varianz der

Ergebnisse

visuell-visuellen TDT erklärt sich in diesem Modell folglich durch die Faktoren Gruppenzugehörigkeit und Alter zum Zeitpunkt der Messung.

	Gruppen	TDT VV (MW re+li)	TDT TT (MW re+li)		TDT VT (MW re+li)		BR AUC- Ratio elektrisch 200ms		BR AUC-Ratio Luft 200ms	
			r	p	r	p	r	p	r	p
TDT VV (MW re+li)	PatientInnen	-	0.61	<0.001	0.62	<0.001	0.51	0.005	0.05	0.803
	Kontrollpersonen		0.60	0.001	0.40	0.03	0.05	0.815	-0.12	0.549
TDT TT (MW re+li)	PatientInnen			-	0.69	<0.001	0.05	0.805	-0.03	0.88
	Kontrollpersonen				0.27	0.158	0.34	0.068	-0.10	0.605
TDT VT (MW re+li)	PatientInnen				-	0.15	0.453	-0.22	0.261	
	Kontrollpersonen					0.29	0.123	-0.17	0.389	
BR AUC- Ratio elektrisch 200ms	PatientInnen						-	0.34	0.07	
	Kontrollpersonen							0.08	0.673	
BR AUC- Ratio Luft 200ms	PatientInnen								-	
	Kontrollpersonen									

Tab. 11: Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Signifikanz (Bonferroni-korrigiertes Signifikanzniveau von $p=0.002$) für die Korrelationen der ermittelten Messwerte (TDT, Blinkreflex-Inhibition bei einem Interstimulus-Intervall von 200ms) unter- sowie miteinander (jeweils für die Patienten- und Kontrollgruppe); TDT= *Temporal Discrimination Threshold*, VV=visuell-visuell, TT=taktil-taktil, VT=visuell-taktil, BR=Blinkreflex, MW=Mittelwert, re=rechts, li=links, r=Pearson's r, p=p-Wert

4 Diskussion

Ziel dieser Studie war es, mögliche Endophänotypen bei PatientInnen mit zervikaler Dystonie zu untersuchen. Die Blinkreflex-Erholungsrate und die zeitliche Diskriminationsschwelle (TDT) wurden bei PatientInnen und Kontrollpersonen bestimmt, um zu prüfen, ob eine verminderte Blinkreflex-Inhibition ein Endophänotyp der Erkrankung sein könnte und ob deren Werte mit der bekanntermaßen bei Dystonie veränderten TDT korrelieren. Die vorliegende Studie ist die erste, die bei PatientInnen mit zervikaler Dystonie die Blinkreflex-Erholungsrate bei elektrischer Stimulation und der Stimulation mit Luft verglichen und den Zusammenhang zwischen Blinkreflex-Erholungsrate und TDT untersucht hat.

4.1 Blinkreflex-Erholungsrate

Vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien zeigt sich in der Patienten- und Kontrollgruppe sowohl bei Stimulation mit Luft als auch bei elektrischer Stimulation, dass bei kurzen Interstimulus-Intervallen (200ms bis 1000ms) eine Suppression der konditionierten Blinkreflex-Antwort vorliegt und diese nicht mit gleicher Amplitude wie die unkonditionierte ausgelöst werden kann.^{113,127} Bei einem Interstimulus-Intervall von 3000ms findet sich in beiden Gruppen und bei beiden Stimulationsarten erwartungsgemäß keine signifikante Inhibition der Reizantwort mehr (vgl. Kapitel 3.2.2). Die Suppression der konditionierten Antwort deutet auf inhibitorische Einflüsse auf den R2-Reflexbogen des Blinkreflexes hin, die dazu führen, dass der Reflex nach kurzen Interstimulus-Intervallen nicht mit voller Stärke ausgelöst werden kann.^{12,57,87,94,122,129} Das Ausmaß der Suppression kann anhand der *AUC-Ratio* (KA/UA) erfasst werden (vgl. Kapitel 2.2.1) und ist von Interesse, da eine hohe *AUC-Ratio* auf eine erhöhte Hirnstammerregbarkeit und Reduktion inhibitorischer Einflüsse als Folge eines veränderten Basalganglien-Inputs hinweisen könnte.^{12,57,87,94,122,129}

In Bezug auf die Blinkreflex-Erholungsrate bei PatientInnen mit zervikaler Dystonie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen kamen Studien zu kontroversen Ergebnissen.^{7,20,50,94,101,122,129} In der vorliegenden Studie zeigt der Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe sowohl bei elektrischer Stimulation als auch bei Stimulation mit Luft hinsichtlich der *AUC-Ratios* der verschiedenen Interstimulus-Intervalle keine signifikanten Unterschiede. Die Grafik 5 stellt zusammengefasst für beide Stimulationsarten die *Blinkreflex Recovery Curves* der beiden Untersuchungsgruppen dar und zeigt die geringe Abweichung dieser beiden Kurven (vgl. Kapitel 3.2.3). Die Studien, die eine verminderte Hemmung der konditionierten R2-Blinkreflex-Antwort bei PatientInnen mit zervikaler Dys-

tonie nachweisen konnten^{7,94,101,122,129}, sind mit der vorliegenden Studie aufgrund methodischer Unterschiede bezüglich der Auswahl der Interstimulus-Intervalle nur eingeschränkt vergleichbar. Auch wurde eine geringere Anzahl von PatientInnen mit zervikaler Dystonie (8-25 PatientInnen) als Stichprobe gewählt.^{7,94,101,122,129}

Schwingschuh et al. (2011) fanden mittels elektrischer Stimulation eine verminderte Inhibition bei PatientInnen mit Blepharospasmus im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.¹¹³ Das kontroverse Ergebnis könnte darauf zurückzuführen sein, dass beim Blepharospasmus die betroffene Körperregion im Rahmen der Messung der Blinkreflex-Erholungsrate eine direkte Stimulierung erfährt, während bei der zervikalen Dystonie eine weiter entfernte Region untersucht wird. Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass bei PatientInnen mit fokaler Armdystonie kein Unterschied der Blinkreflex-Erholungsrate im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen gefunden wurde.^{94,122} Die verminderte Inhibition der konditionierten Antwort bei PatientInnen mit Blepharospasmus könnte auch auf eine stark erhöhte "Blinzel-Rate" aufgrund einer verkürzten Refraktärphase und auf verlängerte Muskelkontraktionen des *Musculus orbicularis oculi* zurückzuführen sein, sodass daher die verminderte Suppression des Blinkreflexes bei PatientInnen mit zervikaler Dystonie nicht nachzuweisen ist. Conte et al. (2017) zeigten in einer Longitudinalstudie keine veränderte Blinkreflex-Erholungsrate bei PatientInnen mit einer prodromalen Form des Blepharospasmus im Sinne einer erhöhten "Blinzel-Rate". Eine veränderte Blinkreflex-Erholungsrate war bei den PatientInnen erst bei Auftreten von Muskelkrämpfen zu finden.³⁷

Da die vorliegende Studie die erste ist, die bei PatientInnen mit zervikaler Dystonie die Blinkreflex-Erholungsrate neben der elektrischen auch mittels Luft-Stimulation untersucht hat, liegen keine vergleichenden Studien diesbezüglich vor.

Der fehlende Unterschied hinsichtlich der R2-Blinkreflex-Erholungsrate zwischen den gesunden Kontrollpersonen und den PatientInnen mit zervikaler Dystonie in der vorliegenden Studie weist auf eine normale Hirnstamm-Interneuronen-Erregbarkeit im *Pons* und in der *Medulla oblongata*¹¹³ sowie auf das Fehlen einer Reduktion inhibitorischer Einflüsse der Basalganglien auf den Reflexbogen des Blinkreflexes bei PatientInnen hin.^{12,57,87,94,122,129} Die Hypothese der veränderten Blinkreflex-Erholungsrate als Marker einer Endophänotypisierung bei PatientInnen mit zervikaler Dystonie kann nicht gestützt werden.

Wie in der Studie von Weissbach et al. (2017)¹²⁷, die mittels elektrischer und Luft-Stimulation die Blinkreflex-Erholungsrate bei an Myoklonus-Dystonie erkrankten PatientInnen und gesunden Kontrollpersonen untersuchten, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Stimulationsarten. In den Grafiken 6 und 7 ist zu erkennen, dass in bei-

den Untersuchungsgruppen bei kurzen Interstimulus-Intervallen (200ms und 300ms) eine stärkere Inhibition der konditionierten Blinkreflexantwort bei der elektrischen Stimulation vorliegt, bis sich die *Blinkreflex Recovery Curves* der beiden Stimulationsarten schneiden und bei einem Interstimulus-Intervall von 3000ms die konditionierte Antwort bei elektrischer Stimulation weniger stark supprimiert ist (vgl. Kapitel 3.2.3). Für die Vergleichbarkeit von Studien ist somit die Anwendung der gleichen Stimulationsart von Bedeutung, für die Darstellung von Gruppenunterschieden (PatientInnen versus Kontrollpersonen) dagegen nicht, da der Effekt nicht spezifisch für die Gruppe ist.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie keinen Gruppenunterschied in Bezug auf die Blinkreflex-Erholungsrate, sodass von einer normalen Hirnstamm-Interneuronen-Erregbarkeit auszugehen ist. Die Hypothese, dass die Blinkreflex-Erholungsrate ein Endophänotyp der zervikalen Dystonie ist, wird verworfen. Signifikant unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Blinkreflex-Erholungsrate finden sich beim Vergleich der beiden Stimulationsarten (elektrisch, Luft).

4.2 Zeitliche Diskriminationsschwelle (TDT)

In der vorliegenden Studie haben PatientInnen mit zervikaler Dystonie im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöhte TDT-Werte bei der visuell-visuellen und visuell-taktilen Messung, während bei der taktil-taktilen Modalität kein Gruppenunterschied feststellbar ist. Die Seite der Stimulation (rechts, links) hat keinen Einfluss auf die Messwerte.

Die Ergebnisse dieser Studie untermauern die Hypothese von Bradley et al. (2009), dass die TDT einen Endophänotyp der zervikalen Dystonie darstellt. In ihrer Untersuchung hatten 95% der PatientInnen mit zervikaler Dystonie (19 von 20 Personen) eine erhöhte TDT.²³ Wie in Kapitel 1.2.2 ausgeführt wäre eine veränderte TDT ein idealer Endophänotyp, wenn 100% der betroffenen Individuen eine solche aufweisen.^{22,23,126} Mit Berücksichtigung der altersabhängigen Penetranz eines Endophänotyps⁷² unterstützen die Ergebnisse von Bradley et al. die genannte Hypothese.

In der vorliegenden Studie unterscheiden sich die TDT-Werte in Abhängigkeit von den verwendeten Stimuli. Wie bei Tinazzi et al. (2004) zeigt sich in der Varianzanalyse für die Patienten- und Kontrollgruppe ein Haupteffekt in Bezug auf die Stimulationsart (vgl. Kapitel 3.3.2).¹²¹ Die höchsten Mittelwerte sind in beiden Untersuchungsgruppen bei der visuell-taktilen Messung zu erkennen. Werden die Mittelwerte der visuell-visuellen mit denen der taktil-taktilen Modalität verglichen, fallen ähnlich hohe Werte auf (vgl. Tab. 9 und Grafik 10).¹²¹ Auch bei Bradley et al. (2009) zeigten sich die höchsten Werte bei der

visuell-taktilen Modalität, jedoch fand sich der signifikante Effekt der Stimulationsart nur in der Patienten- und nicht in der Kontrollgruppe.²³ Dass die höchsten Werte bei der visuell-taktilen Modalität nachzuweisen sind, könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei dieser sowohl eine zeitliche als auch eine multisensorische Integration erforderlich ist und sie somit die komplexeste Variante der drei möglichen Stimulationsarten darstellt.⁵⁶ Die höchsten Standardabweichungen bei der visuell-taktilen Modalität im Vergleich zu den unimodalen Modalitäten (vgl. Tab. 9) spiegeln die Schwierigkeit dieser Aufgabe wider.

Bei der visuell-taktilen Modalität sind in der vorliegenden Studie nicht nur die höchsten TDT-Werte zu finden, sondern es zeigt sich in Bezug auf die Patienten- und Kontrollgruppe auch der größte Gruppenunterschied. Diese komplexe Aufgabe ist eine geeignete Modalität, um den Unterschied zwischen PatientInnen mit zervikaler Dystonie und Kontrollpersonen im Hinblick auf eine veränderte TDT darzustellen. Dies unterstützt die Studie von Kägi et al. (2017), die nur bei visuell-taktilen und nicht in den unimodalen TDT-Testungen einen Gruppenunterschied feststellen konnten.⁷⁹

Bezüglich der unimodalen TDT-Modalitäten wurde in der vorliegenden Studie ein signifikanter Gruppenunterschied bei der visuell-visuellen, jedoch nicht bei der taktil-taktilen Testung festgestellt. Auch andere Studien fanden diesen für die taktil-taktile TDT nicht^{59,108}, sodass die taktile Wahrnehmung weniger empfindlich sein könnte als die visuell-taktile. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen allerdings eine Tendenz zu erhöhten taktil-taktilen TDT-Werten bei den PatientInnen mit zervikaler Dystonie (vgl. Kapitel 3.3.2), was auf einen möglichen signifikanten Gruppenunterschied, wie bei Scontrini et al. (2009) nachgewiesen¹¹⁴, bei größerer Stichprobe schließen lässt. Dass Tinazzi et al. (2004) bei der taktil-taktilen, aber nicht bei der visuell-visuellen Modalität einen signifikanten Gruppenunterschied feststellten¹²¹, könnte auf methodische Unterschiede wie Größe der Patientengruppe und Versuchsdurchführung anhand eines abweichenden Protokolls zurückzuführen sein. Auch Kägi et al. (2017) zeigten keinen signifikanten Gruppenunterschied in der visuell-visuellen Testung, wobei die Kontrollgruppe im Gegensatz zur vorliegenden Studie nicht alters- und geschlechtskorreliert und im Vergleich zur Patientengruppe kleiner (45 versus 23 Personen) war.⁷⁹

Wie in der vorliegenden wurde auch in der Studie von Sadnicka et al. (2017) - allerdings bei randomisierter Präsentation der Interstimulus-Intervalle - kein signifikanter Unterschied bezüglich der taktil-taktilen Modalität zwischen PatientInnen mit zervikaler Dystonie und alterskorrelierten Kontrollpersonen festgestellt. Ihnen fiel jedoch auf, dass die PatientInnen im Vergleich zu den Kontrollpersonen signifikant langsamere Reaktionszeiten hatten. Sie interpretierten dies als ein mögliches zurückhaltendes Entscheidungsverhalten und stellten die Vermutung auf, dass dieses, z.B. durch die häufigen Komorbiditäten Angst und Depression¹⁴, einen Einfluss auf die bisher gefundenen erhöhten TDT-Werte,

die bei aufsteigenden Interstimulus-Intervallen ermittelt wurden, haben könnte.¹⁰⁸ Die randomisierte Präsentation der Interstimulus-Intervalle, die in ihrer Untersuchung zur Anwendung kam, könnte eine gute Methode darstellen, um potentielle antizipatorische Lerneffekte bei der aufsteigenden Präsentation der Interstimulus-Intervalle zu vermeiden.^{11,90,108}

Der Nachweis erhöhter visuell-visueller und visuell-taktile TDT-Werte bei PatientInnen mit zervikaler Dystonie in dieser Studie unterstützt die Hypothese, dass Veränderungen im kortiko-striato-thalamo-kortikalen Schaltkreis und in unterschiedlichen somatosensorischen Regionen (vgl. Kapitel 1.1.2) in der Pathogenese der Erkrankung eine zentrale Rolle spielen.^{38,59,72,114} Verschiedene Studien geben Hinweise darauf, dass eine abnorme Aktivität inhibitorischer Interneurone im primären somatosensorischen Kortex für eine verlängerte somatosensorische TDT verantwortlich ist.^{8,39,116} Auch der *Colliculus superior*, eine Struktur im Mittelhirn, scheint eine zentrale Bedeutung zu haben, da ihm eine Schlüsselrolle in Bezug auf die Detektion von Umweltveränderungen zukommt (vgl. Kapitel 1.1.2). Ein erhöhter TDT-Wert kann als Beeinträchtigung interpretiert werden, Umweltveränderungen wahrzunehmen. Der *Colliculus superior* besteht aus zwei Schichten, einer oberflächlichen Schicht mit visuosensorischen Neuronen sowie einer tiefen mit prämotorischen und zephalomotorischen Neuronen.¹¹ Die Aktivität wird durch GABAerge (inhibitorische) Neurone beeinflusst.^{11,71,73,74} Da die oberflächliche Schicht direkt Inputs vom visuellen System erhält⁷⁴, unterstützt eine erhöhte visuell-visuelle TDT die Annahme von Veränderungen der visuosensorischen Neurone.¹²⁵ Eine erhöhte visuell-taktile TDT dagegen könnte auf Veränderungen der tiefen Schicht des *Colliculus superior* hindeuten, da es durch Untersuchungen an Katzen Hinweise darauf gibt, dass bei multimodalen im Vergleich zu unimodalen sensorischen Stimuli eine erhöhte Neuronenantwort in der tiefen Schicht vorliegt. Zur Überprüfung dieser Annahme bedarf es Untersuchungen am Menschen.¹²⁵ Mc Govern et al. konnten mittels fMRT bei PatientInnen mit zervikaler Dystonie und verlängerter visuell-visueller und taktile-taktile TDT im Vergleich zu gesunden ProbandInnen mit normaler TDT eine verminderte Aktivierung des *Colliculus superior* nachweisen, wodurch die Hypothese unterstützt wird, dass dieser bei DystoniepatientInnen Veränderungen zeigt, die die zeitliche Diskrimination beeinflussen.⁹¹ Auch die Bedeutung des präsupplementären motorischen Kortex wird hinsichtlich der zeitlichen Diskrimination diskutiert; dieser scheint wahrscheinlich eine Rolle in Bezug auf die Fokussierung der Aufmerksamkeit zu spielen und nicht direkt bei der Kodierung der zeitlichen Diskrimination beteiligt zu sein.^{38,40}

In der vorliegenden Studie erhielten alle PatientInnen als Therapie regelmäßig Botulinumtoxin; die letzte Behandlung lag zum Zeitpunkt der Messung mindestens drei Monate

zurück (vgl. Kapitel 2.1.3). Es stellt sich die Frage, ob eine langfristige Botulinumtoxin-Therapie, die nachgewiesen zu Veränderungen des zentralen Nervensystems führt⁵⁴, auch Auswirkungen auf den TDT-Wert hat. Studien zeigten, dass symptomatische Therapien wie die Botulinumtoxin-Injektion die TDT nicht verändern.^{23,72} Auch gab es keine statistische Korrelation zwischen der TDT und der Zeit seit der letzten Botulinumtoxin-Gabe.^{23,115}

Zusammenfassend unterstützt der Nachweis einer erhöhten visuell-visuellen und visuell-taktilen TDT bei PatientInnen mit zervikaler Dystonie im Vergleich zu den Kontrollpersonen die Hypothese, dass die erhöhte TDT einen Endophänotyp der Erkrankung darstellt und dass in der Pathogenese eine Beeinträchtigung des somatosensorischen Systems und des kortiko-striato-thalamo-kortikalen Schaltkreises eine zentrale Stellung einnimmt. Kann der Nachweis erhöhter zeitlicher Diskriminationsschwellen in nachfolgenden Studien mit randomisiertem Versuchsprotokoll aufrecht erhalten werden, würde dies die Hypothese der Endophänotypisierung festigen.

4.3 Alters- und Geschlechtsabhängigkeit

In beiden Untersuchungsgruppen korrelieren die TDT-Werte der visuell-visuellen Modalität und in der Kontrollgruppe auch die TDT-Werte der visuell-taktilen Modalität signifikant positiv mit dem Alter der ProbandInnen zum Zeitpunkt der Messung. Bei der visuell-taktilen Modalität in der Patientengruppe sowie der taktil-taktilen Modalität in beiden Untersuchungsgruppen zeigen sich zwar nicht signifikante, jedoch hohe Korrelationskoeffizienten (vgl. Kapitel 3.4). Die fehlende Signifikanz könnte z.B. an einer zu geringen Gruppengröße liegen. Das Alter stellt insgesamt eine wichtige Einflussvariable dar; diesen Zusammenhang unterstützen auch Ergebnisse anderer Studien.^{23,27,81,105} Da für die TDT als Endophänotyp eine altersabhängige volle Penetranz gezeigt wurde⁸¹, wäre es vor allem im höheren Lebensalter möglich, die Umweltfaktoren von klinisch betroffenen Personen und deren ähnlich alten, unbetroffenen Verwandten, die ebenfalls einen abnormen TDT-Wert aufweisen, zu vergleichen und Rückschlüsse darauf zu ziehen, unter welchen Umständen der Phänotyp der zervikalen Dystonie klinisch präsent wird.

Die Blinkreflex-Erholungsrate zeigt in dieser Studie in beiden Untersuchungsgruppen keine Altersabhängigkeit; sowohl bei der elektrischen als auch bei der Luft-Stimulation korrelieren die *AUC-Ratios* bei einem Interstimulus-Intervall von 200ms nicht mit dem Alter der ProbandInnen zum Zeitpunkt der Messung. Zu diesem Aspekt liegen keine vergleichbaren Ergebnisse vor.

Es ergibt sich keine Geschlechtsabhängigkeit der ermittelten TDT-Werte in der Patienten- und Kontrollgruppe (vgl. Kapitel 3.4). Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Kägi et al.⁷⁹ Der Einfluss des Geschlechts auf die Blinkreflex-Erholungsrate wird in der vorliegenden Studie erstmalig betrachtet. In beiden Untersuchungsgruppen zeigt sich bei der elektrischen sowie Luft-Stimulation bei einem Interstimulus-Intervall von 200ms keine Geschlechtsabhängigkeit.

Insgesamt bestand jede Untersuchungsgruppe aus 18 weiblichen und 11 männlichen ProbandInnen. Der Unterschied in der Geschlechtsverteilung ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass die zervikale Dystonie bei Frauen häufiger auftritt als bei Männern.^{81,98}

4.4 Zusammenhang zwischen Blinkreflex-Inhibition und zeitlicher Diskriminationsschwelle (TDT)

Diese Studie ist die erste, die den Zusammenhang zwischen der Blinkreflex-Inhibition und der zeitlichen Diskriminationsschwelle untersucht hat. Es zeigt sich weder in der Patienten- noch in der Kontrollgruppe eine signifikante Korrelation zwischen den TDT-Werten der einzelnen Stimulationsarten und der Blinkreflex-Inhibition bei elektrischer sowie Luft-Stimulation bei einem Interstimulus-Intervall von 200ms (vgl. Kapitel 3.4). Eine signifikante Beziehung, dass ein ansteigender TDT-Wert mit einer geringeren Suppression des Blinkreflexes bei einem Interstimulus-Intervall von 200ms einhergeht, ist nicht zu finden. Die fehlende Korrelation macht einen kausalen Zusammenhang zwischen bisher beschriebenen Veränderungen der TDT und der Blinkreflex-Erholungsrate bei PatientInnen mit Dystonie unwahrscheinlich und ist neben dem fehlenden Gruppenunterschied bezüglich der Blinkreflex-Erholungsrate ein weiterer Hinweis darauf, dass die zervikale Dystonie nicht zu einer veränderten Blinkreflex-Erholungsrate führt.

4.5 Dystonie als Erkrankung des sensorischen Systems

Seit Beschreibung des *alleviating maneuver* (vgl. Kapitel 1.1) wird in der Pathophysiologie der Dystonie eine Beteiligung des sensorischen Systems intensiv diskutiert und mittels spezieller Testungen untersucht (vgl. Kapitel 1.1.2).^{35,65–67} Dass neben dem motorischen auch das sensorische System von zentraler Bedeutung ist, konnte durch Ergebnisse verschiedener Studien gezeigt werden. Zum Beispiel wurde nachgewiesen, dass es bei PatientInnen mit fokaler Handdystonie bei Applikation von Vibrationsreizen zur Reduktion des zerebralen Blutflusses im sensorischen und im supplementär-motorischen Kortex kommt.¹¹⁷ Weiterhin konnte unter anderem mittels SEPs und fMRT eine beeinträchtigte somatosensorische Verarbeitung und veränderte somatotope Repräsentation von Körper-

partien festgestellt werden.^{10,28,96} Auch eine erhöhte TDT bei DystoniepatientInnen, wie in der vorliegenden Studie bei PatientInnen mit zervikaler Dystonie gezeigt, unterstützt die Hypothese der Beteiligung des sensorischen Systems.^{23,35,67,114}

Ein möglicher pathophysiologischer Mechanismus könnte eine verminderte Umfeldinhibition („*Surround-Inhibition*“) sein. Sie stellt ein Verschaltungsprinzip der Nervenzellen dar, bei dem eine aktive Nervenzelle umliegende Impulse unterdrückt und somit eine verbesserte sensorische Wahrnehmung sowie eine fokussierte Innervation von Körperpartien möglich macht.⁶⁷ Zur Erklärung pathophysiologischer Mechanismen veränderter zeitlicher Diskriminationsschwellen bei DystoniepatientInnen erfolgte die Aufzeichnung von SEPs bei gepaarter Stimulation. Es war zu erkennen, dass bei gesunden Kontrollpersonen Komponenten des zweiten SEPs durch das erste gehemmt werden. Bei PatientInnen mit fokaler Handdystonie war diese Hemmung bei bestimmten Komponenten und Zeitintervallen vermindert; sie nahm dabei mit zunehmender somatosensorischer TDT ab.¹¹⁶ Eine verminderte „*Surround-Inhibition*“ könnte auch eine erhöhte Blinkreflex-Erholungsrate bei Blepharospasmus-PatientInnen erklären⁶⁷, dies konnte in der vorliegenden Studie bei PatientInnen mit zervikaler Dystonie jedoch nicht gezeigt werden.

Der Nachweis erhöhter zeitlicher Diskriminationsschwellen in der vorliegenden Studie gibt Hinweise auf eine Beeinträchtigung des sensorischen Systems bei PatientInnen mit zervikaler Dystonie. Es ist möglich, dass eine genetische Veränderung zu einer verminderten Interneuronen-Hemmung im sensorischen und motorischen System führt, wodurch überschießende Bewegungen und eine beeinträchtigte sensorische Wahrnehmung folgen.⁶⁷

4.6 Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie geben neue Einblicke in die elektrophysiologischen Untersuchungen der Blinkreflex-Erholungsrate und der zeitlichen Diskriminationsschwelle bei PatientInnen mit zervikaler Dystonie und sollten in zukünftigen Studien an einem größeren Patientenkollektiv verifiziert werden. Dabei sind eine einheitliche Methodik und Datenauswertung erforderlich, um eine Vergleichbarkeit der Studien zu gewährleisten. In Bezug auf die Messung der TDT ist die Betrachtung der einzelnen Stimulationsarten (visuell-visuell, taktil-taktil, visuell-taktil) einer kombinierten vorzuziehen. Es ist zudem zu prüfen, ob Faktoren wie eine verzögerte Entscheidungsfindung bei DystoniepatientInnen, z.B. verursacht durch Komorbiditäten wie Angst und Depression, sich auf die Höhe der Messwerte bei aufsteigender Stimulusapplikation auswirken. Die Verwendung einer randomisierten Stimulusapplikation könnte einen potentiell auftretenden Lerneffekt bei aufsteigender Stimulusapplikation vermeiden und somit den Einflussfaktor der verzögerten Entscheidungsfindung minimieren. Finden sich bei randomisierter Stimulusapplikation keine erhöhten

Diskussion

TDT-Werte bei PatientInnen mit zervikaler Dystonie, ist die Hypothese der Endophänotypisierung infrage zu stellen. In Bezug auf die Blinkreflex-Erholungsrate sollte in folgenden Studien vor allem auf eine einheitliche Stimulusapplikation (elektrische oder Luft-Stimulation) und auf einheitliche Interstimulus-Intervalle geachtet werden.

5 Zusammenfassung

Die Pathophysiologie der idiopathischen zervikalen Dystonie, der häufigsten Form der idiopathischen fokalen Dystonien mit Beginn im Erwachsenenalter, ist weitgehend ungeklärt. Neurophysiologische Studien und funktionelle Bildgebung weisen darauf hin, dass bei der Entstehung der Dystonie Veränderungen in den Basalganglien und deren Regelkreisen, vor allem in der kortiko-striato-thalamo-kortikalen Schleife, eine Rolle spielen. Da davon ausgegangen wird, dass neben Umwelteinflüssen verschiedene genetische Veränderungen zu der Erkrankung führen, könnten Endophänotypen dazu beitragen, PatientInnen und deren Angehörige auch unabhängig von der klinischen Präsentation genauer zu klassifizieren und bessere Einblicke in die Pathophysiologie und die Genetik der zervikalen Dystonie zu erhalten. Um das Vorliegen möglicher Endophänotypen bei dieser Erkrankung zu untersuchen, wurden in der vorliegenden Arbeit bei 29 PatientInnen und bei 29 alters- und geschlechtskorrelierten Kontrollpersonen die R2-Blinkreflex-Erholungsrate bei elektrischer und Luft-Stimulation sowie die visuell-visuelle, taktil-taktile und visuell-taktile zeitliche Diskriminationsschwelle (*TDT-Temporal Discrimination Threshold*) bestimmt.

Die R2-Blinkreflex-Erholungsrate zeigt bei PatientInnen mit zervikaler Dystonie sowohl bei der elektrischen als auch bei der Luft-Stimulation im Vergleich zu den Kontrollpersonen keine signifikanten Unterschiede. Bei kurzen Interstimulus-Intervallen findet sich in beiden Untersuchungsgruppen eine stärkere Suppression des Blinkreflexes bei elektrischer Stimulation als bei Luft-Stimulation.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe hat die Patientengruppe signifikant höhere visuell-visuelle und visuell-taktile TDT-Werte.

Es findet sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der Inhibition bei der Blinkreflex-Erholungsrate und den TDT-Werten.

Diese Ergebnisse untermauern die Hypothese, dass eine erhöhte TDT einen Endophänotyp bei PatientInnen mit zervikaler Dystonie darstellt; eine Disinhibition in Hirnstamm-Basalganglien-Schaltkreisen konnte mittels der Messung der R2-Blinkreflex-Erholungsrate nicht nachgewiesen werden. Die fehlende Korrelation zwischen der TDT und der Blinkreflex-Erholungsrate ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die zervikale Dystonie die Blinkreflex-Erholungsrate nicht verändert und diese kein Endophänotyp der Erkrankung ist.

Literaturverzeichnis

1. Abbruzzese G, Berardelli A: Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord* 18, 231-240 (2003)
2. Aglioti SM, Fiorio M, Forster B, Tinazzi M: Temporal discrimination of cross-modal and unimodal stimuli in generalized dystonia. *Neurology* 60, 782-785 (2003)
3. Albanese A: The clinical expression of primary dystonia. *J Neurol* 250, 1145-1151 (2003)
4. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Nardocci N, Newton A and Valls-Solé J: EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 18, 5-18 (2011)
5. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Newton A, Rektor I, Savoiardo M, Valls-Solé J: A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 13, 433-444 (2006)
6. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, Hallett M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK: Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 28, 863-873 (2013)
7. Antelmi E, Di Stasio F, Rocchi L, Erro R, Liguori R, Ganos C, Brugger F, Teo J, Berardelli A, Rothwell J, Bhatia KP: Impaired eye blink classical conditioning distinguishes dystonic patients with and without tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 31, 23-27 (2016)
8. Antelmi E, Erro R, Rocchi L, Liguori R, Tinazzi M, Di Stasio F, Berardelli A, Rothwell JC, Bhatia KP: Neurophysiological correlates of abnormal somatosensory temporal discrimination in dystonia. *Mov Disord* 32, 141-148 (2017)
9. Asgeirsson H, Jakobsson F, Hjaltason H, Jonsdottir H, Sveinbjornsdottir S: Prevalence study of primary dystonia in Iceland. *Mov Disord* 21, 293-298 (2006)
10. Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C: Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann Neurol* 44, 828-831 (1998)
11. Beck RB, McGovern EM, Butler JS, Birsanu D, Quinlivan B, Beiser I, Narasimham S, O'Riordan S, Hutchinson M, Reilly RB: Measurement & Analysis of the Temporal Discrimination Threshold Applied to Cervical Dystonia. *J Vis Exp* 131, e56310 (2018)
12. Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD: Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain* 108, 593-608 (1985)
13. Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD: The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 121, 1195-1212 (1998)

14. Berardelli I, Ferrazzano G, Pasquini M, Biondi M, Berardelli A, Fabbrini G: Clinical course of psychiatric disorders in patients with cervical dystonia. *Psychiatry Res* 229, 583-585 (2015)
15. Berg D: Dystonien. In: Hacke W (Hrsg.): *Neurologie*. 14. Aufl., 608-613, Springer-Verlag, Berlin, 2016
16. Bernard G, Chouinard S, Saunders-Pullman R: Fahn-Marsden Rating Scale. In: Kompoliti K, Verhagen Metman L (Hrsg.): *Encyclopedia of Movement Disorders*. 476-478, Academic Press (Elsevier), Oxford, 2010
17. Bhatia KP, Marsden CD: The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 117, 859-876 (1994)
18. Blood AJ, Flaherty AW, Choi J-K, Hochberg FH, Greve DN, Bonmassar G, Rosen BR, Jenkins BG: Basal ganglia activity remains elevated after movement in focal hand dystonia. *Ann Neurol* 55, 744-748 (2004)
19. Böhme F: Hirnstammdiagnostik – Möglichkeiten in der Neurophysiologie. *Das Neurophysiologie-Labor* 39, 182-197 (2017)
20. Bono F, Salvino D, Cerasa A, Vescio B, Nigro S, Quattrone A: Electrophysiological and structural MRI correlates of dystonic head rotation in drug-naïve patients with torticollis. *Parkinsonism Relat Disord* 21, 1415-1420 (2015)
21. Bradley D, Whelan R, Kimmich O, O’Riordan S, Mulrooney N, Brady P, Walsh R, Reilly RB, Hutchinson S, Molloy F, Hutchinson M: Temporal discrimination thresholds in adult-onset primary torsion dystonia: an analysis by task type and by dystonia phenotype. *J Neurol* 259, 77-82 (2012)
22. Bradley D, Whelan R, Walsh R, O’Dwyer J, Reilly R, Hutchinson S, Molloy F, Hutchinson M: Comparing endophenotypes in adult-onset primary torsion dystonia. *Mov Disord* 25, 84-90 (2010)
23. Bradley D, Whelan R, Walsh R, Reilly RB, Hutchinson S, Molloy F, Hutchinson M: Temporal discrimination threshold: VBM evidence for an endophenotype in adult onset primary torsion dystonia. *Brain* 132, 2327-2335 (2009)
24. Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, Hallett M, Hanson PI, Standaert DG: The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev Neurosci* 9, 222-234 (2008)
25. Brüggemann N, Lohmann K, Paus S, Lohmann E, Gasser T, Ganos C, Klein C: Genetisch determinierte Dystonien. *Nervenheilkunde* 37, 159-166 (2018)
26. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J: Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 35, 73-77 (1985)
27. Butler JS, Beiser IM, Williams L, McGovern E, Molloy F, Lynch T, Healy DG, Moore H, Walsh R, Reilly RB, O’Riordan S, Walsh C, Hutchinson M: Age-Related Sexual Dimorphism in Temporal Discrimination and in Adult-Onset Dystonia Suggests GABAergic Mechanisms. *Front Neurol* 6:258 (2015)
28. Butterworth S, Francis S, Kelly E, McGlone F, Bowtell R, Sawle GV: Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study. *Mov Disord* 18, 673-682 (2003)

29. Cao C, Pan Y, Li D, Zhan S, Zhang J, Sun B: Subthalamus deep brain stimulation for primary dystonia patients: a long-term follow-up study. *Mov Disord* 28, 1877-1882 (2013)
30. Castelão, Marques RE, Duarte GS, Rodrigues FB, Ferreira J, Sampaio C, Moore AP, Costa J: Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003633 (2017)
31. Ceballos-Baumann AO: Dystonien. In: Ceballos-Baumann AO, Conrad B (Hrsg.): *Bewegungsstörungen*. 2. Aufl., 128-180, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005
32. Ceballos-Baumann AO: Evidence-based medicine in botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *J Neurol* 248, 14-20 (2001)
33. Ceballos-Baumann AO: Idiopathische Dystonien. In: Berlit P (Hrsg.): *Klinische Neurologie*. 3. Aufl., 996-1010, Springer-Verlag, Berlin, 2011
34. Colosimo C, Suppa A, Fabbrini G, Bologna M, Berardelli A: Craniocervical dystonia: clinical and pathophysiological features. *Eur J Neurol* 17, 15-21 (2010)
35. Conte A, Berardelli I, Ferrazzano G, Pasquini M, Berardelli A, Fabbrini G: Non-motor symptoms in patients with adult-onset focal dystonia: Sensory and psychiatric disturbances. *Parkinsonism Relat Disord* 22, 111-114 (2016)
36. Conte A, Ferrazzano G, Belvisi D, Manzo N, Suppa A, Fabbrini G, Berardelli A: Does the Somatosensory Temporal Discrimination Threshold Change over Time in Focal Dystonia? *Neural Plast*, 9848070 (2017)
37. Conte A, Ferrazzano G, Defazio G, Fabbrini G, Hallett M, Berardelli A: Increased Blinking May Be a Precursor of Blepharospasm: A Longitudinal Study. *Mov Disord Clin Pract* 4, 733-736 (2017)
38. Conte A, McGovern EM, Narasimham S, Beck R, Killian O, O’Riordan S, Reilly RB, Hutchinson M: Temporal Discrimination: Mechanisms and Relevance to Adult-Onset Dystonia. *Front Neurol* 8:625 (2017)
39. Conte A, Rocchi L, Ferrazzano G, Leodori G, Bologna M, Li Voti P, Nardella A, Berardelli A: Primary somatosensory cortical plasticity and tactile temporal discrimination in focal hand dystonia. *Clin Neurophysiol* 125, 537-543 (2014)
40. Conte A, Rocchi L, Nardella A, Dispenza S, Scontrini A, Khan N, Berardelli A: Theta-burst stimulation-induced plasticity over primary somatosensory cortex changes somatosensory temporal discrimination in healthy humans. *PloS One* 7, e32979 (2012)
41. Dashtipour K, Barahimi M, Karkar S: Cervical Dystonia. *J Pharm Pract* 20, 449-457 (2007)
42. Dauer WT, Burke RE, Greene P, Fahn S: Current concepts on the clinical features, aetiology and management of idiopathic cervical dystonia. *Brain* 121, 547-560 (1998)
43. Defazio G, Berardelli A, Hallett M: Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? *Brain* 130, 1183-1193 (2007)

44. Delnooz CCS, van de Warrenburg BPC: Current and future medical treatment in primary dystonia. *Ther Adv Neurol Disord* 5, 221-240 (2012)
45. DeLong MR, Wichmann T: Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol* 64, 20-24 (2007)
46. Deuschl G, Heinen F, Kleedorfer B, Wagner M, Lücking CH, Poewe W: Clinical and polymyographic investigation of spasmodic torticollis. *J Neurol* 239, 9-15 (1992)
47. Deutsche Dystonie Gesellschaft e.V.: zervikale Dystonie. <https://www.dystonie.de/krankheitsbilder/fokale-formen/zervikale-dystonie.html> (Tag des Zugriffs: 11.12.2018)
48. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Extrapiramidalmotorische Störungen. Dystonie. <https://www.dgn.org/leitlinien/11-leitlinien-der-dgn/2389-ii-11-2012-dystonie>. (Tag des Zugriffs: 11.12.2018)
49. Dystonia Medical Research Foundation: Dystonia and Anxiety. Like depression, anxiety commonly affects people with dystonia. <https://www.dystonia-foundation.org/living-with-dystonia/emotional-mental-health/anxiety>. (Tag des Zugriffs: 11.12.2018)
50. Eekhof JL, Aramideh M, Bour LJ, Hilgevoord AA, Speelman HD, Ongerboer de Visser BW: Blink reflex recovery curves in blepharospasm, torticollis spasmodica, and hemifacial spasm. *Muscle Nerve* 19, 10-15 (1996)
51. Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, Dhawan V, Spetsieris P, Przedborski S, Fahn S: The metabolic topography of idiopathic torsion dystonia. *Brain* 118, 1473-1484 (1995)
52. Ellrich J, Bromm B, Hopf HC: Pain-evoked blink reflex. *Muscle Nerve* 20, 265-270 (1997)
53. Ellrich J, Hopf HC: The R3 component of the blink reflex: normative data and application in spinal lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101, 349-354 (1996)
54. Etgen T, Mühlau M, Gaser C, Sander D: Bilateral grey-matter increase in the putamen in primary blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77, 1017-1020 (2006)
55. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD: Classification of dystonia. *Adv Neurol* 78, 1-10 (1998)
56. Fiorio M, Tinazzi M, Bertolasi L, Aglioti SM: Temporal processing of visuotactile and tactile stimuli in writer's cramp. *Ann Neurol* 53, 630-635 (2003)
57. Fong P-Y, Edwards MJ, Lu C-S, Chena R-S, Rothwell JC, Bhatiaf KP, Huang Y-Z: Abnormal blink reflex recovery cycle in manifesting and nonmanifesting carriers of the DYT1 gene mutation. *Neuroreport* 27, 1046-1049 (2016)
58. Galardi G, Perani D, Grassi F, Bressi S, Amadio S, Antoni M, Comi GC, Canal N, Fazio E: Basal ganglia and thalamo-cortical hypermetabolism in patients with spasmodic torticollis. *Acta Neurol Scand* 94, 172-176 (1996)

59. Ganos C, Ferrè ER, Marotta A, Kassavetis P, Rothwell J, Bhatia KP, Haggard P: Cortical inhibitory function in cervical dystonia. *Clin Neurophysiol* 129, 466-472 (2018)
60. Glocker FX, Hopf HC: Fazialisparese. In: Hopf HC, Kömpf D (Hrsg.): *Erkrankungen der Hirnnerven*. 133-140, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006
61. Gn S, Nag A: Management of Oromandibular Dystonia: A Case Report and Literature Update. *Case Rep Dent*, 3514393 (2017)
62. Greene PE, Bressman S: Exteroceptive and interoceptive stimuli in dystonia. *Mov Disord* 13, 549-551 (1998)
63. Grundmann K, Gasser T: Hereditäre Dystonien. *Med Genet* 25, 206-214 (2013)
64. Hallett M: Blepharospasm: Recent advances. *Neurology* 59, 1306-1312 (2002)
65. Hallett M: Dystonia: a sensory and motor disorder of short latency inhibition. *Ann Neurol* 66, 125-127 (2009)
66. Hallett M: Is dystonia a sensory disorder? *Ann Neurol* 38, 139-140 (1995)
67. Hallett M: Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis* 42, 177-184 (2011)
68. Hallett M: Pathophysiology of dystonia. *J Neural Transm* 70, 485-488 (2006)
69. Hallett M: The neurophysiology of dystonia. *Arch Neurol* 55, 601-603 (1998)
70. Hopf HC: Hirnstammreflexe. In: Lowitzsch K, Hopf HC, Buchner H, Claus D, Jörg J, Rappelsberger P, Tackmann W (Hrsg.): *Das EP-Buch*. 247-266, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2000
71. Hutchinson M, Isa T, Molloy A, Kimmich O, Williams L, Molloy F, Moore H, Healy DG, Lynch T, Walsh C, Butler J, Reilly RB, Walsh R, O’Riordan S: Cervical Dystonia: A Disorder of the Midbrain Network for Covert Attentional Orienting. *Front Neurol* 5:54 (2014)
72. Hutchinson M, Kimmich O, Molloy A, Whelan R, Molloy F, Lynch T, Healy, Walsh C, Edwards MJ, Ozelius L, Reilly RB, O’Riordan S: The endophenotype and the phenotype: temporal discrimination and adult-onset dystonia. *Mov Disord* 28, 1766-1774 (2013)
73. Isa T, Endo T, Saito Y: The visuo-motor pathway in the local circuit of the rat superior colliculus. *J Neurosci* 18, 8496-8504 (1998)
74. Isa T, Hall WC: Exploring the superior colliculus in vitro. *J Neurophysiol* 102, 2581-2593 (2009)
75. Jankovic J: Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75, 951-957 (2004)
76. Jankovic J: Botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *Neurotox Res* 9, 145-148 (2006)

77. Jankovic J: Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Mov Disord* 19, 109-115 (2004)
78. Jankovic J, Orman J: Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 37, 616-623 (1987)
79. Kägi G, Ruge D, Brugger F, Katschnig P, Sauter R, Fiorio M, Tinazzi M, Rothwell J, Bhatia KP: Endophenotyping in idiopathic adult onset cervical dystonia. *Clin Neurophysiol* 128, 1142-1147 (2017)
80. Kaji R: Basal ganglia as a sensory gating device for motor control. *J Med Investig* 48, 142-146 (2001)
81. Kimmich O, Molloy A, Whelan R, Williams L, Bradley D, Balsters J, Molloy F, Lynch T, Healy DG, Walsh C, O'Riordan S, Reilly RB, Hutchinson M: Temporal discrimination, a cervical dystonia endophenotype: penetrance and functional correlates. *Mov Disord* 29, 804-811 (2014)
82. Krystkowiak P, du Montcel ST, Vercueil L, Houeto J-L, Lagrange C, Cornu P, Blond S, Benabid A-L, Pollak P, Vidailhet M, The SPIDY Group: Reliability of the Burke-Fahn-Marsden scale in a multicenter trial for dystonia. *Mov Disord* 22, 685-689 (2007)
83. Lee MS, Marsden CD: Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Mov Disord* 9, 493-507 (1994)
84. Lim VK, Altenmüller E, Bradshaw JL: Focal dystonia: current theories. *Hum Mov Sci* 20, 875-914 (2001)
85. Lyoo CH, Lee SY, Song TJ, Lee MS: Abnormal temporal discrimination threshold in patients with multiple system atrophy. *Mov Disord* 22, 556-559 (2007)
86. Marsden CD, Obeso JA, Zarranz JJ, Lang AE: The anatomical basis of symptomatic hemidystonia. *Brain* 108, 463-483 (1985)
87. Marx JJ: Die elektroфизиologische Untersuchung des Blinkreflexes. *Klin Neurophysiol* 34, 8-14 (2003)
88. Masuhr KF: Extrapyramidale Hyperkinesen. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis. 17-27, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2000
89. Mattle H, Mumenthaler M: Neurologie. 13. Aufl., 199-210, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2012
90. Mc Govern EM, Butler JS, Beiser I, Williams L, Quinlivan B, Narasimham S, Beck R, O'Riordan S, Reilly RB, Hutchinson M: A comparison of stimulus presentation methods in temporal discrimination testing. *Physiol Meas* 38, 57-64 (2017)
91. Mc Govern EM, Killian O, Narasimham S, Quinlivan B, Butler JB, Beck R, Beiser I, Williams LW, Killeen RP, Farrell M, O'Riordan S, Reilly RB, Hutchinson M: Disrupted superior collicular activity may reveal cervical dystonia disease pathomechanisms. *Sci Rep* 7:16753 (2017)
92. Medvedeva LA, Syrovegin AV, Avakyan GN, Gnezdilov AV, Zagorulko OI: Methods for Studying the Blink Reflex and Its Normative Parameters. *Neurosci Behav Physiol* 42:1 (2012)

93. Monkhouse S: Cranial Nerves. Functional Anatomy. 25-55, Cambridge University Press, Cambridge, 2005
94. Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Berardelli A, Agostino R, Artieda J, Papas SM, Obeso JA, Marsden CD: The blink reflex in patients with idiopathic torsion dystonia. *Arch Neurol* 47, 413-416 (1990)
95. Naumann M, Magyar-Lehmann S, Reiners K, Erbguth F, Leenders KL: Sensory tricks in cervical dystonia: perceptual dysbalance of parietal cortex modulates frontal motor programming. *Ann Neurol* 47, 322-328 (2000)
96. Nelson AJ, Blake DT, Chen R: Digit-specific aberrations in the primary somatosensory cortex in Writer's cramp. *Ann Neurol* 66, 146-154 (2009)
97. Nisticò R, Pirritano D, Novellino F, Salsone M, Morelli M, Valentino P, Condino F, Arabia G, Quattrone A: Blink reflex recovery cycle in patients with essential tremor associated with resting tremor. *Neurology* 79, 1490-1495 (2012)
98. Nutt JG, Muentner MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ: Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* 3, 188-194 (1988)
99. Pastor MA, Day BL, Macaluso E, Friston KJ, Frackowiak RSJ: The functional neuroanatomy of temporal discrimination. *J Neurosci* 24, 2585-2591(2004)
100. Patel N, Jankovic J, Hallett M: Sensory aspects of movement disorders. *Lancet Neurol* 13, 100-112 (2014)
101. Pauletti G, Berardelli A, Cruccu G, Agostino R, Manfredi M: Blink reflex and the masseter inhibitory reflex in patients with dystonia. *Mov Disord* 8, 495-500 (1993)
102. Peterson DA, Sejnowski TJ, Poizner H: Convergent evidence for abnormal striatal synaptic plasticity in dystonia. *Neurobiol Dis* 37, 558-573 (2010)
103. Pettigrew LC, Jankovic J: Hemidystonia: a report of 22 patients and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48, 650-657 (1985)
104. Pirio Richardson S, Wegele AR, Skipper B, Deligtisch A, Jinnah HA, Dystonia Coalition Investigators. Dystonia treatment: Patterns of medication use in an international cohort. *Neurology* 88, 543-550 (2017)
105. Ramos VFML, Esquenazi A, Villegas MAF, Wu T, Hallett M: Temporal discrimination threshold with healthy aging. *Neurobiol Aging* 43, 174-179 (2016)
106. Reilly JA, Hallett M, Cohen LG, Tarkka IM, Dang N: The N30 component of somatosensory evoked potentials in patients with dystonia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 84, 243-247 (1992)
107. Rocchi L, Casula E, Tocco P, Berardelli A, Rothwell J: Somatosensory Temporal Discrimination Threshold Involves Inhibitory Mechanisms in the Primary Somatosensory Area. *J Neurosci* 36, 325-335 (2016)
108. Sadnicka A, Daum C, Cordivari C, Bhatia KP, Rothwell JC, Manohar S, Edwards MJ: Mind the gap: temporal discrimination and dystonia. *Eur J Neurol* 24, 796-806 (2017)

109. Sadnicka A, Kimmich O, Pisarek C, Ruge D, Galea J, Kassavetis P, Pareés I, Saifee T, Molloy A, Bradley D, O’Riordan S, Zrinzo L, Hariz M, Bhatia KP, Limousin P, Foltynie R, Rothwell JC, Hutchinson M, Edwards MJ: Pallidal stimulation for cervical dystonia does not correct abnormal temporal discrimination: *Mov Disord* 28, 1874-1877 (2013)
110. Schläpfer T, Volkmann J, Deuschl G: Tiefe Hirnstimulation in Neurologie und Psychiatrie. *Nervenarzt* 85, 135-136 (2014)
111. Schmidt A, Schneider SA, Hagenah J, Klein C: Dystonien. *Nervenarzt* 79, 53-63 (2008)
112. Schramm A, Reiners K, Naumann M: Complex mechanisms of sensory tricks in cervical dystonia. *Mov Disord* 19, 452-458 (2004)
113. Schwingenschuh P, Katschnig P, Edwards MJ, Teo JTH, Korlipara LVP, Rothwell JC, Bhatia KP: The blink reflex recovery cycle differs between essential and presumed psychogenic blepharospasm. *Neurology* 76, 610-614 (2011)
114. Scontrini A, Conte A, Defazio G, Fiorio M, Fabbrini G, Suppa A, Tinazzi M, Berardelli A: Somatosensory temporal discrimination in patients with primary focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80, 1315-1319 (2009)
115. Scontrini A, Conte A, Fabbrini G, Colosimo C, Di Stasio F, Ferrazzano G, Berardelli A: Somatosensory temporal discrimination tested in patients receiving botulinum toxin injection for cervical dystonia. *Mov Disord* 26, 742-746 (2011)
116. Tamura Y, Matsushashi M, Lin P, Ou B, Vorbach S, Kakigi R, Hallett M: Impaired intracortical inhibition in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Mov Disord* 23, 558-565 (2008)
117. Tempel LW, Perlmutter JS: Abnormal cortical responses in patients with writer’s cramp. *Neurology* 43, 2252-2257 (1993)
118. Termsarasab P, Thammongkolchai T, Frucht SJ: Medical treatment of dystonia. *J Clin Mov Disord* 3:19 (2016)
119. Thorn CA, Graybiel AM: Pausing to regroup: thalamic gating of cortico-basal ganglia networks. *Neuron* 67, 175-178 (2010)
120. Tinazzi M, Fiaschi A, Frasson E, Fiorio M, Cortese F, Aglioti SM: Deficits of temporal discrimination in dystonia are independent from the spatial distance between the loci of tactile stimulation. *Mov Disord* 17, 333-338 (2002)
121. Tinazzi M, Fiorio M, Bertolasi L, Aglioti SM: Timing of tactile and visuo-tactile events is impaired in patients with cervical dystonia. *J Neurol* 251, 85-90 (2004)
122. Tolosa E, Montserrat L, Bayes A: Blink reflex studies in focal dystonias: enhanced excitability of brainstem interneurons in cranial dystonia and spasmodic torticollis. *Mov Disord* 3, 61-69 (1998)
123. Vitek JL: Pathophysiology of dystonia: a neuronal model. *Mov Disord*, 17, 49-62 (2002)
124. Waddy HM, Fletcher NA, Harding AE, Marsden CD: A genetic study of idiopathic focal dystonias. *Ann Neurol* 29, 320-324 (1991)

125. Wallace MT, Meredith MA, Stein BE: Multisensory integration in the superior colliculus of the alert cat. *J Neurophysiol* 80, 1006-1010 (1998)
126. Walsh R, O'Dwyer JP, Sheikh IH, O'Riordan S, Lynch T, Hutchinson M: Sporadic adult onset dystonia: sensory abnormalities as an endophenotype in unaffected relatives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78, 980-983 (2007)
127. Weissbach A, Werner E, Bally JF, Tunc S, Löns S, Timmann D, Zeuner KE, Tadic V, Brüggemann N, Lang A, Klein C, Münchau A, Bäumer T: Alcohol improves cerebellar learning deficit in myoclonus-dystonia: A clinical and electrophysiological investigation. *Ann Neurol* 82, 543-553 (2017)
128. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (Stand 2013).
<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>. (Tag des Zugriffs: 11.12.2018)
129. Yaman M, Sahin S, Kiziltan ME: Blink reflex recovery in central and peripherally originated movement disorders of the cranio-cervical area: a comparative study. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 49, 19-25 (2009)

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1: Darstellung des kortiko-striato-thalamo-kortikalen Schaltkreises, ein sub-kortikaler Basalganglienkreis (modifiziert nach Thorn und Graybiel, 2010, Fig.1 sowie Hutchinson et al., 2013, Fig. 4) ^{72,119}	5
Abb. 2: Konzept eines Endophänotyps zur Anwendung bei idiopathischen fokalen Dystonien mit Beginn im Erwachsenenalter sowie Angabe von Einflussfaktoren, die die Penetranz des Phänotyps beeinflussen (modifiziert nach Hutchinson et al., 2013, Fig.2) ⁷²	7
Abb. 3: Darstellung der beim Blinkreflex beteiligten und der umgebenden Strukturen sowie des Erregungsablaufes (R1- und R2-Komponente) nach Auslösung des Blinkreflexes (modifiziert nach Böhme, 2017, Abb. 6 und 7) ¹⁹	9
Abb. 4: Positionierung der Elektroden um das rechte Auge bei der elektrischen Stimulation und der Stimulation mit Luft	16
Abb. 5: Kopfhörer mit speziell angefertigter Luftdüse	17
Abb. 6: Positionierung der Fixiervorlage sowie von zwei LEDs auf einem Tisch (rechte Seite)	22
Abb. 7: Befestigung der Elektroden an Zeige- und Mittelfinger der palmaren Handfläche (rechte Hand)	22
Abb. 8: Darstellung des Versuchsaufbaus für die visuell-taktile Messung der rechten Seite	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1: Übersicht bekannter isolierter und kombinierter genetischer Dystoniefornen (modifiziert nach Brüggemann et al., 2018) ²⁵	2
Tab. 2: Schweregradfaktor und Provokationsfaktor der BFMDRS im Halsbereich (modifiziert nach Burke et al., 1985; eigene Übersetzung) ²⁶	15
Tab. 3: Berechnung der Endsumme der BFMDRS durch Multiplikation des Schweregradfaktors mit dem Provokationsfaktor und dem Gewichtungsfaktor (modifiziert nach Burke et al., 1985; eigene Übersetzung) ²⁶	15
Tab. 4: Durchschnittliche sensible Reizschwelle (MW±SD) bei der elektrischen Stimulation, durchschnittliche Stimulationsintensität (MW±SD) bei der elektrischen Stimulation und der Stimulation mit Luft sowie Angabe der p- und T-Werte des T-Tests für verbundene Stichproben bei einem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von p=0.017	27
Tab. 5: Durchschnittliche Mittelwerte und Standardabweichungen der AUC-Werte der unkonditionierten und konditionierten Antwort der Patienten- und Kontrollgruppe sowie Angabe der p-Werte und T-Werte der T-Tests für verbundene Stichproben bei einem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von p=0.0025	28
Tab. 6: AUC-Ratios und Standardabweichungen der Patienten- und Kontrollgruppe für jedes einzelne Interstimulus-Intervall bei elektrischer Stimulation und Stimulation mit Luft	29
Tab. 7: Mittelwerte der sensiblen Reizschwellen (MW±SD) der taktil-taktilen TDT-Messung für die Patienten- und Kontrollgruppe sowie Angabe der p- und T-Werte des T-Tests für verbundene Stichproben bei einem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von p=0.0125	33
Tab. 8: Mittelwerte der Stimulationsintensitäten (MW±SD) der taktil-taktilen TDT-Messung für die Patienten- und Kontrollgruppe sowie Angabe der p- und T-Werte des T-Tests für verbundene Stichproben bei einem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von p=0.0125	33
Tab. 9: Mittelwerte aus den erhobenen TDT-Medianen sowie die Standardabweichungen der einzelnen Stimulationsarten für die PatientInnen und Kontrollpersonen	34

Tab. 10: Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Signifikanz (Bonferroni-korrigiertes Signifikanzniveau von $p=0.002$) für die Korrelationen der TDT-Werte und der Blinkreflex-Inhibition bei einem Interstimulus-Intervall von 200ms mit dem Alter sowie dem Geschlecht der PatientInnen und Kontrollpersonen	37
Tab. 11: Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Signifikanz (Bonferroni-korrigiertes Signifikanzniveau von $p=0.002$) für die Korrelationen der ermittelten Messwerte (TDT, Blinkreflex-Inhibition bei einem Interstimulus-Intervall von 200ms) unter- sowie miteinander (jeweils für die Patienten- und Kontrollgruppe)	38

Grafikverzeichnis

	Seite
Grafik 1: EMG-Ableitung der unkonditionierten und konditionierten Reizantworten (Muskelaktionspotentiale des <i>Musculus orbicularis oculi</i>) eines Patienten nach elektrischer Stimulation bei einem Interstimulus-Intervall von 1000ms	19
Grafik 2: EMG-Ableitung der unkonditionierten und konditionierten Reizantworten (Muskelaktionspotentiale des <i>Musculus orbicularis oculi</i>) eines Patienten nach Stimulation mit Luft bei einem Interstimulus-Intervall von 1000ms	19
Grafik 3: EMG-Ableitung der unkonditionierten und konditionierten Reizantworten (Muskelaktionspotentiale des <i>Musculus orbicularis oculi</i>) eines Patienten nach elektrischer Stimulation bei einem Interstimulus-Intervall von 500ms und die daraus gebildete Kurve durch Gleichrichtung und Glättung (Tiefpassfilterung) zur Bestimmung der <i>Area under Curve</i> (AUC)	20
Grafik 4: Grafische Darstellung der <i>Blinkreflex Recovery Curve</i> einer gesunden Kontrollperson bei elektrischer Stimulation	21
Grafik 5: <i>AUC-Ratios</i> sowie Standardfehler für die Patienten- und Kontrollgruppe, zusammengefasst für beide Stimulationsarten	30
Grafik 6: <i>AUC-Ratios</i> sowie Standardfehler der Patientengruppe bei elektrischer Stimulation im Vergleich zur Stimulation mit Luft	30
Grafik 7: <i>AUC-Ratios</i> sowie Standardfehler der Kontrollgruppe bei elektrischer Stimulation im Vergleich zur Stimulation mit Luft	31
Grafik 8: <i>AUC-Ratios</i> sowie Standardfehler der Patienten- und Kontrollgruppe für die einzelnen Interstimulus-Intervalle bei der elektrischen Stimulation	32
Grafik 9: <i>AUC-Ratios</i> sowie Standardfehler der Patienten- und Kontrollgruppe für die einzelnen Interstimulus-Intervalle bei der Stimulation mit Luft	32
Grafik 10: Durchschnittliche Mittelwerte der TDT-Mediane rechts und links sowie Standardfehler der einzelnen Stimulationsarten (visuell-visuell, taktil-taktil, visuell-taktil) für beide Untersuchungsgruppen (PatientInnen, Kontrollpersonen)	35

Danksagung

Nachstehenden Personen gebührt besonderer Dank, denn ohne ihre Unterstützung wäre die Anfertigung dieser Dissertation nicht möglich gewesen:

Ganz herzlich bedanke ich mich zunächst bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Tobias Bäumer für die Möglichkeit, in der Arbeitsgruppe für Bewegungsstörungen des Instituts für Neurogenetik der Universität zu Lübeck zu promovieren. Während des gesamten Zeitraums stand er geduldig und hilfreich an meiner Seite und unterstützte mich in technischen und organisatorischen Fragen, während der Datenerhebung und deren Auswertung sowie bei der Anfertigung dieser Promotionsschrift.

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. Johanna Junker, die mich während des Dissertationszeitraums in allen Schritten intensiv betreut hat. Sie hatte immer ein offenes Ohr, auch für Probleme, die im Zusammenhang mit der Datenerhebung und -auswertung sowie dem Schreiben dieser Dissertation aufgetreten sind. Die angenehme Zusammenarbeit, ihre Geduld und ermutigenden Worte weiß ich sehr zu schätzen. Neben meinem Doktorvater ist es ihr zu verdanken, dass ich die Ergebnisse dieses Forschungsprojekts im Rahmen der Neurowoche 2018 in Berlin (Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie) präsentieren durfte. Ihre Unterstützung bei der Vorbereitung der Posterpräsentation war sehr wertvoll und hilfreich.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. Valerie Brandt für die Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanken, ebenso bei allen anderen MitarbeiterInnen des Instituts für Neurogenetik, die mich bei aufkommenden Problemen unterstützt haben und bei Fragen zur Verfügung standen.

Besonders dankbar bin ich allen teilnehmenden ProbandInnen, die während der Messungen viel Engagement und Geduld bewiesen haben. Ohne sie wäre die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen.

Abschließend sei meiner großartigen Familie gedankt, besonders meinen Großeltern, meinen Eltern und meinem Freund, die mich moralisch, kulinarisch und durch Korrekturlesen liebevoll unterstützt haben.

Lebenslauf



Persönliche Daten:

Name: Theresa Paulus
Geburtsdatum/-ort: 07.04.1994 in Hamburg

Hochschulstudium:

seit Oktober 2012: Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
Oktober 2013 - Juli 2014: Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Institut für Anatomie Lübeck (Tutorin in der makroskopischen Anatomie)
August/September 2014: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M1)
Februar 2015 – August 2016: Famulaturen (u.a. im Institut für Musikphysiologie und Musiker-Medizin Hannover und in der Klinik für Neurologie im Universitätsklinikum Schleswig Holstein Lübeck)
Februar bis Juni 2016: Studium an der Universidad Miguel Hernández, Elche, Spanien (im Rahmen des Erasmus-Programms)
April 2018: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M2)
Mai 2018 - April 2019: Praktisches Jahr
- 1. Terial: Chirurgie, Landeskrankenhaus Innsbruck
- 2. Terial: Neurologie, Sana Klinik Lübeck
- 3. Terial: Innere Medizin, Sana Klinik Lübeck
voraussichtlich Mai/Juni 2019: 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M3)

Dissertation:

März 2015: Annahme der Dissertation
01.11.2018: Posterpräsentation im Rahmen der Neurowoche 2018 in Berlin: *Zeitliche Diskriminationsschwelle und Blinkreflex-Erholungsrate- Endophänotypen der zervikalen Dystonie?*
Januar 2019: Abgabe der Dissertationsschrift

Publikationen:

Borngräber F, Paulus T, Junker J, Paßmann S, Reilly R, Hutchinson M, Klein C, Kühn A, Altenmüller E, Bäumer T, Schmidt A: Temporal discrimination threshold in musician's dystonia - an endophenotype? [abstract]. *Mov Disord* 33:2 (2018)
<http://www.mdsabstracts.org/abstract/temporal-discrimination-threshold-in-musicians-dystonia-an-endophenotype/> (Tag des Zugriffs: 24.01.2019)

Lebenslauf

Paulus T, Junker J, Brandt V, Weissbach A, Loens S, Reilly R, Hutchinson M, Klein C, Baeumer T: Temporal discrimination threshold and blink reflex recovery cycle in cervical dystonia - two sides of the same coin? In: Neurowoche 2018 - Abstracts, 30. Oktober - 03. November 2018 Berlin, Berlin, P650, 253-255 (2018)

eBook: <https://www.dgnkongress.org/images/docs/abstracts2018/#0>

(Tag des Zugriffs: 24.01.2019)

Manuscript in preparation:

Junker J, Paulus T, Brandt V, Weissbach A, Tunc S, Reilly R, Hutchinson M, Loens S, Klein C, Baeumer T: Temporal discrimination threshold and blink reflex recovery cycle in cervical dystonia – two sides of the same coin?

Eidesstattliche Versicherung

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

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

Lübeck, den 25.01.2019