

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
(Direktorin Univ.-Prof. Dr. med. Agnes Flöel)
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

Thema: Riechen und Schmecken beim Blepharospasmus

Inauguraldissertation
zur

Erlangung des akademischen

Grades
eines

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2023

vorgelegt von:

Julie Amélie Guillemette, Gamain

geb. am: 25.11.1996

in: Lomme, Frankreich

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: PD Dr. med. Martin Kronenbürger

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Antje Hähner

(3. Gutachter:)

Ort, Raum: Universitätsmedizin Greifswald, Seminarraum der Klinik für Augenheilkunde (E 0.45)

Tag der Disputation: 23.10.2023

Inhalt

Erklärung.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Einleitung.....	7
1.1. Krankheitsbild, nicht- motorische Störungen und Formen des Blepharospasmus	8
1.2. Diagnostik und Differentialdiagnosen	10
1.3. Therapie des Blepharospasmus.....	11
1.3.1. Wirkung und Nebenwirkungen vom Botulinumtoxin und mögliche Einflüsse auf die Riech- und Schmeckwahrnehmung	12
1.4. Hypothesen zur Pathophysiologie	13
1.5. Anatomische und funktionelle Grundlagen des Riechens.....	16
1.6. Anatomische und funktionelle Grundlagen des Schmeckens.....	17
1.7. Hypothesen und Fragestellung.....	19
2. Methoden	21
2.1. Teilnehmer.....	21
2.1.1. Patienten.....	21
2.1.2. Kontrollpersonen.....	24
2.2. Untersuchungen	24
2.2.1. Anamnese.....	24
2.2.2. Untersuchung des Geruchssinns	25
2.2.3. Untersuchung des Geschmackssinns	30
2.2.4. Kognitive Testung.....	32
2.2.5. Erfassung von psychiatrischen Komorbiditäten	35
2.3. Statistik	36
3. Ergebnisse.....	38
3.1. Beschreibung der Teilnehmer.....	38
3.2. Ergebnisse der Riechuntersuchungen ohne Botulinumtoxin-Wirkung	40
3.3. Ergebnisse der Schmeckuntersuchungen ohne Botulinumtoxin-Wirkung.....	44
3.4. Komorbiditäten und kognitive Untersuchungen ohne Botulinumtoxin-Wirkung	46
3.5. Einfluss der Therapie mit Botulinumtoxin auf die Ergebnisse der Riech- und Schmecktestung	47
4. Diskussion.....	56
5. Zusammenfassung.....	68
6. Literatur.....	70

7. Danksagung.....	82
8. Anhang.....	83
8.1. Anamnesebogen.....	83
8.2. Riechtests.....	84
8.3. Schmecktest.....	87
8.4. Bögen zur neurophysiologischen Testung der Probanden.....	89
8.5. Blepharospasm severity scale.....	100
9. Eidesstaatliche Erklärung.....	102
10. Lebenslauf.....	103

Ich widme diese Arbeit meiner Mutter.

Erklärung

In der folgenden Arbeit wird aus stilistischen Gründen die männliche Anrede verwendet und damit alle Geschlechter eingeschlossen.

Abkürzungsverzeichnis

ACh	- Acetylcholin
BSI	- Brief Symptom Inventory
BSP	- Blepharospasmus
BTX	- Botulinumtoxin
ca.	- circa
GABA	- Gamma-Aminobuttersäure
MoCA	- Montreal Cognitive Assessment
MRT	- Magnetresonanztomographie
N.	- Nervus
NAS	- Numerische Analog-Skala
Ncl.	- Nucleus
p.o.	- per os
SDI-Score	- Schwelle-Diskrimination-Identifikationsscore
TMT	- Trail Making Test
z. B.	- zum Beispiel
ZNS	- Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Das Krankheitsbild des Blepharospasmus (auch „Lidkrampf“ genannt) ist gekennzeichnet durch eine unwillkürliche, bilaterale, dauerhafte oder wechselnd auftretende Kontraktion des Musculus (M.) orbicularis oculi der Augen (siehe Abb. 1) [Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016; Defazio et al. Mov Disord 2017; Ip et al. DGN, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2021]. Zudem findet sich ein vermehrtes Blinzeln (zum Teil >27 Blinzel pro Minute; normal ist ca. 10- bis 15-mal pro Minute) oder eine Reduktion der Lidkontraktionen, wenn die betroffenen Patienten beispielsweise mit dem Finger auf Hautareale um die Augenlider drücken (= sensorischer Trick) [Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016, Sforza et al. Ophthalmic Physiol Opt 2008]. Das häufige Blinzeln bis hin zum andauernden Lidschluss kann bei den betroffenen Patienten zu einer massiven Behinderung im täglichen Leben und der Lebensqualität führen [Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016]. Der Blepharospasmus ist eine seltene Erkrankung. In westlichen Ländern sind etwa 16 bis 133 Menschen pro eine Million Einwohner davon betroffen [Defazio et al. Mov Disord 2002].

Aus neurologischer Sicht zählt der Blepharospasmus zu den Bewegungsstörungen und hierunter insbesondere zu den Dystonien [Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016; Defazio et al. Mov Disord 2017; Albanese et al. Mov Disord 2013]. Kennzeichnend bei Patienten mit einer Dystonie ist eine nicht willkürliche Kontraktion der Muskulatur an einer oder an mehreren Körperstellen [Albanese et al. Mov Disord 2013]. Diese können dauerhaft oder zeitweise auftreten [Albanese et al. Mov Disord 2013; Shakkottai et al. Cerebellum 2017]. Ist nur eine Körperregion von einer Dystonie betroffen, spricht man von einer fokalen Dystonie [Volkman et al. Parkinson Syndrome und andere Bewegungsstörungen 2012, Albanese et al. Mov Disord 2013; Ip et al. DGN, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2021]. Neben dem Blepharospasmus gehören beispielsweise die zervikale Dystonie, die eine unwillkürliche Kontraktion der Halsmuskulatur mit sich bringt, und der Schreibkrampf zu den häufigen fokalen Dystonien [Volkman et al. Parkinson Syndrome und andere Bewegungsstörungen 2012]. Der Blepharospasmus unterscheidet sich in vielfacher Hinsicht von den anderen fokalen Dystonien. Zum einen beginnt die Erkrankung deutlich später, typischerweise zwischen der fünften und siebten Lebensdekade [Abbruzzese et al. JNNP 2008]. Zudem sind häufiger Frauen betroffen [Defazio et al. Lancet Neurology 2004; Hufschmidt et al. Neurologie Compact 2017: 433-434] und in 30% der Fälle breitet sich die Dystonie innerhalb von fünf Jahren in andere Gesichtsabschnitte aus wie auf dem Mund oder auch auf dem Hals [Volkman et al. Parkinson Syndrome und andere Bewegungsstörungen 2012]. Sind neben der Augenmuskulatur auch die Mund- und Wangenmuskulatur betroffen, wird dies auch Meige-Syndrom oder craniale Dystonie genannt [Albanese et al. Eur J Neurol. 2019]. Eine spontane

Besserung des Blepharospasmus ist bei 10% der Patienten zu beobachten [Hufschmidt et al. Neurologie Compact 2017: 433-434].



Abb. 1: Leitsymptom des Blepharospasmus (Foto: J. Gamain, 2020)

Die Abbildung zeigt einen Lidkrampf, welchen Blepharospasmus-Betroffene möglicherweise haben können. Das Bild ist nachgestellt und zeigt keinen Patienten.

1.1. Krankheitsbild, nicht-motorische Störungen und Formen des Blepharospasmus

Der Blepharospasmus ist gekennzeichnet durch eine unwillkürliche Anspannung des M. orbicularis oculi [Hufschmidt et al. Neurologie Compact 2017: 433-434]. Das Anspannungsmuster ist individuell und kann von Person zu Person unterschiedlich sein, typischerweise sind aber beide Augen betroffen [Hufschmidt et al. Neurologie Compact 2017: 433-434; Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016]. Die Patienten können über eine erschwerte Lidöffnung, ein häufiges Augenblinzeln oder Zuckungen im Augenlid klagen [Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016]. Eine Kombination der Symptome ist möglich [Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016; Defazio et al. Park Relat Disord. 2017]. Die erschwerte Lidöffnung kann zu einer sekundären Blindheit führen, wobei der Sehapparat (wie z.B. Linse, Retina, Sehnerv) nicht beschädigt ist [Hufschmidt et al. Neurologie Compact 2017: 433-434; Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016].

Die Symptomatik des Blepharospasmus kann durch verschiedene Tätigkeiten und Einflüsse verstärkt oder geschwächt werden [Volkman et al. Parkinson Syndrome und andere Bewegungsstörungen 2012]. So können Stress, Tätigkeiten wie Fernsehen schauen und Wettereinflüsse wie „ helles Sonnenlicht und [ein] Windzug “ (Volkman et al. Parkinson

Syndrome und andere Bewegungsstörungen 2012: 241) den Blepharospasmus verstärken [Volkman et al. Parkinson Syndrome und andere Bewegungsstörungen 2012: 241; Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016; Hallett Neurology 2008].

Über die motorischen Symptomen hinaus finden sich bei Patienten mit Blepharospasmus weitere Störungen. Diese lassen sich in (I.) sensorische Symptome, (II.) psychiatrische Störungen, (III.) Schlafstörungen und (IV.) kognitive Störungen unterteilen [Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016].

- (I.) Zu den sensorischen Störungen zählen ein Fremdkörpergefühl in den Augen, das Gefühl eines trockenen Auges (wie beim Sicca-Syndrom) und ein vermehrtes Blendungsempfinden (auch Photophobie genannt) [Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016]. Diese können primär durch den Blepharospasmus als auch durch weitere Augenerkrankungen entstehen [Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016, Defazio et al. Mov Disord 2017]. Zu den sensorischen Störungen zählen auch die „sensorischen Tricks“ [Volkman et al. Parkinson Syndrome und andere Bewegungsstörungen 2012: 241, Defazio et al. Mov Disord 2017; Ferrazzano et al. J Neurol 2019]. Zum Beispiel können Gähnen, Kauen oder leichte Berührungen der Augenlider mit den Fingern die Lidkrämpfe bessern [Volkman et al. Parkinson Syndrome und andere Bewegungsstörungen 2012: 241; Defazio et al. Mov Disord 2017]. Auch konnte beobachtet werden, dass die Anzahl des Augenschließens während des Sprechens bei den Patienten mit Blepharospasmus abnimmt [Hallett et al. Neurology 2008]. So könnte erklärt werden, weshalb diese Patienten möglicherweise gesprächiger erscheinen als Kontrollpersonen [Hallett et al. Neurology 2008].
- (II.) Zu den psychiatrischen Störungen zählen Depressionen, Angst- und Zwangsstörungen [Fabbrini et al. Mov Disord 2010; Girach J Neurol 2019]. Ob diese Störungen Reaktionen auf die Behinderung durch den Lidkrampf oder direkt durch die Veränderungen im Gehirn verursacht werden, ist aktuell unklar [Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016; Girach et al. J Neurol 2019; Ferrazzano et al. J Neurol 2019].
- (III.) Die Schlafprobleme könnten durch das Blinzeln der Augen, das auch im Schlaf anhält, hervorgerufen werden [Hufschmidt et al. Neurologie Compact 2017: 433-434; Hertensein et al. Sleep Med Rev 2016]. Des Weiteren hängen die Schlafprobleme möglicherweise mit der Komorbidität Depression zusammen, wobei weitere Untersuchungen erforderlich sind, um ein abschließendes Urteil

diesbezüglich fallen zu können [Avanzino et al. Eur J Neurol 2010; Hertensein et al. Sleep Med Rev 2016; Girach et al. J Neurol 2019].

- (IV.) Zudem finden sich bei Patienten mit einem Blepharospasmus kognitive Störungen in den Bereichen des Arbeitsgedächtnis, der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der Exekutivfunktionen [Romano et al. Park Relat Disord 2014; Ferrazzano et al. J Neurol 2019].

Beim Blepharospasmus können verschiedene Typen unterschieden werden. Beispielsweise gibt es den klonischen Typ oder den tonischen Typ [Hufschmidt et al. Neurologie Compact 2017: 433-434]. Die klonische Form des Blepharospasmus zeichnet sich insbesondere durch wiederholtes Augenblinzeln aus [Volkman et al. Parkinson Syndrome und andere Bewegungsstörungen 2012: 241]. Bei der tonischen Form kann eine dauerhafte Anspannung des Musculus orbicularis oculi beobachtet werden, welche zu einer dauerhaften Lidspaltenverengung führt [Volkman et al. Parkinson Syndrome und andere Bewegungsstörungen 2012: 241]. Eine weitere Einteilung des Blepharospasmus orientiert sich an dem Vorliegen einer Lidapraxie (siehe unten), jedoch hat sich diese bisher nicht weitläufig in der klinischen Praxis oder in der Forschung durchgesetzt [Defazio et al. Neurology 2013]

1.2.Diagnostik und Differentialdiagnosen

Die Diagnose des Blepharospasmus wird vorrangig durch die Beurteilung des klinischen Erscheinungsbildes und der Symptome gestellt [Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016]. Es muss eine ausführliche Anamnese erfolgen, bei der vorrangig auf neurologische und ophthalmologische Vorerkrankungen und eine möglicherweise bestehende familiäre Disposition (z.B. jegliche Art von Bewegungsstörungen in der Familie) geachtet wird [Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016]. Von dem primären Blepharospasmus (auch idiopathischer Blepharospasmus genannt) [Albanese et al. Mov Disord 2013], der eine eigenständige Erkrankung ist, müssen eine Reihe von Erkrankungen abgegrenzt werden, bei denen auch der Blepharospasmus als Symptom auftreten kann. Dies wird dann als sekundärer Blepharospasmus bezeichnet [Hufschmidt et al. Neurologie Compact 2017: 433-434]. Hierbei kommen differenzialdiagnostisch verschiedene Erkrankungen in Betracht. So kann sich ein Blepharospasmus infolge eines idiopathischen Parkinson-Syndroms, einer Spätdyskinesie durch Medikamentengabe wie Neuroleptika oder einer myasthenen Erkrankung entwickeln [Defazio et al. Mov Disord 2017]. Auch Tics wie z. B. im Rahmen eines Tourette-

Syndroms, ein hemifacialer Spasmus oder eine primäre Photophobie können zu ähnlichen Beschwerden führen [Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016]. Des Weiteren können fokale Läsionen im Gehirn (z.B. Basalganglien, Kleinhirn, Thalamus, Kortex) zu einer Symptomatik führen, die dem Blepharospasmus sehr ähnlich ist [Khooshnoodi et al. J Neurol Sci 2013]. Hiervon ausgehend sind Zusatzuntersuchungen sinnvoll [Albanese Euro J Neurol 2019]. Es können beispielsweise zusätzlich elektrophysiologische Untersuchungen (wie z.B. eine Untersuchung des Blinkreflex) oder craniale Bildgebung (wie z.B. eine Computertomographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels) erfolgen [Hufschmidt et al. Neurologie Compact 2017: 433-434]. Sollte sich der Verdacht auf einen sekundären Blepharospasmus ergeben, durch eine infektiöse, entzündliche oder metabolische Genese, ist eine erweiterte Labordiagnostik sinnvoll [Albanese et al. Euro J Neurol 2018].

Eine weitere wichtige Differentialdiagnose zum Blepharospasmus ist die isolierte Lidöffnungsapraxie ohne eigentlichen Blepharospasmus [Hufschmidt et al. Neurologie Compact 2017: 433-434; Hallett et al. Neurology 2008]. Diese ist gekennzeichnet durch die Unfähigkeit das Auge willkürlich zu öffnen, bedingt durch eine fehlende Kontraktion des Musculus levator palpebrae. Einer der wichtigsten Unterschiede zum Blepharospasmus ist, dass keine sichtbaren Kontraktionen der Musculi orbicularis oculi vorhanden sind. Dadurch lässt sich das Auge bei einer Untersuchung der Lidöffnungsapraxie im Vergleich zum Blepharospasmus passiv öffnen. Zudem versuchen viele Patienten bei einer Lidöffnungsapraxie zum Ausgleich den Musculus frontalis anzuspannen und somit das Auge zu öffnen [Hufschmidt et al. Neurologie Compact 2017: 433-434].

1.3. Therapie des Blepharospasmus

Der Blepharospasmus hat eine chronische Verlaufsform und kann nach jetzigem Kenntnisstand nicht kurativ therapiert werden [Hufschmidt et al. Neurologie Compact 2017]. Trotzdem können die Symptome gelindert werden. Die erfolgsversprechende Therapie und damit Therapie der ersten Wahl ist die wiederholte Injektion von Botulinumtoxin (BTX) in den Musculus orbicularis oculi [Schöls et al. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen 2012; Hallett et al. Toxicon 2013; Hassel et al. Toxicon 2020]. Neben dem BTX ist eine andere Therapiemöglichkeit die Behandlung der Patienten mit Medikamenten, welche per os (p.o.) eingenommen werden, wie Anticholinergika, Benzodiazepinen, Baclofen oder Tetrabenazin [Schöls et al. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen 2012; Hallett et al. Toxicon 2013; Defazio et al. Mov Disord 2017]. Diese

medikamentösen Therapiestrategien haben jedoch häufig Nebenwirkungen und nur einen geringen Effekt auf die pathologischen Muskelkontraktionen des Musculus orbicularis oculi [Defazio et al. *Mov Disord* 2017]. Begleitend zur Behandlung mit BTX oder wenn diese Behandlung von den Patienten nicht gewünscht wird, kann ein spezielles Brillengestell angewendet werden, welches gegen die Schläfen drückt und einen sensorischen Trick imitiert, um die Augenlider zu öffnen [Fantato et al. *Eye* 2019; Lorenzano et al. *J Mov Disord* 2019]. In ausgewählten Fällen, wenn alle medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieversuche scheitern, kann eine operative Behandlung, wie eine Myektomie (Resektion oder Teilresektion eines Muskels, z.B. des Musculus orbicularis oculi) in Betracht gezogen werden [Georgescu et al. *Am J Ophthalmol.* 2008; Yen et al. *Curr Opin Ophthalmol* 2018].

1.3.1. Wirkung und Nebenwirkungen von BTX sowie mögliche Einflüsse auf das Riechen und das Schmecken

Die Injektion von BTX in einzelne Muskeln ist eine etablierte Behandlungsoption bei der Dystonie [Hallett et al. *Toxicon* 2013; Kaltenmaier et al. *Fortschr Neurol Psych* 2019; Hassell et al. *Toxins* 2020]. Das Toxin hemmt die Freisetzung von Acetylcholin (ACh) an der motorischen Endplatte [Aoki et al. *Eur J Neurol.* 2001; Hassell et al. *Toxins* 2020]. Das im Muskel injizierte BTX wird in die Präsynapse der Nervenfasern aufgenommen und verhindert die Fusion des ACh-haltigen Vesikels mit der präsynaptischen Membran [Aoki et al. *Eur J Neurol.* 2001]. Somit hemmt BTX die Erregung des betroffenen Muskels und kann die Spasmen und Dauerkontraktionen des Muskels (beim Blepharospasmus der Musculus orbicularis oculi) schwächen.

Bekannte Nebenwirkungen von BTX sind Schluckschwierigkeiten (Dysphagie) und speziell bei Blepharospasmus-Patienten eine Ptosis (herabhängendes Lid) [Sławek et al. *Pol Merkur Lekarski.* 2005; Hallett et al. *Toxicon* 2013; Hassel et al. *Toxins* 2020]. Eine mögliche Nebenwirkung der Injektion von BTX im Gesichtsbereich ist eine Mundtrockenheit [Hallett et al. *Toxicon* 2013; Hassel et al. *Toxins* 2020]. Diese könnte durch eine Wirkung des BTX auf die Speicheldrüsen erklärt werden. Zur Steuerung der Speicheldrüsen wird vorwiegend Acetylcholin benötigt [Holmberg et al. 2014], welches wie oben erwähnt durch das BTX vermindert freigesetzt wird [Hallett et al. *Toxicon* 2013]. So könnte ein trockener Mund einen Einfluss auf die Geschmackswahrnehmung ausüben, da Geschmackstoffe sich zuerst in Speichel lösen und dann an den Geschmacksrezeptoren binden [Albrecht et al. *Nervenarzt* 2006]. Eine Verminderung der Speichelproduktion würde damit zu einer Beeinträchtigung des Schmeckens führen [Rawal et al.

Chem Senses 2016; Doty et al. Handb of Clin Neurol 2019]. Vergleichbar zu den Effekten von BTX auf die Speicheldrüsen, ist es möglich, dass BTX negativ auf die Drüsen wirkt, welche die Nasenflüssigkeit beziehungsweise die Nasensekrete produzieren. Auch an den innervierenden Nervenendigungen ist dort ACh ein wichtiger Botenstoff [Reutter, Benninghoff 2004; Albrecht et al. Nervenarzt 2006; Hassel et al. Toxins 2020]. Damit kann BTX die Befeuchtung der Nasenschleimhäute beeinflusst und somit zu einer trockenen Nase führen [Schulte-Mattler CNS Drugs 2008; Hallett et al. Toxicon 2013]. Die Befeuchtung der Nasenschleimhäute ist für das Riechen wichtig, weil sich im Mucus und in der Nasenflüssigkeit die Duftmoleküle lösen und erst dann die Riechrezeptoren stimulieren [Rawal et al. Chem Senses 2016; Doty et al. Handb of Clin Neurol 2019]. Dadurch ist vorstellbar, dass BTX zu Störungen beim Riechen und Schmecken führt.

Zudem ist es möglich, dass das BTX nicht nur peripher an den Muskeln und Drüsen wirkt, sondern, dass sich auch im ZNS eine Wirkung entfalten kann, welche das Riechen und Schmecken möglicherweise moduliert. Mehrere Studien (zum Beispiel mit funktionellem MRT) zeigten, dass das BTX Veränderung der Aktivität in Hirnarealen, die an der Pathophysiologie des BSP beteiligt sein können, hervorrufen kann, wie im sensomotorischen Kortex, in den Basalganglien und in dem Kleinhirn [Nevrlý et al. Exper Brain Res 2018; Dresel et al. Brain 2006; Dresel et al. Mov Disord 2011; Jochim et al. Brain Behav 2017]. Dadurch könnten sich eventuell erwünschte wie auch unerwünschte Nebeneffekte von BTX bei der Behandlung von Patienten mit Blepharospasmus ergeben. Die Einflüsse von BTX auf das Riechen und Schmecken wurden bisher jedoch nicht systematisch untersucht.

1.4. Hypothesen zur Pathophysiologie des Blepharospasmus

Die genaue Ursache des Blepharospasmus, wie auch der anderen fokalen Dystonien, ist noch nicht abschließend geklärt [Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016]. Wahrscheinlich ist die Pathophysiologie der unterschiedlichen fokalen Dystonien ähnlich [Quartarone et al. Mov Disord. 2013, Hallett et al. J Neural Transm 2006]. In den letzten Jahren wurden Fortschritte beim Verständnis des Pathomechanismus der fokalen Dystonie und damit auch bei der Pathophysiologie des Blepharospasmus gemacht [Quartarone et al. Mov Disord. 2013]. Von Hallett et al. und Quartarone et al. wurden Hypothesen zur Pathophysiologie der fokalen Dystonie veröffentlicht, bei denen angenommen wird, dass drei neurophysiologische Grundmechanismen bei den Patienten gestört sind [Quartarone et al. Mov Disord. 2013, Hallett et al. J Neural Transm 2006]. Dazu gehören (1.) die fehlende laterale Hemmung, (2.) sensible Störungen und (3.) eine gestörte

synaptische Plastizität [Quartarone et al. Mov Disord 2013; Hallett et al. J Neural Transm 2006]. Die drei Störungen werden im Folgenden näher erörtert:

(1.) Im zentralen Nervensystem spielen viele Bahnen und Schleifen bei der Bewegungsplanung und -ausführung eine Rolle [Alexander et al. Ann Rev Neurosci 1986; Hallett et al. Neurobiol Dis 2011; Quartarone et al. Mov Disord. 2013]. Um die Balance zwischen bewegungsfördernden und bewegungshemmenden Bahnen und Schleifen zu erzeugen, gibt es sowohl erregende als auch hemmende Neurone [Hallett et al. Neurobiol Dis 2011]. Die Fähigkeit des Gehirns, angrenzende Bahnen zu hemmen, wird laterale Hemmung oder „surround inhibition“ genannt [Hallett et al. Neurobiol Dis 2011]. Diese spielt zum Beispiel eine wichtige Rolle für die Funktionsfähigkeit der Basalganglien [Alexander et al. Ann Rev Neurosci 1986; Hallett et al. Neurobiol Dis 2011]. Bei den Basalganglien werden zwei Wege, der direkte Weg und der indirekte Weg, unterschieden [Alexander Ann Rev Neurosci 1986]. Der direkte Weg besteht aus einer zweifachen Hemmung. Die Neurone des Striatum hemmen die inhibierenden Neurone der Substantia nigra und des Pallidums, so dass der Thalamus und Motorkortex erregt werden. So kommt es zu einer Bewegungsinitiation, die durch die Pyramidenbahn im Rückenmark in die Peripherie weitergeleitet wird. Beim indirekten Weg kommt es zu einer Disinhibition, die dann wiederum erregend auf hemmende Neurone wirkt und so eine Bewegungshemmung bewirkt. Fehlt die laterale Inhibition, so kommt es zu einer verminderten Bewegungshemmung und dadurch zu stärkeren oder vermehrten Bewegungen. Diese Theorie könnte die stärkere Erregung der einzelnen Muskeln bei einer fokalen Dystonie erklären [Hallett et al. Neurobiol Dis 2011; Quartarone et al. Mov Disord. 2013]. Beim Blepharospasmus macht sich das durch eine Überaktivität der Lidmuskeln bemerkbar, was zu einem vermehrten Schließen der Augenlider führt [Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016]. Auch könnte die Fähigkeit des Cerebellums, den sensomotorischen Kortex zu hemmen, bei der Dystonie vermindert sein [Quartarone et al. Mov Disord. 2013]. Weiterhin ist es möglich, dass die Verminderung von Gamma-Aminobuttersäure (GABA), als hemmendes Signalmolekül im sensomotorischen Kortex, zur Pathophysiologie der Dystonie beiträgt [Quartarone et al. Mov Disord. 2013].

(2.) Bei der Planung von Bewegungsabläufen werden unter anderem Informationen aus Tastempfindungen benötigt, um eine Bewegung exakt ausführen zu können [Quartarone et al. Mov Disord 2013]. Fehlen diese sensorischen Informationen oder ist deren Verarbeitung beeinträchtigt, können Bewegungsabläufe gestört sein, bzw. Bewegungsstörungen auftreten. Sensorische Probleme treten neben den motorischen Symptomen bei der Dystonie und speziell beim Blepharospasmus auf [Quartarone et al. Mov Disord. 2013]. So kann man annehmen, dass eine Störung in der sensorischen Informationsverarbeitung vorliegt [Quartarone et al. Mov Disord. 2013]. Die Störungen treten auch in den nicht betroffenen Körperteilen auf [Quartarone et al. Mov Disord

2013; Desrocher et al. Brain Sci 2019]. Studien deuten darauf hin, dass cholinerge Interneurone in den Basalganglien dabei eine Rolle spielen [Quartarone et al. Mov Disord 2013]. Weiterhin ist nicht zu vernachlässigen, dass, wie bereits oben erwähnt, sensorische Manöver (z. B. das Berühren der Augenbraue oder der Wange) eine Besserung der motorischen Störungen hervorruft [Quartarone et al. Mov Disord. 2013, Patel et al. Lancet Neurol. 2014]. Ein weiterer Hinweis, dass beim Blepharospasmus die Verarbeitung sensorischer Signale eine Rolle spielen könnte, ist, dass die Patienten sich bereits durch normales Licht geblendet fühlen oder ein leichter Luftzug den Blepharospasmus auslösen kann [Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016, Hallett et al. Neurology 2008; Defazio et al. Mov Disord 2017]. Eine Erklärung der gesteigerten Empfindlichkeit gegenüber Licht, auch Photophobie genannt, ist, dass es beim BSP zu einer Störung im Bereich des Nervus trigeminus kommt [Hallett et al. Neurology 2008]. Eine mögliche Erklärung dafür ist zudem, dass Neurone im ZNS, die für die visuelle Signalaufarbeitung wichtig sind, Schmerzrezeptoren in der ophthalmologischen Region des Kernareals des Nervus trigeminus erregen [Hallett et al. Neurology 2008]. Ein anderer Erklärungsversuch ist, dass die Photophobie durch eine übermäßige Pupillenkontraktion hervorgerufen wird, die wiederum durch helles Licht ausgelöst wird und ihrerseits eine Aktivierung von Nozizeptoren der Iris als Folge hat [Hallett et al. Neurology 2008].

(3.) Die neuronale Plastizität ist die Fähigkeit von Neuronen sich neu zu organisieren und spielt eine Rolle beim Erlernen, aber auch beim Verlernen von Bewegungsabläufen [Quartarone et al. Mov Disord. 2013]. Ein Beispiel für gestörtes Lernen bei Patienten mit Blepharospasmus ist das Experiment zur Untersuchung des Blink-Reflexes [Quartarone et al. J Neurosci 2006]. Dabei wird ein elektrischer Stimulus oberhalb der Augenbraue (Nervus supraorbitalis) abgegeben und anschließend registriert, wann sich die Lidmuskulatur auf dem stimulierten Auge sowie die Lidmuskulatur auf dem kontralateralen Auge kontrahiert [Quartarone et al. J Neurosci 2006]. Während bei Gesunden nach wiederholter Reizung die Muskelkontraktionen sowohl auf dem gleichseitigen wie auch auf dem gegenseitigen Auge abnehmen, nehmen diese bei Patienten mit einem Blepharospasmus zu [Quartarone et al. J Neurosci 2006].

Studien zur strukturellen und funktionellen Bildgebung (wie z.B. funktionellem MRT) bei Patienten mit Blepharospasmus legen nahe, dass verschiedene Gehirnabschnitte bei der Pathophysiologie des Blepharospasmus beteiligt sind [Hallett et al. Neurology 2008; Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016; Chirumamilla et al. Ther Adv Neurol Disord. 2019; Herr et al. Brain Sci 2020]. Dazu zählen die Basalganglien, das Kleinhirn, der Hirnstamm, das Mittelhirn, der Thalamus, und verschiedene Kortexareale wie der sensomotorische Kortex und der insuläre Kortex [Hallett et al. Neurology 2008; Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016; Chirumamilla et al. Ther Adv Neurol Disord. 2019; Herr et al. Brain Sci 2020]. Unterstützt wird diese Beobachtung durch den Nachweis von Läsionen in

diesen Bereichen, die zu einem symptomatischen Blepharospasmus führen [Khooshnoodi et al. J Neurol Sci 2013].

Zusammenfassend wird angenommen, dass unterschiedliche Störungen in verschiedene Strukturen im Gehirn bei Patienten mit einem Blepharospasmus vorliegen. Dies hat zur Netzwerkhypothese in der Pathophysiologie des Blepharospasmus geführt, wie sie auch bei anderen fokalen Dystonien diskutiert wird [Quartarone et al. Mov Disord 2013]. Die wichtigsten Strukturen, die bei diesem Netzwerk eine Rolle spielen sind wahrscheinlich Basalganglien, Thalamus, Kleinhirn und sensomotorischer Kortex [Quartarone et al. Mov Disord 2013]. Diese sind nach aktueller Studienlage auch bei der Verarbeitung von Informationen zum Riechen und Schmecken beteiligt [Albrecht et al. Nervenarzt 2006; Reutter, Benninghoff 2004].

1.5. Anatomische und funktionelle Grundlagen des Riechens.

Der Aufbau des Riechsystems ist sehr gut bekannt [Albrecht et al. Nervenarzt 2006]. Das Riechepithel befindet sich am Dach des oberen Nasenganges [Asan, Benninghoff 2004]. Die Riechschleimhaut besteht aus den Perikarien und den Zilien der Riechzellen, aus Zellen des Stützsystems und aus Drüsenzellen [Albrecht et al. Nervenarzt 2006; Smith et al. Handb Clin Neurol. 2019]. An den Zilien der Sinneszellen (**erstes Neuron des Riechsystems**) binden die Duftstoffe an ihren Rezeptoren und lösen einen olfaktorischen Reiz aus [Asan, Benninghoff 2004; Albrecht et al. Nervenarzt 2006]. Die Axone der Sinneszellen werden als Filae olfactoriae bezeichnet und bilden in ihrer Gesamtheit den Nervus olfactorius [Asan, Benninghoff 2004; Albrecht et al. Nervenarzt 2006]. Sie projizieren auf dem Bulbus olfactorius in der vorderen Schädelgrube [Asan, Benninghoff 2004; Albrecht et al. Nervenarzt 2006]. Die Neurone im Bulbus olfactorius haben mit Hilfe von inhibitorischen und exzitatorischen Signalen die Aufgabe, Reize zu filtern und zu verstärken [Albrecht et al. Nervenarzt 2006; Smith et al. Handb Clin Neurol. 2019].

Das Riechsignal wird im Bulbus olfactorius auf das **zweite Neuron des Riechsystems** umgeschaltet und über den Tractus olfactorius, der sich im Trigonum olfactorium zu den Striae olfactoriae teilt, zu verschiedenen Arealen des orbitofrontalen Kortex und anderen Strukturen des Frontalhirns weitergeleitet [Albrecht et al. Nervenarzt 2006]. Zu diesen Strukturen zählen der Nucleus olfactorius anterior, das Tuberculum olfactorius, der Kortex piriformis, die Amygdala, der Kortex periamygdaloideus und der Kortex entorhinalis [Asan, Benninghoff 2004; Albrecht et al. Nervenarzt 2006]. Diese Areale werden durch die Stria olfactoria lateralis mit Informationen

versorgt und als sekundärer olfaktorischer Kortex bezeichnet [Albrecht et al. Nervenarzt 2006; Smith et al. Handb Clin Neurol. 2019]. Die Funktion dieser Areale ist eine basale Wahrnehmung und eine Verarbeitung der Riechsignale vorzunehmen [Albrecht et al. Nervenarzt 2006]. In diesen Arealen führen Projektionen zu verschiedenen Strukturen im Gehirn wie z.B. den Basalganglien, dem Hypothalamus, dem Thalamus, dem Hippocampus oder der Insula [Albrecht et al. Nervenarzt 2006]. Die Funktion hiervon ist, die Informationen aus dem olfaktorischen System mit anderen Funktionen zu verknüpfen [Albrecht et al. Nervenarzt 2006]. Dazu gehören das bewusste Wahrnehmen von Gerüchen, die Verknüpfung von Gerüchen mit optischen, sensiblen, motorischen oder emotionalen Informationen und eine Veränderung des Verhaltens. Funktionelle Beispiele aus dem Alltagsleben hierfür sind, dass die Informationen aus dem Geruchssystem uns vor Gefahren schützt oder uns zu angenehmen Orten führen [Albrecht et al. Nervenarzt 2006].

Darüber hinaus gibt es Verbindungen von der sekundären olfaktorischen Rinde zum Kleinhirn [Ikai et al. Neuroscience 1992; Ikai et al. Neuroscience 1994; Mainland JD et al. J Neurosci 2005; Zobel et al. J Neurol 2010; Kronenbuerger et al. Exp. Neurol 2010]. Diese binden das Kleinhirn als wichtige Struktur der Koordination von unterschiedlichen Abläufen in die Verarbeitung von Geruchsinformationen ein [Sobel et al. J Neurosci 1998, Mainland et al. J Neurosci 2005; Kronenbuerger et al. Exp. Neurol 2010]. Zum anderen sind diese Bahnen wichtig für die olfaktomotorische Schleife [Sobel et al. J Neurosci 1998; Mainland et al. J Neurosci 2005; Zobel et al. J Neurol 2010; Kronenbuerger et al. Exp. Neurol 2010]. Diese Schleife reguliert das Luftvolumen welches durch die Nasen beim Riechen eingesogen werden muss um eine Geruchsempfindung zu haben [Mainland et al. J Neurosci 2005; Kronenbuerger et al. Exp. Neurol 2010;].

1.6. Anatomische und funktionelle Grundlagen des Schmeckens

Wie beim Riechsinn ist auch der Aufbau des Geschmackssinns gut bekannt [Heckmann et al. Arch Neurol 2003; Hadley et al. Otolaryngol Clin N Am 2004; Reutter, Benninghoff 2004]. Die Sinneszellen, die für die Geschmackswahrnehmung zuständig sind, befinden sich hauptsächlich auf der Zunge aber auch im Rachenraum [Heckmann et al. Arch Neurol 2003; Hadley et al. Otolaryngol Clin N Am 2004; Reutter, Benninghoff 2004]. Das Geschmackssystem ist ektodermalen Ursprungs [Reutter, Benninghoff 2004; Hadley et al. Otolaryngol Clin N Am 2004]. Dies ist von Wichtigkeit beim Aufbau der Geschmacksbahnen im Vergleich zu dem Riechsystem. So sind die Geschmackszellen epitheliale Zellen und werden von Nervenfasern innerviert und sind nicht wie

beim Riechsystem Nervenzellendigungen [Reutter, Benninghoff 2004; Albrecht et al. Nervenarzt 2006; Heckmann et al. Arch Neurol 2003]. Mehrere Sinneszellen sind neben Basalzellen in einer Geschmacksknospe verankert [Reutter, Benninghoff 2004; Hadley et al. Otolaryngol Clin N Am 2004]. Mehrere Geschmacksknospen bilden Geschmackspapillen [Reutter, Benninghoff 2004; Hadley et al. Otolaryngol Clin N Am 2004]. Die Geschmackspapillen sind vorrangig an der Zungenspitze, an den Seiten der Zunge und an der Zungenwurzel gelegen [Reutter, Benninghoff 2004; Hadley et al. Otolaryngol Clin N Am 2004]. Es finden sich aber auch wenige Geschmacksknospen im Gaumen- und Rachenbereich [Reutter, Benninghoff 2004].

Die intrazellulären Vorgänge der Geschmackstransduktion sind noch nicht endgültig geklärt [Hadley et al. Otolaryngol Clin N Am 2004; Heckmann et al. Arch Neurol 2003]. Die Geschmacksqualitäten, die ein Mensch wahrnehmen kann, sind „süß“, „sauer“, „salzig“, „bitter“ und „umami“ (= Glutamatgeschmack), wobei letzteres erst vor kurzer Zeit von Kikunae Ikeda beschrieben worden ist [Ikeda et al, Chem. Senses 2002].

An dem unteren Pol der Geschmackspapillen setzen die afferenten Nervenfasern der Ganglienzellen der Hirnnerven an [Hadley et al. Otolaryngol Clin N Am 2004; Heckmann et al. Arch Neurol 2003]. Die wichtigen Hirnnerven für die Geschmackswahrnehmung sind der N. facialis (VII), der N. glossopharyngeus (IX) und der N. vagus (X) [Reutter, Benninghoff 2004; Hadley et al. Otolaryngol Clin N Am 2004; Heckmann et al. Arch Neurol 2003]. Auch der N. trigeminus, der für die sensible Wahrnehmung im Gesichtsbereich und im Mundraum zuständig ist, ist an der Geschmacksweiterleitung beteiligt [Heckmann et al. Arch Neurol 2003; Hadley et al. Otolaryngol Clin N Am 2004]. Der N. facialis innerviert die vordere Hälfte der Zunge und den weichen Gaumen, der N. glossopharyngeus den hinteren Zungenbereich und der N. vagus vorrangig den Rachenraum [Heckmann et al. Arch Neurol 2003; Hadley et al. Otolaryngol Clin N Am 2004;]. Die Geschmacksreize werden über die Fortsätze der bipolaren Ganglienzellen (**erstes Neuron**) dieser Nerven weitergeleitet [Hadley et al. Otolaryngol Clin N Am 2004; Heckmann et al. Arch Neurol 2003]. Diese sitzen sowohl im Felsenbein als auch im Foramen jugulare [Heckmann et al. Arch Neurol 2003; Reutter, Benninghoff 2004]. Die Nervenfasern der Ganglienzellen werden im Tractus solitarius zusammengeführt und ziehen in den Bereich des Hirnstamms zum Ncl. tractus solitarii (Ncl. = Nucleus) [Heckmann et al. Arch Neurol 2003; Reutter, Benninghoff 2004].

In diesem Kern findet eine synaptische Übertragung des Reizes auf das **zweite Neuron** der Geschmacksbahn statt [Heckmann et al. Arch Neurol 2003; Reutter, Benninghoff 2004]. Die Neurone projizieren von dort aus hauptsächlich ipsilateral im Tractus tegmentalis centralis sowie im Lemniscus medialis zum Thalamus und nur ein kleiner Anteil der Bahnen zieht zur kontralateralen

Seite [Reutter, Benninghoff 2004; Hardley et al. Otolaryngol Clin N Am 2004; Heckmann et al. Arch Neurol 2003]. Von dem thalamischen Kern, Ncl. ventralis posteromedialis, wo das **dritte Neuron** sitzt, erfolgen Projektionen zur Insula und im geringeren Ausmaß zum sensomotorischen Kortex, insbesondere zum Gyrus postcentralis [Reutter, Benninghoff 2004; Mascioli et al. Physiol Behav 2015]. Im Bereich der Gehirnoberfläche soll letztendlich die bewusste Wahrnehmung des Geschmacks erfolgen [Heckmann et al. Arch Neurol 2003; Mascioli et al. Physiol Behav 2015]. Darüber hinaus soll es direkte und indirekte Projektionen des Ncl. tractus solitarii zum orbitofrontalen Kortex, zur Amygdala und zum Hippocampus geben [Heckmann et al. Arch Neurol 2003]. Dort scheint das Schmecksystem mit dem Riechsystem verknüpft zu sein [Heckmann et al. Arch Neurol 2003; Landis et al. J Neurol 2010]. So wird angenommen, dass dieses eine Erklärung für das synergetische Arbeiten des Riech- und Schmecksystem ist [Landis et al. J Neurol 2010].

1.7. Hypothesen und Fragestellung

Die Pathophysiologie des Blepharospasmus ist zurzeit nicht abschließend geklärt [Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016; Defazio et al. Mov Disord 2017; Quartarone et al. Mov Disord. 2013]. Verschiedene Hinweise deuten auf eine Beteiligung der Basalganglien, des Thalamus, des Kleinhirns und des sensomotorischen Kortex in der Pathophysiologie des Blepharospasmus hin [Quartarone et al. Mov Disord. 2013, Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016; Defazio et al. Mov Disord 2017]. Der Aufbau des Riechsystems und des Schmecksystems sind sehr gut bekannt [Albrecht et al. Nervenarzt 2006; Hadley et al. Otolaryngol Clin N Am 2004; Reutter, Benninghoff 2004; Heckmann et al. Arch Neurol 2003]. Basalganglien, Thalamus, Kleinhirn und Kortex sind beim Riechsystem sowie Basalganglien, Thalamus und Kortex beim Aufbau des Schmecksystems beteiligt [Albrecht et al. Nervenarzt 2006; Reutter, Benninghoff 2004; Heckmann et al. Arch Neurol 2003]. Wenn die Hinweise zur Pathophysiologie des Blepharospasmus zutreffen, dass Basalganglien, Thalamus, Kleinhirn und Kortex daran beteiligt sind, so ergibt sich die Hypothese, dass Riech- und Schmeckstörungen beim Blepharospasmus anzutreffen sind. Diese könnte die gegenwärtigen Vorstellungen zur Pathophysiologie des Blepharospasmus stützen. Aus diesen Überlegungen resultiert die **primäre Fragestellung dieser Untersuchung**: *Finden sich Veränderungen beim Riechen oder Schmecken bei Patienten mit einem Blepharospasmus im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen?* Die Schwere des Blepharospasmus, psychiatrische Begleitsymptome und kognitive Beeinträchtigungen wurden als mögliche Kofaktoren einer Riech- oder Schmeckstörung mit untersucht. Dies ist von Bedeutung, da Depressionen, Angststörung, Störungen der Exekutivfunktionen, Gedächtnisstörungen sowie Beeinträchtigungen der

Wortflüssigkeit Komorbiditäten eines Blepharospasmus sein können [Ferrazzano et al. J Neurol 2017; Girach et al. J Neurol 2019; Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016; Defazio et al Mov Disord 2017] und diese auch das Riechen und Schmecken beeinträchtigen können [Hedner J et al. Clin Exp Neuropsychol 2010; Kamath et al. Bipolar Disord 2018; Cecchini et al. J Neurol 2015].

Da die Pathophysiologie des Blepharospasmus noch nicht abschließend geklärt ist, gibt es gegenwärtig keine kurative Behandlung dieser Erkrankung [Hallett et al. Toxicon 2013; Hassel et al. Toxicon 2020]. Die Behandlung des Blepharospasmus mit BTX ist eine effektive und anerkannte Therapiemethode [Hallett et al. Toxicon 2013; Hallett et al. Toxicon 2008; Hufschmidt et al. Neurologie Compact 2017: 433-434; Schöls et al. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen 2012; Hassel Toxins 2020]. Diese stellt deshalb bei Patienten mit Blepharospasmus die Behandlung erster Wahl dar [Hassel Toxins 2020; Hallett et al. Toxicon 2008]. Nebenwirkungen dieser Therapie können ein trockener Mund und möglicherweise eine trockene Nase sein [Hallett et al. Toxicon 2013; Hallett et al. Toxicon 2008; Hufschmidt et al. Neurologie Compact 2017: 433-434; Schöls et al. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen 2012]. Diese können in der Folge das Riechen und Schmecken beeinträchtigen. Das ist darauf begründet, dass sich die Riech- und Schmeckmoleküle zuerst im Speichel oder der Nasenflüssigkeit lösen müssen bevor sie an die entsprechenden Rezeptoren binden [Rawal et al. Chem Sense 2016; Doty et al. Handb of Clin Neurol 2019]. Eine Verminderung von Speichel oder der Nasenflüssigkeit im Rahmen eines trockenen Mundes oder einer trockenen Nase würde damit zu Beeinträchtigungen bei Riechen und Schmecken nach der Behandlung mit BTX führen.

Studien zur funktionellen Bildgebung zeigten eine relative Besserung (und insbesondere eine Reduktion) von krankhafter Gehirnaktivität bei fokalen Dystonien nach der Behandlung mit BTX [Hallett et al. Toxicon 2013; Nevrlý et al. Exper Brain Res 2018]. Es ist deshalb auch eventuell möglich, dass die Behandlung des Blepharospasmus mit BTX zu einer Besserung des Riechens oder des Schmeckens bei Patienten mit einem Blepharospasmus führen kann. Aus diesen Überlegungen ergibt sich die **sekundäre Fragestellung dieser Untersuchung:** *Verändert die Behandlung mit BTX das Riechen und Schmecken bei Patienten mit Blepharospasmus?*

2. Methoden

2.1. Teilnehmer

2.1.1. Patienten

Nach einem positiven Ethikvotum (Interne Registrierungsnummer: BB 004/19) durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald wurden Patienten mit einem Blepharospasmus und Kontrollpersonen rekrutiert.

Die Rekrutierung der Patienten fand über zwei Wege statt, die von der Ethikkommission genehmigt worden waren:

1. Dazu gehörte die Ambulanz für Bewegungsstörungen und die Ambulanz der Augenklinik an der Universitätsmedizin Greifswald. Dafür wurden die Patienten von einem Arzt angesprochen, der nicht direkt an dieser wissenschaftlichen Untersuchung beteiligt war und es wurden die Aufklärungs- und Einwilligungsdokumente ausgehändigt. Zudem wurden die Kontaktdaten des hauptverantwortlichen Arztes dieser Studie ausgehändigt.
2. Zum anderen wurden geeignete Patienten mit einem kurzen Anschreiben mit den wichtigsten Informationen zu dieser Studie kontaktiert. Die Namen dieser Patienten wurden aus dem Krankenhausdokumentationssystem gewonnen, indem nach Patienten mit der Diagnose „Blepharospasmus“ (ICD-10 Code: G24.5) gesucht wurde. Die angeschriebenen Patienten konnten entweder mit einem Rückantwortschreiben ihr Interesse an der Studienteilnahme mitteilen, absagen oder den hauptverantwortlichen Arzt dieser Studie direkt anrufen.

Die Patienten mussten mehrere Einschlusskriterien erfüllen, um an der Studie teilnehmen zu können (Tabelle 1). Bei allen Patienten musste die Diagnose des Blepharospasmus entsprechend etablierter Kriterien gestellt worden sein. Dazu zählten immer wiederkehrende, beidseitige und synchrone Kontraktion des Musculus orbicularis oculi, sowie sensorische Ticks und/oder eine erhöhte Blinzelrate [Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016; Defazio et al. Mov Disord 2017; Peckham et al. Euro J Neurol 2011; Kim et al. Korean J Ophthalmol 2018]. Patienten mit atypischen Präsentationen eines Blepharospasmus, wie etwa mit einseitigen Symptomen, wurden nicht untersucht. Das Geschlecht spielte keine Rolle.

Es gab verschiedene Ausschlusskriterien von dieser Studie (Tabelle 1). Andere Ursachen eines Blepharospasmus wurden anhand der Krankengeschichte, klinisch-neurologischem Befund und der im Rahmen der Routineversorgung durchgeführten Diagnostik wie Laboruntersuchungen,

Computertomographie oder MRT des Schädels ausgeschlossen [Hufschmidt et al. Neurologie Compact 2017: 433-434; Albanese et al. Eur J Neurol 2019]. Damit wurde weitgehend sichergestellt, dass nur Patienten mit einem primären, beziehungsweise idiopathischen Blepharospasmus eingeschlossen wurden.

Die Patienten durften nicht minderjährig sein und auch keine Medikamente einnehmen, welche eine Wirkung auf das zentrale Nervensystem hatten. Zudem durften keine Hinweise auf bestehende Hals-Nasen-Ohren Erkrankungen vorhanden sein, die das Riechen oder Schmecken beeinträchtigen können [Hummel et al. Rhinology 2016]. Zu diesen gehörten z. B. eine Verlegung, eine Verstopfung, Schwellungen oder Narben im Ohren-, Nasen- oder Mundbereich [Hummel et al., Rhinology 2016]. Auch neurologische Erkrankungen des Gehirns, wie zum Beispiel ein idiopathisches Parkinson-Syndrom, alltagsrelevante Gedächtnisstörungen, ein durchgemachtes Schädelhirntrauma, ein Schlaganfall oder eine Tumorerkrankung, führten zum Ausschluss [Hummel et al. Rhinology 2016]. Des Weiteren waren Operationen oder Bestrahlungen an Nase, Hals, Ohren oder Gehirn Ausschlusskriterien [Hummel et al. Rhinology 2016]. Ein Testergebnis von weniger als 26 Punkten beim Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Test führte ebenfalls zum Ausschluss von der Studie [Freitas et al. J Int Neuropsychol Soc 2012]. Weiterhin waren Personen mit schweren psychiatrischen Erkrankungen wie z.B. Depressionen, Angststörungen oder einer Psychose von der Teilnahme ausgeschlossen. Diese neuropsychologischen und psychiatrischen Kriterien wurden als Ausschlusskriterien gewählt, da Menschen mit diesen Erkrankungen Beeinträchtigungen des Riech- und Schmeckvermögen haben können [Hedner et al. J Clin Exp Neuropsychol 2010; Cecchini et al. J Neurol 2015; Kamath et al. Bipol Disord 2018].

Das Rauchverhalten der Patienten wurde berücksichtigt und führte nicht zum Ausschluss. Es wurden bei den Rauchern sowohl die „Pack Years“ (= Rauchjahre * Anzahl der Zigarettenpackungen am Tag) als auch die „Smoking Burden“ (= Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten) ermittelt.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Probanden

Einschlusskriterien für Patienten	Einschlusskriterien für Kontrollpersonen	Ausschlusskriterien
Idiopathischer Blepharospasmus	Sprechen fließend Deutsch	Alter unter 18 Jahre
Sprechen fließend Deutsch	Auf keine fremde Hilfe angewiesen	Nasenanomalien (z.B. Schleimhautreizungen, oder Deviation der Nasenscheidewand)
Auf keine fremde Hilfe angewiesen		Eingriffe an Nase und Gehirn (z.B. Bestrahlungen oder Operationen)
		Verstopfung, Verlegung, Schwellungen oder Narben an Nase, Mund oder Ohr
		ZNS Pathologien (z.B. Schlaganfall, Tumorerkrankungen oder neurodegenerative Erkrankungen) außer Blepharospasmus.
		Einnahme von Medikamenten, die zentral wirksam sind
		Angabe von alltagsrelevanten Gedächtnisstörungen
		Schwere psychiatrische Erkrankungen oder Auffälligkeiten
		MoCA-Testergebnis unter 26

Die Tabelle zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer. ZNS = Zentrales Nervensystem; MoCA = Montreal Cognitive Assessment.

2.1.2. Kontrollpersonen

Um die Ergebnisse der Patienten bestmöglich einschätzen und vergleichen zu können, wurden gesunde Freiwillige als Kontrollpersonen für die Studie rekrutiert und mit dem gleichen Protokoll untersucht welches bei der Untersuchung der Patienten angewandt wurde. Diese wurden entsprechend des Alters, der Bildung, der Händigkeit und des Geschlechtes ausgesucht, sodass möglichst viele Kriterien denen der Patienten entsprachen. Auch wurde auf das Rauchverhalten der Kontrollpersonen entsprechend der rekrutierten Patienten Rücksicht genommen. Die Kontrollpersonen wurden über Flyer, welche in der neurologischen Ambulanz und der Ambulanz der Augenklinik der Universitätsmedizin Greifswald ausgelegt waren, rekrutiert. Darüber hinaus wurden Kontrollpersonen über das weitere Umfeld von Mitarbeitern der Universitätsmedizin Greifswald rekrutiert. Diese gehörten nicht zu dem medizinischen Fachpersonal. Auch diese Wege der Rekrutierung waren von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald genehmigt worden.

Alle personenbezogenen Daten wurden entsprechend der Datenrechtsvorschriften verschlüsselt dokumentiert und gespeichert. Der Code zur Entschlüsselung wurde separat aufbewahrt.

2.2. Untersuchungen

Die Untersuchungen richteten sich nach den etablierten Empfehlungen zur Erfassung von Riech- und Schmeckstörungen [Patel et al. Clin Anat 2014; Heckmann et al. Arch Neurol 2003; Hummel et al. Rhinology 2016; Doty et al. Handb Clin Neuro 2019]. Zudem erfolgten eine ausführliche neuropsychologische Testung und Evaluation psychiatrischer Symptome. Alle Untersuchungen erfolgten in einem ruhigen Raum. Alle Teilnehmer waren gut ausgeruht. Die gesamten Untersuchungen dauerten ca. 2 Stunden.

2.2.1. Anamnese

Nach einem Aufklärungsgespräch und dem Unterzeichnen der Einwilligungserklärung wurde mit den Teilnehmern ein Anamnesegespräch geführt. Dies ist insbesondere bei der Untersuchung des Riechens sehr wichtig, weil eine große Anzahl von Riechstörungen anhand der Anamnese bereits erfasst werden können [Hummel et al. Rhinology 2016]. Ferner wurden die demografischen Daten

(zum Beispiel Alter, Geschlecht, Ausbildung, Muttersprache oder Berufstätigkeit), der Konsum von Tabak und Alkohol, sowie die medizinische Vorgeschichte inklusive Operationen, Allergien und die Einnahme von Medikamenten erfragt und dokumentiert. Auch wurden die Teilnehmer in Hinblick auf ihr Impfverhalten und ihrer Familienanamnese befragt. Die Patienten wurden zudem gebeten die Dauer des Blepharospasmus sowie mögliche weitere Beschwerden wie Blendung oder Empfindlichkeit gegenüber Wind anzugeben. Ebenfalls wurde die Art und die Effektivität des sensorischen Tricks, falls vorhanden, dokumentiert. Falls eine Behandlung mit BTX erfolgt, wurde der Zeitpunkt der ersten, der zuletzt erfolgten und der nächsten BTX-Behandlung dokumentiert. Ferner wurden Dosis, Injektionsschema, Wirkungen sowie mögliche Nebenwirkungen der BTX-Behandlung dokumentiert. Darüber hinaus wurden die Teilnehmer gefragt, ob sie eine Störung des Riechens oder des Schmeckens bemerkt haben (jeweils war eine JA/NEIN-Antwort zugelassen). Ferner wurden die Teilnehmer gebeten, auf einer numerischen Analog-Skala (NAS) von 0 bis 10 ihr subjektiv empfundenes Riech- und Schmeckvermögen zu beurteilen. Dabei war 0 kein Riechen oder Schmecken und 10 das bestmögliche Riechen oder Schmecken. Zusätzlich wurde das Edinburgh Handedness Inventory zur Erfassung der Händigkeit durchgeführt [Oldfield et al. Neuropsychologia 1971].

2.2.2. Untersuchung des Geruchssinns

2.2.2.1. Rhinoskopie

Zum Ausschluss von Nasenfehlbildungen und anderen Auffälligkeiten, die das Riechen beeinträchtigen können, wurde bei den Teilnehmern eine vordere Rhinoskopie durchgeführt [Patel et al. Clin Anat 2014; Hummel et al. Rhinology 2016]. Dabei wurde ein Nasenspekulum in die vordere Nasenöffnung eingeführt und mit einer Diagnostiklampe die Nase beleuchtet. Somit konnte der vordere Abschnitt der Nasenhöhle beurteilt werden. Veränderungen der Nasenschleimhaut, der Nasengänge und Nasenmuscheln sowie eine Septum-Deviation konnten dadurch erkannt und dokumentiert werden. Bei unklaren Befunden wurden ärztliche Mitarbeiter der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universitätsmedizin Greifswald konsultiert. In Ergänzung dazu wurde auch der Mund und der Rachen mit Hilfe von einem Mundspatel und einer Untersuchungslampe untersucht und mögliche Auffälligkeiten dokumentiert.

2.2.2.2. Sniffin' Sticks

Um den Geruchssinn der Probanden zu testen, wurden die Sniffin' Sticks der Firma Burghart verwendet (Burghart Messtechnik GmbH, Tinsdaler Weg 175, D-22880 Wedel) [Hummel et al. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007]. Diese sind in den Abbildungen 2 und 3 zu sehen. Die Sniffin' Sticks sind eine weit verbreitete Untersuchungsmethode und erlauben eine standardisierte Messung und Beurteilung verschiedener der Riechfunktionen [Hummel et al. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007]. Genutzt wurde ein „Extended Test“, der aus drei verschiedenen Tests besteht: dem Schwellentest, dem Diskriminationstest und dem Identifikationstest [Burghart Messtechnik GmbH, Gebrauchsanweisung 2017]. Deshalb wird der „Extended Test“ auch SDI-Test genannt, wobei SDI für Schwellen-, Diskrimination- und Identifikation steht [Hummel et al. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007].

Die aus Metall bestehenden Sniffin' Sticks hatten eine abnehmbare Kappe, worunter sich eine Filzstift-ähnliche Miene befindet. Die farbkodierten Stifte enthielten verschiedene Duftstoffe, die entsprechend der verschiedenen Tests verteilt waren.

Bei der Untersuchung war es wichtig, dass die Teilnehmer eine Stunde vor der Untersuchung nicht mehr gegessen hatten. Sie durften jedoch etwas Wasser trinken. Auch sollte auf das Rauchen von Tabak sowie auf das Kauen von Kaugummis, mindestens 30 Minuten vor der Untersuchung, verzichtet worden sein. Die Augen der Probanden wurden mit einer geruchsneutralen Augenklappe bedeckt. Der Proband wurde darauf hingewiesen, dass es sich nicht immer um eine bewusste Geruchsempfindung handeln müsste. Dann folgte die Untersuchung mit den Sniffin' Sticks. Der Stift wurde geöffnet, ca. zwei Zentimeter unter die Nasenöffnungen des Probanden gehalten und dabei hin und her bewegt. Wichtig war, dass die Stifte direkt nach Gebrauch geschlossen wurden und kurze Pausen (ca. 20 bis 30 Sekunden) zwischen den einzelnen Durchgängen erfolgten. Nur kurze Anweisungen zum Einatmen oder zum Stiftwechsel wurden gegeben. Auch wenn sich ein Teilnehmer unsicher war, wurde eine Antwort erwartet („forced-choice“), da auch die zufällig gegebenen Antworten zählten. Ein Riechstift wurde bei Unsicherheit nicht wieder vorgehalten. Zudem wurden keine Hinweise auf die Richtigkeit der Antworten während der Untersuchung gegeben.

2.2.2.2.1. Schwellentest

Beim Schwellentest wurde getestet, ab welcher Duftstoffkonzentration ein Proband eine bewusste oder unbewusste Riechwahrnehmung empfindet. Der Test bestand aus 48 Stiften á 16 Triplets,

wobei immer eines der drei Stiften den Duftstoff n-Butanol beinhaltete und die zwei anderen nur das geruchsneutrale Lösungsmittel. Die Duftstoffkonzentrationen waren unterschiedlich stark verdünnt (bis zur 16-fachen Verdünnung). Am Anfang der Untersuchung wurde dem Probanden der erste Stift, mit der stärksten Duftstoffkonzentration, angeboten, sodass er sich mit dem Stoff vertraut machen konnte. Begonnen wurde die Untersuchung mit der niedrigsten Konzentration. Es wurde den verblindeten Probanden drei Stifte, in wechselnder Reihenfolge, jeweils für ein paar Sekunden dargeboten. Nur einer der drei Stifte enthielt jedoch den Duftstoff. Die Probanden sollten sich entscheiden, bei welchem Stift sie etwas wahrgenommen hatten. Vermerkt wurde eine richtige Antwort mit einem „+“ und eine falsche Antwort mit einem „-“ im Dokumentationsbogen (siehe Anhang). Sobald die Teilnehmer eine falsche Antwort gaben, wurde die Duftstoffkonzentration erhöht, bis sie eine Antwort richtig hatten. Hatten die Probanden beim ersten Versuch eine richtige Antwort gegeben, so musste ihnen nochmal dieselbe Konzentration dargeboten werden. Hatten die Versuchsteilnehmer den Stift einer Konzentrationsstufe zweimal richtig erkannt, so wurde der Test mit der nächst-niedrigen Konzentration weitergeführt. Dies wurde so lange durchgeführt, bis die Teilnehmer eine falsche Antwort gaben und die Konzentration wieder erhöht wurde. Durch den Wechsel zwischen Konzentrationserhöhung und -erniedrigung (oder umgekehrt) ergaben sich Hoch- und Tiefpunkte. Diese Punkte bildeten Wendepunkte im Dokumentationsbogen. Es wurden insgesamt sieben Wendepunkte ermittelt, wobei die letzten vier zur Auswertung betrachtet wurden. Aus diesen wurde der Mittelwert berechnet. Dieser Mittelwert gab die Riechschwellokonzentration des Probanden an und konnte Werte zwischen null (sehr schlecht) und 16 (hervorragend) annehmen.

2.2.2.2.2. Diskriminationstest

Durch den Diskriminationstest wurde ermittelt, wie gut die Probanden Gerüche getrennt voneinander wahrnehmen konnten. Der Test bestand ebenfalls aus 48 Stiften die als Tripletts dargeboten wurden. Ein Tripletts setzte sich aus zwei gleich riechenden Stiften und einen anders riechenden Stift zusammen. Die Probanden mussten bei dieser Untersuchung den Stift mit dem Ungleich riechenden Duftstoff identifizieren.

Den Probanden wurden in randomisierter Reihenfolge in 16 Durchgängen drei Stifte jeweils ca. zwei Zentimeter entfernt von der Nase dargeboten. Die Teilnehmer mussten, wie auch bei den anderen Riechtest, bei Unsicherheit eine Entscheidung treffen (forced-choice Methode). Vermerkt wurde die Entscheidung im Dokumentationsbogen (siehe Anhang) mit einem Kreuz bei der

jeweiligen Stiftfarbe. Am Ende wurden die richtigen Antworten addiert. Dabei konnte der Teilnehmer maximal 16 Punkte erreichen.

2.2.2.2.3. Identifikationstest

Mit Hilfe des Identifikationstests wurde die Fähigkeit der Geruchserkennung überprüft. Dabei wurden den Probanden 16 Stifte angeboten. Diese beinhalteten unterschiedliche Duftstoffe und sollten bekannte Gerüche darstellen. So waren zum Beispiel Stifte dabei, die nach Orange, Schuhleder, Kaffee oder Knoblauch rochen. Den Probanden wurden mit ausreichenden Zwischenpausen (ca. 20 bis 30 Sekunden) die Stifte unter der Nase gehalten. Ihnen wurden vier vorgegebene Antwortmöglichkeiten vorgelesen, sodass sie sich für einen Duft entscheiden konnten. Die richtigen Antworten wurden notiert und am Ende der Untersuchung addiert, sodass wie bei den anderen Tests eine Gesamtpunktzahl von maximal 16 Punkten möglich war. Wie auch bei den anderen Tests war 0 ein sehr schlechtes und 16 ein sehr gutes Ergebnis.



Abb. 2: Riechstifte aller verwendeten Tests (Foto: J. Gamain, 2020)

Die Abbildung zeigt die verwendeten Riechstifte, geordnet nach den drei verschiedenen Riechtests (auf dem Bild links der Identifikationstest, in der Mitte den Schwellentest, und rechts den Diskriminationstest).



Abb. 3: Nahaufnahme der Riechstifte (Foto: J. Gamain, 2020)

Ausgewertet wurde der SDI-Test mit dem SDI-Score. Dabei wurden die Ergebnisse der drei Riechtests (Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest) addiert und die Patienten und Kontrollpersonen miteinander verglichen. Zudem konnte durch den SDI-Wert eine Klassifizierung der Ergebnisse in eine Normosmie (SDI-Score von 48-31), Hyposmie (SDI-Score von 30-16) und einer funktionellen Anosmie (SDI-Score von <16) erfolgen [Hummel et al. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007; Haehner et al. Park Relat Disord 2009]. Eine Hyposmie bedeutete eine Minderung des Riechvermögens, die alltagsrelevant ist und die die betroffene Person in täglichen Leben wahrscheinlich beeinträchtigt [Hummel et al. Rhinology 2016]. Dennoch haben die Personen mit einer Hyposmie eine Restfunktion des Riechens, die für das Alltagsleben eine Hilfe darstellt [Hummel et al. Rhinology 2016]. Demgegenüber haben Personen mit einer funktionellen Anosmie zwar noch eine messbare Riechfunktion, diese ist jedoch so gering, dass sie den betroffenen Personen keine Hilfe im Alltag darstellt [Hummel et al. Rhinology 2016]. Die Normwerte des SDI-Scores sind in Tabelle 2 zu sehen.

Tabelle 2: Normwerte des SDI-Scores

	SDI-Normwerte in Punkten
Normosmie	48-31
Hyposmie	30-16
funktionelle Anosmie	< 16

Die Tabelle gibt die Normwerte des SDI-Scores nach der Einteilung von Hummel et al. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007. Die Normwerte basieren auf Werte von gesunden Menschen zwischen 16 und 35 Jahren. [Hummel et al. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007]

2.2.3. Untersuchung des Geschmackssinns

2.2.3.1. Taste Strips

Zur Untersuchung des Geschmackssinns wurden die „Taste Strips“ (Geschmacksstreifen) der Firma Burghard verwendet (Burghart Messtechnik GmbH, Tinsdaler Weg 175, D-22880 Wedel, www.burghart-mt.de) [Landis et al. J Neurol. 2009]. Diese sind in Abbildung 4 zu sehen. Die Schmeckstreifen enthielten einen von vier Geschmackstoffen in vier verschiedenen Konzentrationen. Zudem gab es noch zwei Schmeckstreifen ohne Geschmack, sogenannte „blanks“ [Landis et al. J Neurol. 2009]. Den Teilnehmern wurden in einer vorher festgelegten Reihenfolge die 18 Streifen dargeboten. Dies beinhaltete, dass Schmeckstreifen in aufsteigender Konzentration aber die vier Geschmacksstoffe „süß“, „sauer“, „salzig“ oder „bitter“ in zufälliger Reihenfolge dargeboten wurde. Die Geschmacksstreifen wurden mit einer Pinzette den Teilnehmern gereicht. Diese legten die Streifen mittig auf die Zunge. Mit geschlossenem Mund durften sie nach Belieben den Streifen auf der Zunge und im Mund bewegen. Nach einigen Sekunden sollten sie angeben, welche Geschmacksrichtung wie „süß“, „sauer“, „salzig“, „bitter“ oder „kein Geschmack“ sie bemerkten. Es wurde auf ausreichend Pausen zwischen den einzelnen Durchgängen geachtet (ca. 20 Sekunden) und die Teilnehmer wurden aufgefordert regelmäßig etwas Wasser zu trinken, um eine Verfälschung der Ergebnisse zu verhindern. Auch hier wurden die Teilnehmer zu einer Antwort aufgefordert („forced-choice procedure“). Zum Auswerten des Tests wurden auch hier die richtigen Antworten addiert, sodass maximal 16 Punkte erreicht werden konnten [Landis et al. J Neurol. 2009]. Dabei wurden die Blanks nicht berücksichtigt. Ein sehr guter Punktwert war demnach 16 und ein sehr schlechter Punktwert lag bei 0. Eine Hypogeusie lag vor, wenn der Punktwert beim Schmeckstreifentest kleiner als 9 war [Mueller et al Rhinology 2003]. Bei einer Hypogeusie wird

angenommen, dass eine Störung des Schmeckens vorliegt, die die betroffene Person im Alltag beeinträchtigt [Mueller et al. Rhinology 2003].



Abb. 4: Probenbox der Schmeckstreifen (Foto: J. Gamain, 2020)

Die Abbildung zeigt die Probenbox mit den Schmeckstreifen. Die Schmeckstreifen sind in mehreren Döschen geordnet, die beschriftet sind. Am Boxendeckel wird die Zuordnung zu den Geschmacksrichtungen gezeigt.

2.2.3.2. Speichelfluss

Der Speichel hat eine modulatorische Wirkung auf die Geschmackswahrnehmung [Spielman, J Dent Res. 1990; Doty et al. Handb Clin Neurol 2019]. Da der Speichelfluss bei verschiedenen Erkrankungen und bei einer BTX-Behandlung variieren kann [Doty et al. Handb Clin Neurol 2019; Bartoshuk et al. Am J Otolaryngol. 1983], wurde eine Messung der Speichelmenge durchgeführt.

Die von uns gewählte und entwickelte Methode beinhaltet, dass die Probanden aufgefordert wurden, zwei Wattebälle für eine Minute in beide Backentaschen zu legen. Das Gewicht der Wattebälle in Gramm wurde vorher und danach mit einer Waage gemessen und die Differenz berechnet. Diese Methode bietet eine objektivere Messung des Speichelfluss als die Thomas-Stonell und Greenberg Skala, welche das Ausmass der Speichelproduktion in drei Kategorien aufteilt (1 = trockener Mund; 2 = normal oder leicht gesteigerter Speichelfluss; 3 = starke Steigerung des Speichelflusses) und subjektiv von den Teilnehmern ausgefüllt wird [Mato Journal compilation 2010]. Eine andere anerkannte Methode ist die Teilnehmer zu bitten, über fünf Minuten jeglichen Speichel im Mund in einen Behälter aufzufangen [Navazesh et al. J Am Dent Assoc 2008]. Diese Methode erscheint aufwendiger als die von uns gewählte Methode zur Messung der Speichelproduktion und wurde nicht angewandt.

2.2.4. Kognitive Testung

Die Riechfunktion und wahrscheinlich auch die Schmeckfunktion werden durch verschiedene kognitive Funktionen beeinflusst [Westervelt et al. Arch Clin Neuropsychol 2005; Hedner et al. J Clin Exp Neuropsychol. 2010; Cecchini et al. J Neurol 2015]. Dazu gehören zum Beispiel das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit, die Wortflüssigkeit, die Spracherkennung und die Fähigkeit von einer Aufgabe zur anderen zu wechseln (dies wird auch als exekutive Funktion bezeichnet) sowie die allgemeine geistige Leistungsfähigkeit [Westervelt et al. Arch Clin Neuropsychol 2005; Hedner et al. J Clin Exp Neuropsychol. 2010]. Bei der Untersuchung von Patienten mit dem Blepharospasmus ist dies von Bedeutung, weil diese Patienten in den eben genannten Bereichen Defizite aufweisen können [Yang PLOS ONE 2016; Setthawatcharawanich et al. Qual Life Res 2011]. Um diese zu erfassen, wurden verschiedene Tests durchgeführt, welche im Folgenden geschildert werden.

2.2.4.1. Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Der MoCA (siehe Anhang) ist ein von Nasreddine et al. entwickelter Test um leichte Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen zu detektieren [Nasreddine et al. J Am Geriatr Soc. 2005]. Der Test überprüft unterschiedliche kognitive Funktion eines Probanden und unterteilt diese in folgende Domänen: die exekutive Funktion, die visuospatiale Fähigkeit, das Kurzzeitgedächtnis, die Aufmerksamkeit, die Sprachfunktion, die Abstraktion und die Orientierung [Freitas et al. J Int

Neuropsychol Soc 2012]. Die Probanden können maximal 30 Punkte erreichen und müssen verschiedene Aufgaben und Fragen beantworten (siehe Anhang).

Durch einen kurzen Trail Making Test (TMT, siehe unten) wurden sowohl die visuospatiale als auch die exekutive Funktion (auch „Exekutivfunktion“ genannt) getestet. Zudem wurde diese Fähigkeiten durch das Nachzeichnen eines Würfels, das Zeichnen einer Uhr mit einer bestimmten Uhrzeit und das Benennen dreier Tiere bewertet. Zum Überprüfen des Kurzzeitgedächtnisses wurden fünf Wörter („Gesicht“, „Samt“, „Kirche“, „Tulpe“ und „rot“) vom Untersucher vorgelesen. Der Proband musste diese wiederholen und nach fünf Minuten ohne Hinweise des Untersuchers aufsagen. Die Aufmerksamkeit wurde durch drei Aufgaben getestet. Als erstes las der Untersucher eine Zahlenreihenfolge vor. Der Patient sollte diese in der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen und eine andere rückwärts aufsagen. Zudem wurde dem Probanden eine Buchstabenliste von 29 Buchstaben vorgelesen. Zeitgleich wurde er aufgefordert, bei jedem „A“ auf den Tisch zu klopfen. Als letzten Test zur Untersuchung der Aufmerksamkeit wurde vom Probanden verlangt, fortlaufend die Zahl sieben abzuziehen (angefangen bei der 100). Um die Sprachfunktion zu überprüfen, mussten zwei Sätze wiederholt werden und in einer Minute so viele Wörter aufsagt werden, die mit einem „F“ anfangen (ein Punkt wurde erst ab 11 genannten Wörtern vergeben). Die Abstraktionsfähigkeit wurde getestet, in dem die Gemeinsamkeit von zwei Wörtern benannt werden sollte (z.B. Uhr-Lineal = Messinstrumente). Als letzter Teil des MoCA Tests wurde die Orientierung des Probanden erfasst. Es wurden das Datum (Tag/Monat/Jahr), der Wochentag und der Aufenthaltsort (Land, Ortsname) der Untersuchung erfragt [Nasreddine et al. J Am Geriatr Soc. 2005]. Wenn die Dauer der Ausbildung des Probanden 12 Jahre oder weniger betrug, wurde ein Zusatzpunkt vergeben. Ein normales Ergebnis lag vor, wenn 26 oder mehr der zu erreichenden 30 Punkte erzielt wurde [Hobson, Occup Med 2015].

2.2.4.2. Trail Making Test (TMT)

Der Trail Making Test (siehe Anhang) wurde zur näheren Erfassung der Exekutivfunktionen eingesetzt [Brown et al. J Consult Psychol 1958]. Die Probanden sollten eine Reihe von Zahlen oder eine Kombination aus Zahlen und Buchstaben sinnvoll verbinden. Die Probanden wurden zunächst gebeten einen einfachen Vortest zu machen mit jeweils 6 Zahlen. Im ersten Teil (Teil A) der beiden Hauptteile wurde die Zeit gemessen, die die Probanden benötigten, um die Zahlen „1“ bis „25“ in der richtigen Reihenfolge durch Striche zu verbinden. Bei dem zweiten Teil des Tests (Teil B) mussten die Teilnehmer in abwechselnder Reihenfolge Zahlen und Buchstaben miteinander verbinden. So musste zum Beispiel eine Folge wie „1-A-2-B usw.“ erstellt werden. Vor dem

eigentlichen Teil B erfolgte wieder ein einfacher Vortest. Bei der Durchführung des Teil B wurde wieder die Zeit gemessen, die der Proband zur Durchführung dieses Testteils benötigte. Zur Auswertung wurde die Differenz der Zeit beider Teile ermittelt.

2.2.4.3.F-A-S Test

Mit Hilfe des F-A-S Tests konnte die Wortflüssigkeit der Teilnehmer getestet werden [Machado et al. Dement Neuropsychol. 2009]. Dabei sollten die Teilnehmer innerhalb einer Minute möglichst viele Wörter aufzählen, die mit den Anfangsbuchstaben „F“, „A“ und „S“ anfangen. Es wurden keine Eigennamen oder Städtenamen zugelassen. Zur Auswertung wurde die Summe aller drei Teile ermittelt.

2.2.4.4.Digit Span Test

Durch den Digit Span Test (siehe Anhang) wurde das Kurzzeitgedächtnis und die Aufmerksamkeit der Probanden getestet [Leung et al. Int Psychogeriatr. 2011]. Dieser bestand aus zwei Teilen: den Digit Span Forwards (DSF) und den Digit Span Backwards (DSB). In beiden Teilen wurden den Teilnehmer mehrere Zahlenreihen vorgelesen. Jede zweite Zahlreihe wurde stückweise verlängert. Beim DSF wurden die Zahlen (16 Zahlreihen) vorgelesen und die Teilnehmer wurden gebeten die Zahlenfolge in gleicher Reihenfolge zu wiederholen. Es wurde die Richtigkeit der Wiederholung auf einem Dokumentationsbogen (siehe Anhang) dokumentiert. Im DSB wurden den Probanden die Zahlen (14 Zahlreihen) in der richtigen Reihenfolge vorgelesen. Diese mussten sie in der umgekehrten Reihenfolge wiedergeben.

Sobald ein Proband zwei Zahlreihen nicht korrekt wiedergeben konnte, wurde der jeweilige Untertest abgebrochen. Ausgewertet wurde die Summe der richtig nachgesprochenen Zahlreihen beider Tests.

2.2.4.5. Blepharospasm Severety Scale

Die Blepharospasm Severety Scale wurde im Jahr 2015 von Defazio et al entwickelt, um die Schwere des Blepharospasmus mit Hilfe der Symptome einzuordnen [Defazio et al. Mov Disord. 2015]. Diese Skale eignet sich sowohl für die Routineversorgung als auch für Forschungszwecke und weist sehr gute Gütekriterien von Testverfahren wie Reliabilität und Sensibilität auf [Defazio et al. Mov Disord. 2015; Martino et al. Mov Disord 2005; Wabbels J Neural Transm 2011]. Bei diesem Test wurde sowohl die Intensität der Spasmen als auch die Frequenz der Spasmen

betrachtet. Bei der Intensität spielten die Dauer der Lidschließung, die Art (vollständige oder unvollständige), die Fähigkeit der Lidöffnung und das Vorhandensein von Spasmen während des Schreibens eine Rolle. Zur Frequenzbetrachtung wurden die Augenspasmen in einer Minute gezählt. Es wurden für alle Symptome Punkte vergeben (siehe Blepharospasm Severity Scale im Anhang) und zusammengezählt [Defazio et al. *Mov Disord.* 2015; Valls-Sole et al. *Front Neurol.* 2016].

2.2.5. Erfassung von psychiatrischen Komorbiditäten

Im Zusammenhang mit dem Blepharospasmus können psychische Störungen auftreten wie Depressionen, Angststörungen und Zwangsstörungen [Wenzel et al. *J Psychosom Res.* 2000; Valls-Sole et al. *Front Neurol.* 2016]. Diese können das Riechen beeinflussen [Kamath et al. *Bipolar Disorders* 2018; Croy et al. *J Neurol.* 2017]. Um das Vorhandensein und die Schwere von solchen komorbiden, psychiatrischen Symptomen zu erfassen, wurde der Brief Symptom Inventory (BSI) durchgeführt [Derogatis et al. *Psychol Med.* 1983].

2.2.5.1. Brief Symptom Inventory (BSI)

Die verkürzte Form der Symptom-Checklist-90 (SCL-90) ist der BSI [Derogatis et al. *Psychol Med.* 1983]. Dieser Fragebogen besteht aus 53 Fragen, die die Probanden selbstständig beantworteten. Die Fragen beziehen sich dabei auf die letzten sieben Tage vor der Untersuchung. Es werden drei Anzeichen von Betrübnis („indices of distress“) erfasst: den „Global Severity Index“, den „Positive Symptom Distress Index“ und der „Positive Symptom Total“ [Derogatis et al. *Psychol Med.* 1983]. Zusätzlich werden neun Bereiche der psychischen Gesundheit erfasst. Dazu gehören die Somatisierung (mit sieben Fragen), Zwangshandlungen (mit sechs Fragen), Depression (mit sechs Fragen), Angststörungen und Phobien (mit sechs und fünf Fragen), die Feindseligkeit gegenüber Anderen (mit fünf Fragen), der Psychotizismus (mit fünf Fragen), paranoide Gedanken (mit fünf Fragen) sowie die soziale Sicherheit (mit vier Fragen) [Derogatis et al. *Psychol Med.* 1983; Franke et al. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2011]. Psychotizismus „beschreibt [...] unsozialisiertes, ungewöhnliches, wenig kontrolliertes und seltsames Verhalten“ [Derogatis et al. *Psychol Med.* 1983]. „Die Skala [des Psychotizismus] umfaßt eine kontinuierliche Dimension des menschlichen Erlebens, die von verzerrtem, isoliertem, schizoidem Lebensstil bis hin zu Primärsymptomen der Schizophrenie wie Halluzination und Gedankenzerfall reicht“ [Franke, 1999 *Manual BSI*]. Die Fragen des BSI sollten mit einer Punkteskala von null bis vier beantwortet werden, wobei null

„trifft überhaupt nicht zu“ und vier „trifft sehr stark zu“ bedeuteten. Ausgewertet wurde der Test in dem man die Punktwerte der einzelnen Bereiche addierte. Der Bogen zu dem BSI ist dem Anhang beigelegt.

2.3. Statistik

Da es sich um eine erste, experimentelle Studie zum Riechen und Schmecken bei Patienten mit Blepharospasmus handelte und keine vergleichbaren Daten zum Riechen und Schmecken beim Blepharospasmus vorlagen, war eine Fallzahlberechnung nicht möglich. Anhand vergangener Studien [Kronenbuerger et al. Exp. Neurology 2010; Zobel et al. J Neurol 2010; Kronenbuerger et al. PLOS one 2018; Herr et al J Neurol Transm 2020] zum Riechen und Schmecken bei neurologischen Erkrankungen war es wahrscheinlich, dass eine Stichprobengröße von 20 bis 30 (entsprechend 10 bis 15 Patienten und 10 bis 15 Kontrollpersonen) ausreichend sein sollte, um einen statistisch signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich zu finden. Weil der Blepharospasmus eine seltene Erkrankung ist und in dieser Untersuchung eine Vielzahl von Ausschlusskriterien zu Anwendung kam, war zudem naturgemäß keine größere Fallzahl als monozentrische Studie und in absehbarer Zeit erreichbar.

Aufgrund der geringen Fallzahl war keine Prüfung auf Normalverteilung der Ergebnisse sinnvoll [Harms, Medizinische Statistik, Harms, Volker Verlag, 2012]. Dies ist unter anderem auch darauf begründet das Tests auf eine Normalverteilung wie der Test von Kolmogorov-Smirnov bei Fallzahlen von geringer Gruppengröße ungenau sind [Le Boedec, Vet Clin Pathol. 2016]. Deshalb wurden zum einen nicht-parametrische Tests verwendet [Harms, Medizinische Statistik, Harms, Volker Verlag, 2012]. Diese Tests wurden auch gewählt, da die Ergebnisse dieser statistischen Tests weniger von „Ausreißern“ beziehungsweise einzelnen Extremergebnissen beeinflusst werden [Harms, Medizinische Statistik, Harms, Volker Verlag, 2012]. Zum Vergleich der Ergebnisse beim Riechen und Schmecken zwischen Patienten und Kontrollpersonen wurde deshalb der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet [du Prel et al. Deutsches Ärzteblatt 2010]. Auch der Einfluss der Behandlung mit BTX auf das Riechen und Schmecken wurde mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test berechnet. Dabei wurden die Differenzen der ersten und zweiten Untersuchung der Gesunden und die der Untersuchung ohne BTX und vier Wochen nach BTX-Injektion miteinander verglichen. Um jedoch die Ergebnisse dieser Untersuchungen mit denen von anderen Untersuchungen zum Riechen und Schmecken, bei denen parametrische Tests zur Anwendung kamen, zu vergleichen, wurde der t-Test angewandt. Dementsprechend werden die Ergebnisse der deskriptiven Statistik

sowohl als Mittelwert und Standardabweichung als auch als Median und Interquartilabstand dargestellt. Der Interquartilabstand ist der Bereich, in dem die mittleren 50% der Stichprobenelemente liegen [Harms, Medizinische Statistik, Harms, Volker Verlag, 2012].

Um den Einfluss der verschiedenen Kofaktoren auf das Riechen und Schmecken bei den Patienten mit Blepharospasmus zu erfassen, wurde eine lineare Regressionsanalyse angefertigt. Als Kofaktoren wurden das Alter, das Geschlecht, die Krankheitsdauer, die BSP-Schwere, der Wert des Psychotizismus im BSI, der TMT-Test, der MoCa, der FAS-Test und der Digit Span Test berücksichtigt. Zum Vergleich der Häufigkeiten zwischen den Gruppen (zum Beispiel Anzahl der Teilnehmer mit Hyposmie in der Gruppe der Patienten mit BSP im Vergleich zu den untersuchten Kontrollpersonen) wurde entweder der Chi-Quadrat-Test (wenn in jeder Untergruppe mehr als 5 Teilnehmer sich befanden) oder der exakte Fisher-Test angewandt [Harms, Medizinische Statistik, Harms, Volker Verlag, 2012].

Das Signifikanzniveau lag bei 0.05. Dieses entspricht einem Alpha-Fehler von 5% [Harms, Medizinische Statistik, Harms, Volker Verlag, 2012].

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung der Teilnehmer

Die Teilnehmer der Studie wurden in einer Gruppe aus Patienten mit BSP und einer Kontrollgruppe unterteilt. Im Folgenden werden die Patienten mit BSP nur Patienten genannt. Bei der Studie wurden insgesamt 21 Patienten untersucht. Nach sorgfältiger Durchsicht der klinischen Daten der Patienten schieden zwei Patienten aufgrund von einer peripheren Fazialisparese, die zu einem sekundären Blepharospasmus führte, und aufgrund von Polypen in der Nase aus. Diese beiden Patienten wurden nicht in die Gesamtbewertung aufgenommen. Insgesamt konnten Daten von 19 Patienten ausgewertet werden. Unter den Patienten befanden sich 14 Frauen und 5 Männer (= 74% der Patienten waren weiblich) mit einem Durchschnittsalter von 66,6 Jahren ($\pm 8,7$ Jahre). Die Krankheitsdauer betrug ca. 9 Jahre. Zwei Patienten gaben an, Raucher zu sein (Zigaretten pro Tag: 10 bis 15 und 15). Im Vergleich dazu wurden 17 gesunde Kontrollpersonen untersucht, wovon zwei Personen aufgrund einer Medikamenteneinnahme und einer Nebenhöhlenentzündung ausgeschlossen wurden. Die restlichen 15 Kontrollen hatten ein Durchschnittsalter von 65,9 Jahren ($\pm 8,4$ Jahre). Dabei waren 9 der 15 Kontrollpersonen weiblich (= 60% der Kontrollpersonen waren weiblich). Entsprechend der beiden zwei Raucher in der Patientengruppe waren auch unter den Kontrollpersonen zwei Raucher (Zigaretten pro Tag 1 bis 2 und 20). Auch die Schulbildung der beiden Gruppen war vergleichbar (Patienten $9,6 \pm 1,6$ versus Kontrollpersonen $10,5 \pm 1,8$). Entsprechend der Ergebnisse der Edinburgh Handedness Inventory waren alle Teilnehmer Rechtshänder [Oldfield, Neuropsychologia 1971]. Die demographischen Daten der Teilnehmer sind in Tabelle 3 zu sehen.

Tabelle 3: Demografische Daten der ausgewerteten Teilnehmer

	BSP Patienten	Kontrollpersonen	p-Wert
Anzahl der Personen pro Gruppe	19	15	
Geschlecht	w 14 / m 5	w 9 / m 6	0.5#
Alter in Jahren (MW±STD)	66.6±8.7	65.9±8.4	0.8
<i>Alter in Jahren (Median/IQA)</i>	<i>66/10</i>	<i>66/11</i>	<i>0.8</i>
Schulbildung in Jahren (MW±STD)	9.7±1.6	10.5±1.8	0.2
<i>Schulbildung in Jahren (Median/IQA)</i>	<i>10/2</i>	<i>10/3</i>	<i>0.2</i>
Anzahl Rechtshänder pro Gruppe	19	15	1#
Anzahl Raucher pro Gruppe	2	2	1#
Anzahl Personen mit positiver Familienanamnese bezüglich BSP	0	0	1#
Anzahl Personen mit positiver Familienanamnese bezüglich Bewegungsstörungen	0	0	1#
Dauer BSP in Jahren (MW±STD)	8.6±7.0		
<i>Dauer BSP in Jahren (Median/IQA)</i>	<i>5.0/15</i>		
Schwere BSP ohne BTX (MW±STD)	7.9±2.8		
<i>Schwere BSP ohne BTX (Median/IQA)</i>	<i>7.0/3</i>		

Die Tabelle zeigt die demografischen Daten der Patienten mit Blepharospasmus und Kontrollpersonen, welche ausgewertet wurden. Die Ergebnisse sind als Mittelwert±Standardabweichung (in Standardschrift) und Median/Interquartilabstand (Schrift kursiv) dargestellt. Beim Vergleich der Häufigkeiten kam entsprechen der Mindestanzahl pro Kategorie der Fischer-Test zur Anwendung (diese p-Werte sind mit # gekennzeichnet). Beim Vergleich von numerischen Werten wurden der t-Test und der Mann-Whitney-U-Test (Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test in kursiv) eingesetzt. w = weiblich; m = männlich, MW = Mittelwert; STD = Standardabweichung; IQA = Interquartilabstand; BSP = Blepharospasmus; Dauer des BSP in Jahren = Jahre seit dem ersten Auftreten der BSP Symptome bis zum Zeitpunkt der Untersuchung; Schwere BSP = Schwere des BSP nach der Blepharospasm Severity Scale [Defazio et al, Mov Disord. 2015]; BTX = Behandlung mit Botulinumtoxin.

3.2. Ergebnisse der Riechuntersuchungen ohne Botulinumtoxin-Wirkung

Bei der Riechtestung wurden sowohl die Riechschwelle, die Geruchsidentifikation und Geruchsdiskrimination der Patienten mit denen der Kontrollpersonen verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 und als Diagramm in Abbildung 5.1, 5.2, 6.1 und 6.2 zu sehen. Die drei Kernaussagen zu den Ergebnissen der Riechtestung sind:

- (1) Die Patienten schnitten tendenziell bei allen drei Untersuchungen schlechter als die Kontrollpersonen ab. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der Patienten und der Kontrollpersonen zeigte sich allerdings nur bei der Geruchsschwelle.
- (2) Auch konnte durch den SDI-Score die Geruchstestung im Gesamten ausgewertet werden. Dabei wurden die Ergebnisse der drei Riechtests (Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest) addiert und die Patienten und Kontrollpersonen miteinander verglichen. Es zeigte sich dabei, dass der p-Wert ($p = 0.06$) für den Vergleich der SDI-Scores der beiden Gruppen an die Grenze zum festgelegten Niveau der statistischen Signifikanz kam (der für diese Studie festgelegte p-Wert für statistische Signifikanz war <0.05). Beim Vergleich der Anzahl der Teilnehmer mit einer Hyposmie zeigte sich, dass 12 Patienten und vier Kontrollpersonen eine Hyposmie hatten. Der Unterschied war mit $p = 0.045$ statistisch signifikant. Keiner der Teilnehmer hatte eine funktionelle Anosmie oder eine absolute Anosmie.
- (3) Bei der Befragung der Patienten über ihr Riechvermögen mittels einer numerischen Analog-Skala zeigte sich, dass die Patienten ihr Riechvermögen genauso gut einordneten wie die Kontrollpersonen. Folglich zeigte sich auch bei der statistischen Testung kein Unterschied.

Tabelle 4: Ergebnisse der Riechtestung bei den Blepharospasmus Patienten ohne Botulinumtoxin-Wirkung und den Kontrollpersonen

	BSP Patienten	Kontrollpersonen	p-Wert
SDI Score (MW-STD)	31.0±3.9	33.5±5.7	0.1
<i>SDI Score (Median/IQA)</i>	<i>30.7/6.7</i>	<i>34.5/7.0</i>	<i>0.06</i>
Schwelle (MW-STD)	5.8±2.1	7.9±1.5	0.002
<i>Schwelle (Median/IQA)</i>	<i>5.8/2.7</i>	<i>8.0/2.5</i>	0.003
Diskrimination (MW-STD)	12.6±1.5	12.7±2.4	0.9
<i>Diskrimination (Median/IQA)</i>	<i>12.0/2.0</i>	<i>14.0/4.0</i>	<i>0.5</i>
Identifikation (MW-STD)	12.6±1.9	13.1±2.6	0.6
<i>Identifikation (Median/IQA)</i>	<i>13.0/3.0</i>	<i>14.0/2.0</i>	<i>0.3</i>
subjektives Riechvermögen nach NAS (MW-STD)	7.2±1.8	7.7±1.5	0.4
<i>subjektives Riechvermögen nach NAS (Median/IQA)</i>	<i>7.0/3.0</i>	<i>8.0/2.0</i>	<i>0.5</i>
Teilnehmer mit Hyposmie	8	1	0.047#
Teilnehmer mit funkt. Anosmie	0	0	1#

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der Riechtestung bei den Blepharospasmus-Patienten ohne Botulinumtoxin-Wirkung und den Kontrollpersonen. Die Ergebnisse sind als Mittelwert±Standardabweichung (in Standardschrift) und Median/Interquartilabstand (in kursiv) dargestellt. Beim Vergleich der Häufigkeiten kam entsprechen der Mindestanzahl pro Kategorie der Fischer-Test zur Anwendung (diese p-Werte sind mit # gekennzeichnet). Beim Vergleich von numerischen Werten wurden der t-Test und der Mann-Whitney-U-Test (Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test in kursiv) eingesetzt. BSP = Blepharospasmus; SDI-Score = Summe der Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstests; MW = Mittelwert; STD = Standardabweichung; IQA = Interquartilabstand; NAS = Numerische Analog-Skala von 0 (sehr schlecht) bis 10 (sehr gut); Hyposmie = Punktwert des SDI < 31 und funktionelle Anosmie = Punktwert des SDI < 16 entsprechend Hummel et al. [Rhinology 2016].

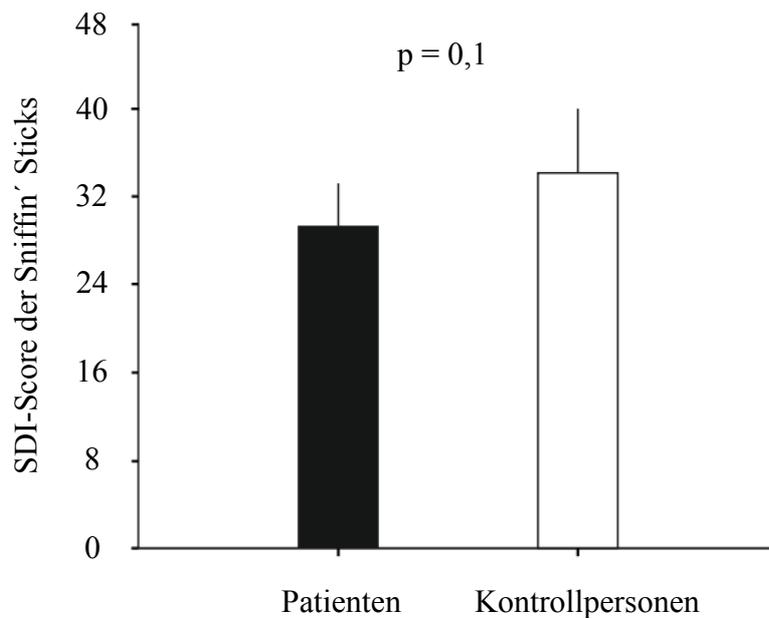


Abb. 5.1: Gesamtergebnisse der Riechtestung, Säulendiagramm

Das Säulendiagramm zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichungen des SDI-Scores (Summe aus dem Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest mittels Sniffin' Sticks). Die Ergebnisse der Blepharospasmus-Patienten sind in Schwarz und die der Kontrollpersonen in Weiß dargestellt. Der p-Wert wurde nach dem t-Test berechnet.

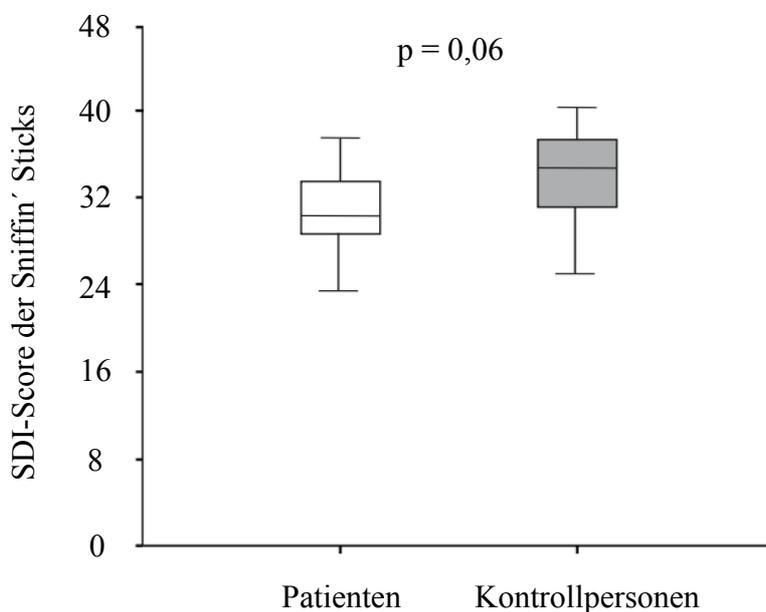


Abb. 5.2: Gesamtergebnisse der Riechtestung, Box-Plot

Der Box-Plot zeigt die Ergebnisse des SDI-Scores (Summe aus dem Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest mittels Sniffin' Sticks). Die Ergebnisse der Blepharospasmus-Patienten sind in Weiß und die der Kontrollpersonen in Grau dargestellt. Der p-Wert wurde nach dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test berechnet.

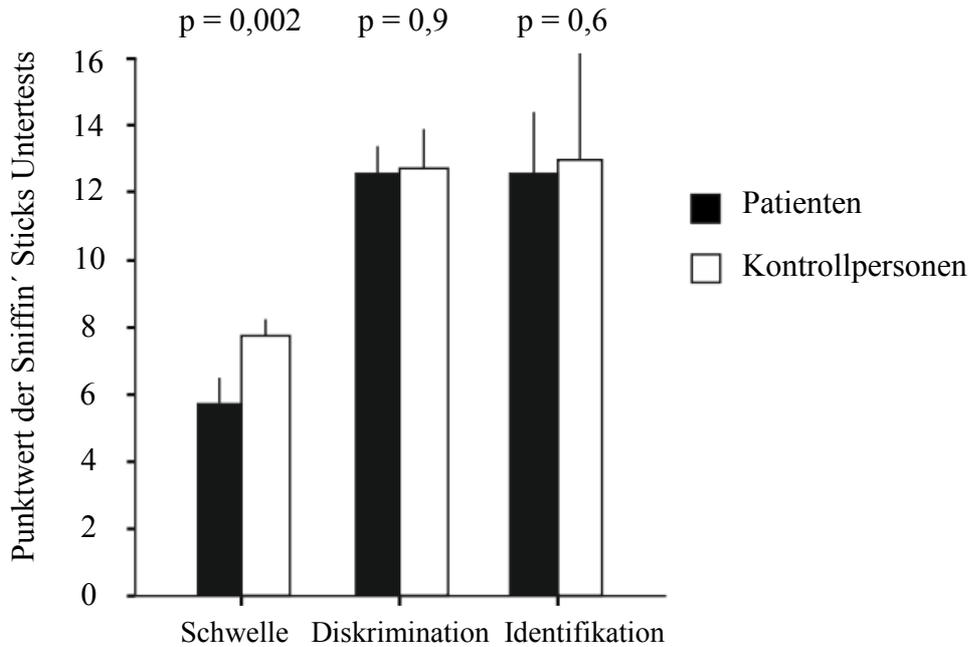


Abb. 6.1: Ergebnisse der einzelnen Riechtests ohne Botulinumtoxin-Wirkung, Säulendiagramm

Im Säulendiagramm sind die Ergebnisse der Riechschwelle, Diskrimination und Identifikation mittels Mittelwert und Standardabweichung für die Blepharospasmus-Patienten (in Schwarz) und für die Kontrollpersonen (in Weiß) zu sehen. Die p-Werte wurden nach dem t-Test berechnet.

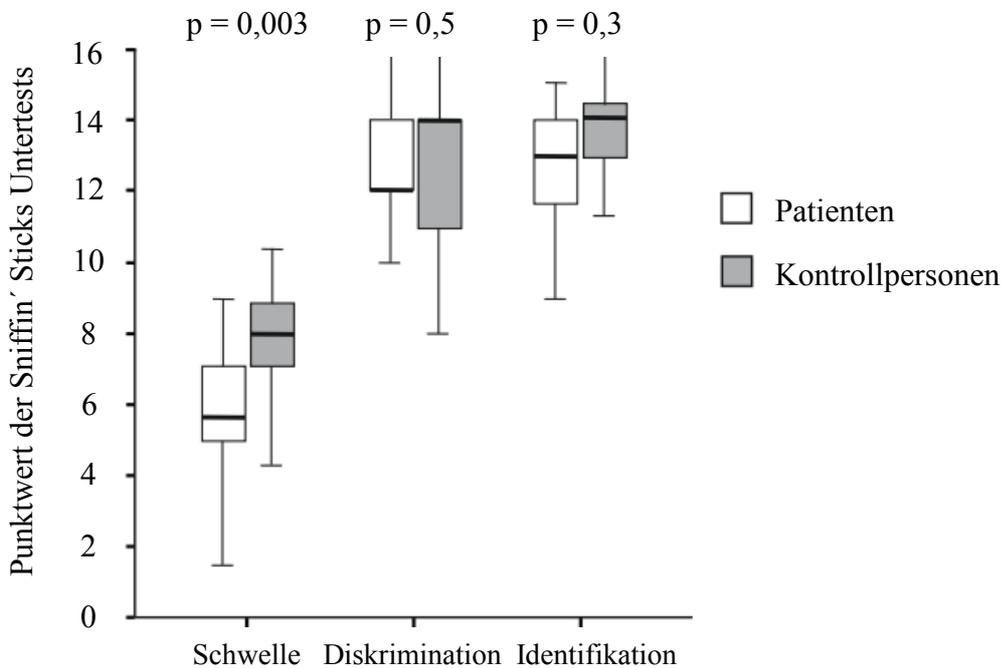


Abb. 6.2: Ergebnisse der einzelnen Riechtests ohne Botulinumtoxin-Wirkung, Box-Plot

Der Box-Plot zeigt die Ergebnisse der Riechschwelle, Diskrimination und Identifikation für die Blepharospasmus-Patienten (in Weiß) und für die Kontrollpersonen (in Grau). Die p-Werte wurden nach dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test berechnet.

3.3. Ergebnisse der Schmeckuntersuchungen ohne Botulinumtoxin-Wirkung

Bei der Untersuchung des Schmeckvermögens mittels der Schmeckstreifen zeigte sich, dass die Patienten geringgradig schlechter schmecken konnten als die Kontrollpersonen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 und als Diagramm in Abbildung 7.1 und 7.2 zu sehen. Die statistische Auswertung ergab, dass der Unterschied statistisch nicht signifikant unterschiedlich war. Auch die Anzahl der Personen mit einer Hypogeusie war in beiden Gruppen ungefähr gleich. Kein Teilnehmer hatte eine Ageusie. Beim Vergleich des subjektiven Schmeckempfindens durch die numerische Analog-Skala fanden sich ebenfalls keine Unterschiede.

Tabelle 5: Ergebnisse des Schmecktests bei den Patienten mit Blepharospasmus ohne Botulinumtoxin-Wirkung und den Kontrollpersonen.

	BSP Patienten	Kontrollpersonen	p-Wert
Schmeckergebnis (MW±STD)	10.3±3.0	10.4±2.6	0.9
<i>Schmeckergebnis (Median/IQA)</i>	<i>10.0/5.0</i>	<i>10.0/5.0</i>	<i>0.9</i>
subjektives Schmeckvermögen nach NAS (MW±STD)	7.5±1.6	7.7±1.5	0.6
<i>subjektives Schmeckvermögen nach NAS (Median/IQA)</i>	<i>8.0/3.0</i>	<i>8.0/1.0</i>	<i>0.7</i>
Anzahl mit Hypogeusie	6	4	1.0#

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der Schmecktestung bei den Blepharospasmus-Patienten ohne Botulinumtoxin-Wirkung und den Kontrollpersonen. Die Ergebnisse sind als Mittelwert±Standardabweichung (in Standardschrift) und Median/Interquartilabstand (in kursiv) dargestellt. Beim Vergleich der Häufigkeiten kam entsprechen der Mindestanzahl pro Kategorie der Fischer-Test zur Anwendung (die p-Werte sind mit # gekennzeichnet). Beim Vergleich von numerischen Werten wurden der t-Test und der Mann-Whitney-U-Test (Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test in kursiv) eingesetzt. BSP = Blepharospasmus; MW = Mittelwert; STD = Standardabweichung; IQA = Interquartilabstand; NAS = Numerische Analog-Skala von 0 (sehr schlecht) bis 10 (sehr gut); Hypogeusie = Schmeckergebnis < 9 [Mueller et al. Rhinology 2003].

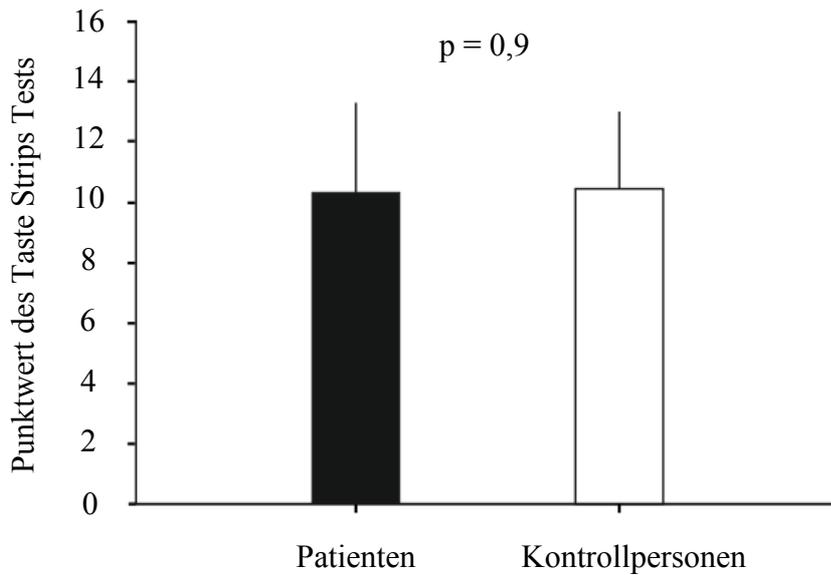


Abb. 7.1: Ergebnisse der Schmecktestung ohne Botulinumtoxin-Wirkung, Säulendiagramm

Das Säulendiagramm zeigt die Mittelwerte und die Standardabweichungen der Ergebnisse der Schmecktests mittels Taste Strips. Die Ergebnisse der Blepharospasmus-Patienten sind in Schwarz und die der Kontrollpersonen in Weiß dargestellt. Der p -Wert wurde nach dem t -Test berechnet.

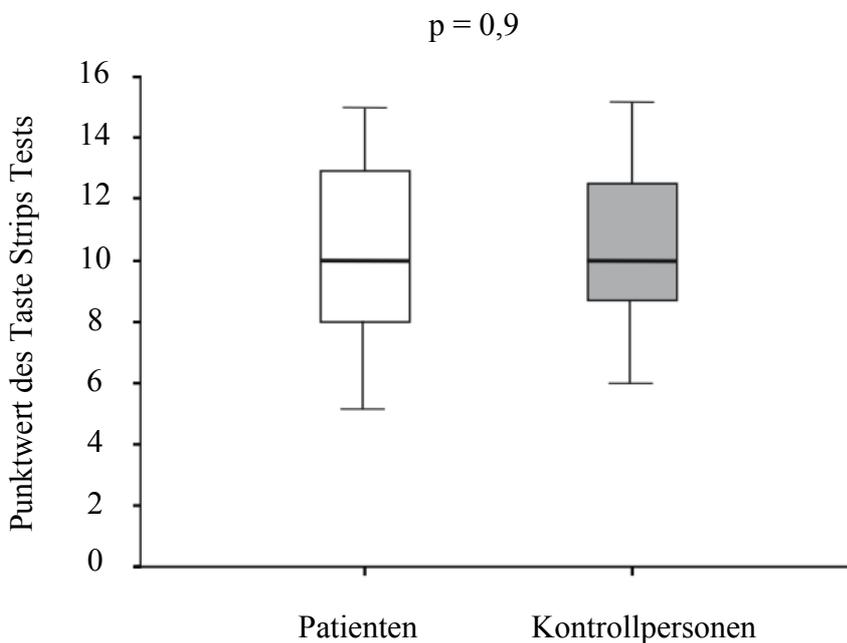


Abb. 7.2: Ergebnisse der Schmecktestung ohne Botulinumtoxin-Wirkung, Box-Plot

Der Box-Plot zeigt die Ergebnisse des Schmecktests mittels Taste Strips. Die Ergebnisse der Blepharospasmus-Patienten sind in Weiß und die der Kontrollpersonen in Grau dargestellt. Der p -Wert wurde nach dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test berechnet.

3.4. Psychiatrische Komorbiditäten und kognitive Untersuchungen ohne Botulinumtoxin-Wirkung

Aufgrund der kleinen Fallzahl sind die Ergebnisse der psychiatrischen Komorbiditäten und der kognitiven Testung nur sehr eingeschränkt auswertbar. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung wie auch der psychiatrischen Evaluation sind in Tabelle 6 zu sehen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Patienten und Kontrollpersonen.

Tabelle 6: Ergebnisse der kognitiven Tests und der psychiatrischen Komorbiditäten

	BSP Patienten	Kontrollpersonen	p-Wert
MoCA (MW±STD)	28.9±1.3	29.1±1.1	0.5
<i>MoCA (Median/IQA)</i>	<i>29.0/2.0</i>	<i>30.0/2.0</i>	<i>0.5</i>
ΔTMT in Sekunden (MW±STD)	48.5±21.6	56.8±32.2	0.5
<i>ΔTMT in Sekunden (Median/IQA)</i>	<i>41.0/26.0</i>	<i>50.0/30</i>	<i>0.4</i>
F-A-S (MW±STD)	37.4±9.8	41.5±15.6	0.7
<i>F-A-S (Median/IQA)</i>	<i>35.0/8.0</i>	<i>35.0/22.0</i>	<i>0.7</i>
DST (MW±STD)	16.2±4.2	16.4±3.2	0.7
<i>DST (Median/IQA)</i>	<i>15.0/7.0</i>	<i>16.0/4.0</i>	<i>0.7</i>
BSI, Zwanghaftigkeit (MW±STD)	4.3±4.6	2.4±2.5	0.3
<i>BSI, Zwanghaftigkeit (Median/IQA)</i>	<i>2.0/5.0</i>	<i>2.0/4.0</i>	<i>0.3</i>
BSI, Depressivität (MW±STD)	2.2±4.3	1.1±1.5	0.9
<i>BSI, Depressivität (Median/IQA)</i>	<i>0.0/3.0</i>	<i>0.0/2.0</i>	<i>0.9</i>
BSI, Ängstlichkeit (MW±STD)	2.7±2.8	1.7±1.9	0.5
<i>BSI, Ängstlichkeit (Median/IQA)</i>	<i>1.0/6.0</i>	<i>1.0/2.0</i>	<i>0.5</i>
BSI, Einschlafen (MW±STD)	1.5±1.6	0.9±0.7	0.4
<i>BSI, Einschlafen (Median/IQA)</i>	<i>1.0/3.0</i>	<i>1.0/1.0</i>	<i>0.4</i>

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der kognitiven Testung und der psychiatrischen Komorbiditäten bei den Blepharospasmus-Patienten ohne Botulinumtoxin-Wirkung und den Kontrollpersonen. Die Ergebnisse sind als Mittelwert±Standardabweichung (in Standardschrift) und Median/Interquartilabstand (in kursiv) dargestellt. Beim Vergleich von numerischen Werten kamen der t-Test und der Mann-Whitney-U-Test (Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test in kursiv) zur Anwendung. BSP = Blepharospasmus; MW = Mittelwert; STD = Standardabweichung; IQA = Interquartilabstand; MoCA = Montreal Cognitive Assessment, ΔTMT = Differenz des Trail Making Tests Teil 2 und Teil 1 (Teil 2 – Teil 1), DST = Summe des Digit Span Tests Teil 1 und Teil 2, F-A-S = Summe der genannten Wörter in einer Minute. BSI = Brief Symptom Inventory. Die Ergebnisse des BSI sind als einzelne Ergebnisse der Subscores der Items des BSI zu Zwanghaftigkeit, Depressivität und Ängstlichkeit angegeben. BSI, Einschlafen = Ergebnis der Frage 25 zu Einschlafschwierigkeiten.

Die Regressionsanalyse zu den Komorbiditäten zeigte, dass keines der untersuchten Faktoren einen Einfluss auf die Riechschwelle der Patienten mit einem Blepharospasmus hat (alle p-Werte > 0.05). Bei den anderen Parametern der Riech- und Schmecktestung erfolgte keine Regressionsanalyse, da sich zwischen den untersuchten Patienten und Kontrollpersonen keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten.

3.5. Einfluss der Therapie mit Botulinumtoxin auf die Ergebnisse der Riech- und Schmecktestung

Insgesamt konnten zehn Patienten und zehn Kontrollpersonen zweimal untersucht werden. Die demographischen Daten dieser Teilnehmer sind in Tabelle 7 ausgeführt.

Tabelle 7: Demographische Daten der Teilnehmer, die zweimal untersucht wurden

	BSP Patienten	Kontrollpersonen	p-Wert
Anzahl der Personen pro Gruppe	10	10	
Geschlecht	w 7 / m 3	w 7 / m 3	1#
Alter in Jahren (MW±STD)	67.4±7.3	66.3±6.5	0.7
<i>Alter in Jahren (Median/IQA)</i>	<i>67.5/7.5</i>	<i>66.5/10.3</i>	<i>0.7</i>
Schulbildung in Jahren (MW±STD)	9.9±1.9	10.2±1.7	0.6
<i>Schulbildung in Jahren (Median/IQA)</i>	<i>10.0/4.0</i>	<i>10.0/3.3</i>	<i>0.7</i>
Anzahl Rechtshänder pro Gruppe	10	10	1#
Anzahl Raucher pro Gruppe	2	2	1#
Dauer BSP in Jahren (MW±STD)	8.8±8.3		
<i>Dauer BSP in Jahren (Median/IQA)</i>	<i>4.5/16.3</i>		
Schwere BSP ohne BTX (MW±STD)	8.0±2.9		
<i>Schwere BSP ohne BTX (Median/IQA)</i>	<i>7.0/4.0</i>		
Schwere BSP mit BTX (MW±STD)	5.9±2.8		
<i>Schwere BSP mit BTX (Median/IQA)</i>	<i>5.0/3.0</i>		

Die Tabelle zeigt einen Überblick der demografischen Daten der Patienten mit Blepharospasmus (BSP) und Kontrollpersonen, welche zweimal untersucht wurden. Die Ergebnisse sind als Mittelwert±Standardabweichung (in Standardschrift) und Median/Interquartilabstand (Schrift kursiv) dargestellt. Beim Vergleich der Häufigkeiten kam entsprechen der Mindestanzahl pro Kategorie der Fischer-Test zur Anwendung (die p-Werte sind mit # gekennzeichnet). Beim Vergleich von numerischen Werten kamen der t-Test und der Mann-Whitney-U-Test (Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test in kursiv) zur Anwendung. w = weiblich; m = männlich, MW = Mittelwert; STD = Standardabweichung; IQA = Interquartilabstand; BSP = Blepharospasmus; Dauer des BSP in Jahren = Jahre seit dem ersten Auftreten der BSP-Symptome bis zum Zeitpunkt der Untersuchung; Schwere BSP = Schwere des BSP nach der Blepharospasm Severity Scale [Defazio et al, Mov Disord. 2015]; BTX = Botulinumtoxin.

Die Patienten wurden ohne Wirkung des BTXs, also kurz vor der nächsten Injektion mit BTX, und vier Wochen nach ihrer BTX-Behandlung untersucht. Im Vergleich dazu wurden die Kontrollpersonen ebenfalls zweimal im Abstand von 4 Wochen untersucht. Die Kontrollpersonen haben keine BTX-Behandlung erhalten. Alle Teilnehmer wurden mit demselben Untersuchungsprotokoll untersucht. Dabei fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Zustand ohne BTX-Therapie und dem Zustand bei maximaler Wirkung dieser Behandlung. Auch

bei den Ergebnissen der Kontrollpersonen gab es kein Unterschied. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 und den Abbildungen 8.1 bis 10.2 zu sehen.

Tabelle 8: Ergebnisse der Riech- und Schmecktestung der Blepharospasmus-Patienten sowie der Kontrollpersonen, die zweimal untersucht wurden

	BSP Patienten			Kontrollpersonen			p-Wert
	vor BTX	mit BTX	Δ	1 Untersuchung	2 Untersuchung	Δ	
SDI-Score (MW \pm STD)	33.0 \pm 3.2	32.9 \pm 3.9	-0.1 \pm 1.6	35.5 \pm 4.6	35.3 \pm 3.4	-0.2 \pm 1.8	0.9
<i>SDI-Score (Median/IQA)</i>	31.6/5.9	31.0/7.4	-0.1/2.4	37.0/6.5	36.0/5.4	-0.3/2.1	0.9
Riechschwelle (MW \pm STD)	6.6 \pm 1.8	7.0 \pm 1.8	0.4 \pm 0.5	8.3 \pm 1.3	8.1 \pm 1.3	-0.2 \pm 1.8	0.04
<i>Riechschwelle (Median/IQA)</i>	6.7/3.4	7.1/2.8	0.4/0.7	8.5/2.0	8.5/2.8	0.0/1.1	0.04
Diskr. (MW \pm STD)	12.9 \pm 1.5	12.4 \pm 2.1	-0.5 \pm 1.3	13.2 \pm 2.5	13.3 \pm 1.4	0.1 \pm 1.7	0.4
<i>Diskr. (Median/IQA)</i>	12.5/2.0	12.0/2.2	-0.5/1.0	14.0/3.5	13.5/2.0	-0.5/2.0	0.5
Identifikation (MW \pm STD)	13.5 \pm 1.2	13.5 \pm 1.6	-0.0 \pm 1.4	14.0 \pm 1.9	13.9 \pm 1.5	-0.1 \pm 0.9	0.9
<i>Identifikation (Median/IQA)</i>	14.0/2.2	14.0/1.7	-0.5/2.2	14.0/1.0	14.0/2.2	0.0/1.3	1
Schmecktest (MW \pm STD)	10.8 \pm 2.7	11.0 \pm 1.8	0.2 \pm 2.2	10.5 \pm 3.0	12.5 \pm 1.6	2.0 \pm 2.6	0.1
<i>Schmecktest (Median/IQA)</i>	10.5/5.0	10.5/2.7	1.0/2.5	10.0/5.2	12.5/3.0	3.0/3.5	0.09
Watte-Test (MW \pm STD)	2.0 \pm 1.0	2.1 \pm 1.8	0.1 \pm 1.7	1.5 \pm 1.2	2.0 \pm 1.1	0.5 \pm 1.9	0.4
<i>Watte-Test (Median/IQA)</i>	2.0/2.0	5.2/2.5	0.0/1.0	2.0/2.0	2.0/1.0	0.5/1.9	0.5

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der Riech- und Schmecktestung der Patienten mit Blepharospasmus (BSP) sowie der Kontrollpersonen, die zweimal untersucht wurden. Die Patienten mit Blepharospasmus wurden vor ihrer Behandlung mit Botulinumtoxin (vor BTX) und vier Wochen danach (mit BTX) untersucht. Bei den Kontrollpersonen war der Abstand zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung vier Wochen. Für die Berechnung der Ergebnisse des Watte-Tests siehe Methoden (Ergebnisse in der Tabelle in Gramm). Alle Ergebnisse in der Tabelle sind als Mittelwert \pm Standardabweichung (in Standardschrift) und Median/Interquartilabstand (in kursiv) dargestellt. Für die statistische Auswertung wurden die Differenzen zwischen der Untersuchung vor BTX und mit BTX bei den BSP-Patienten, beziehungsweise zwischen der ersten und zweiten Untersuchung bei den Kontrollpersonen gebildet und die Differenzen verglichen. Für die statistischen Vergleiche kamen der t-Test und der Mann-Whitney-U-Test (Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test in kursiv) zur Anwendung. Δ = Differenz zwischen den beiden Untersuchungen. MW = Mittelwert; STD = Standardabweichung; IQA = Interquartilabstand; Diskr. = Diskrimination.

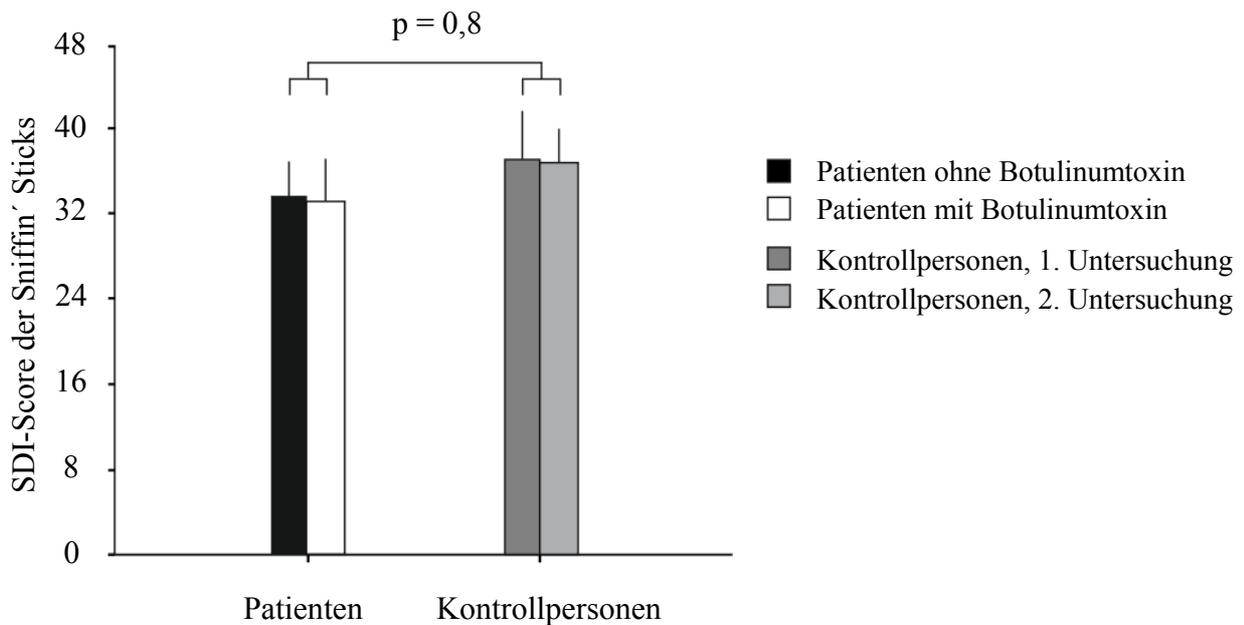


Abb. 8.1: Ergebnisse des SDI-Scores der Blepharospasmus-Patienten ohne und mit Botulinumtoxin und der Kontrollpersonen bei der erste und der zweiten Untersuchung, Säulendiagramm

Das Säulendiagramm zeigt die Mittelwerte mit den Standardabweichungen des SDI-Scores (Summe aus dem Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest mittels Sniffin' Sticks). Die Ergebnisse des SDI-Scores der Blepharospasmus-Patienten ohne und mit Botulinumtoxin sind in Schwarz und in Weiß respektive sowie die Ergebnisse des SDI-Scores der Kontrollpersonen der erste und der zweiten Untersuchung in dunklem Grau und hellen Grau respektive dargestellt. Der p-Wert wurde nach dem t-Test berechnet.

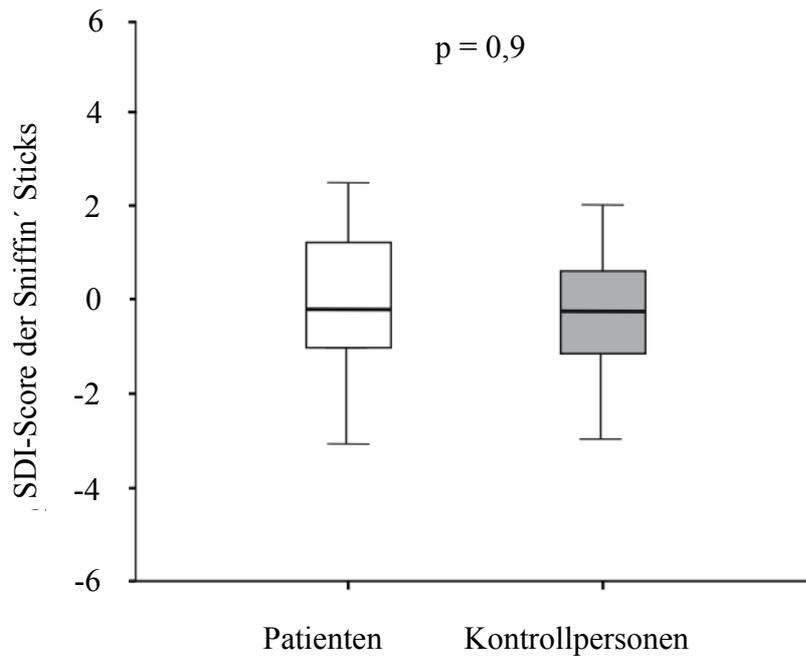


Abb. 8.2: Ergebnisse der Differenzen des SDI-Scores der Blepharospasmus-Patienten ohne und mit Botulinumtoxin und den Kontrollpersonen bei der erste und der zweiten Untersuchung, Box-Plot

Der Box-Plot zeigt die Differenzen der Ergebnisse des SDI-Scores (Summe aus dem Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest mittels Sniffin' Sticks). Dafür wurden bei den Blepharospasmus-Patienten von den Ergebnissen der Untersuchung mit Botulinumtoxin die Ergebnisse der Untersuchung ohne Botulinumtoxin abgezogen. Bei den Kontrollpersonen wurden von den Ergebnissen der zweiten Untersuchung die Ergebnisse der ersten Untersuchung abgezogen. Die Differenzen der Ergebnisse des SDI-Scores der Blepharospasmus-Patienten sind in Weiß und die Differenzen der Ergebnisse des SDI-Scores der Kontrollpersonen in Grau dargestellt. Der p-Wert wurde nach dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test berechnet.

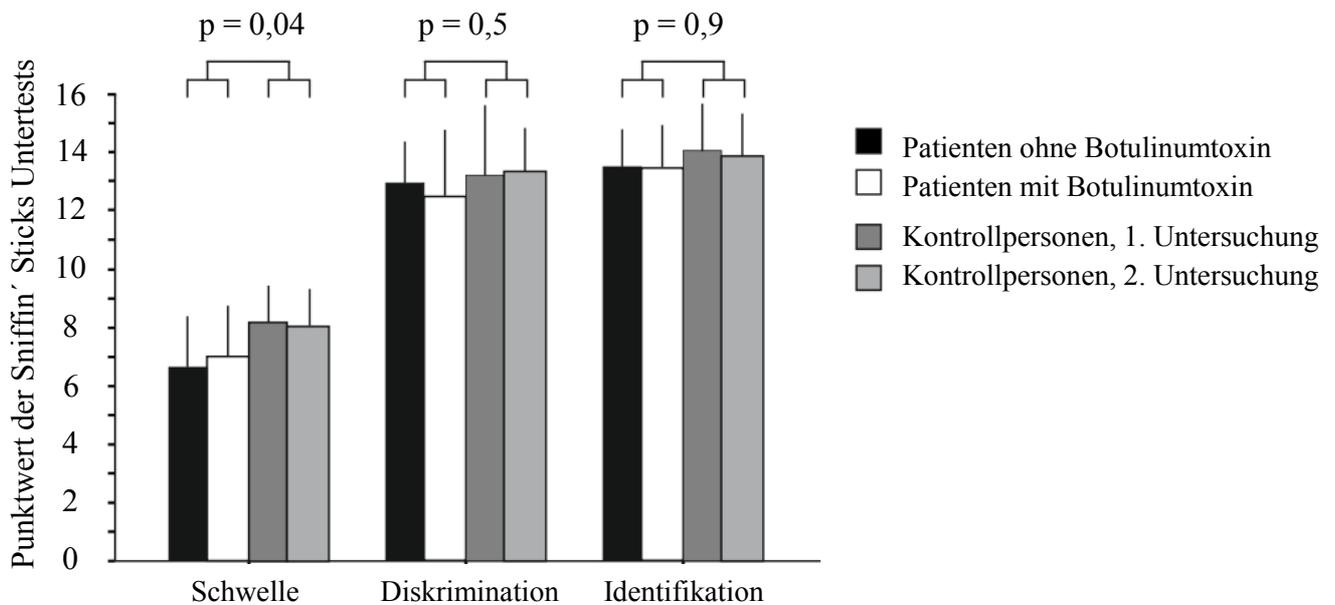


Abb. 9.1: Ergebnisse der einzelnen Riechtests der Patienten ohne und mit Botulinumtoxin und der Kontrollpersonen bei der erste und der zweiten Untersuchung, Säulendiagramm

Das Säulendiagramm zeigt die Mittelwerte mit den Standardabweichungen der Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest der Sniffin' Sticks. Die Ergebnisse der Blepharospasmus-Patienten ohne und mit Botulinumtoxin sind in Schwarz und in Weiß respektive sowie die Ergebnisse der Kontrollpersonen der erste und der zweiten Untersuchung in dunklem Grau und hellen Grau respektive dargestellt. Der p -Wert wurde nach dem t -Test berechnet.

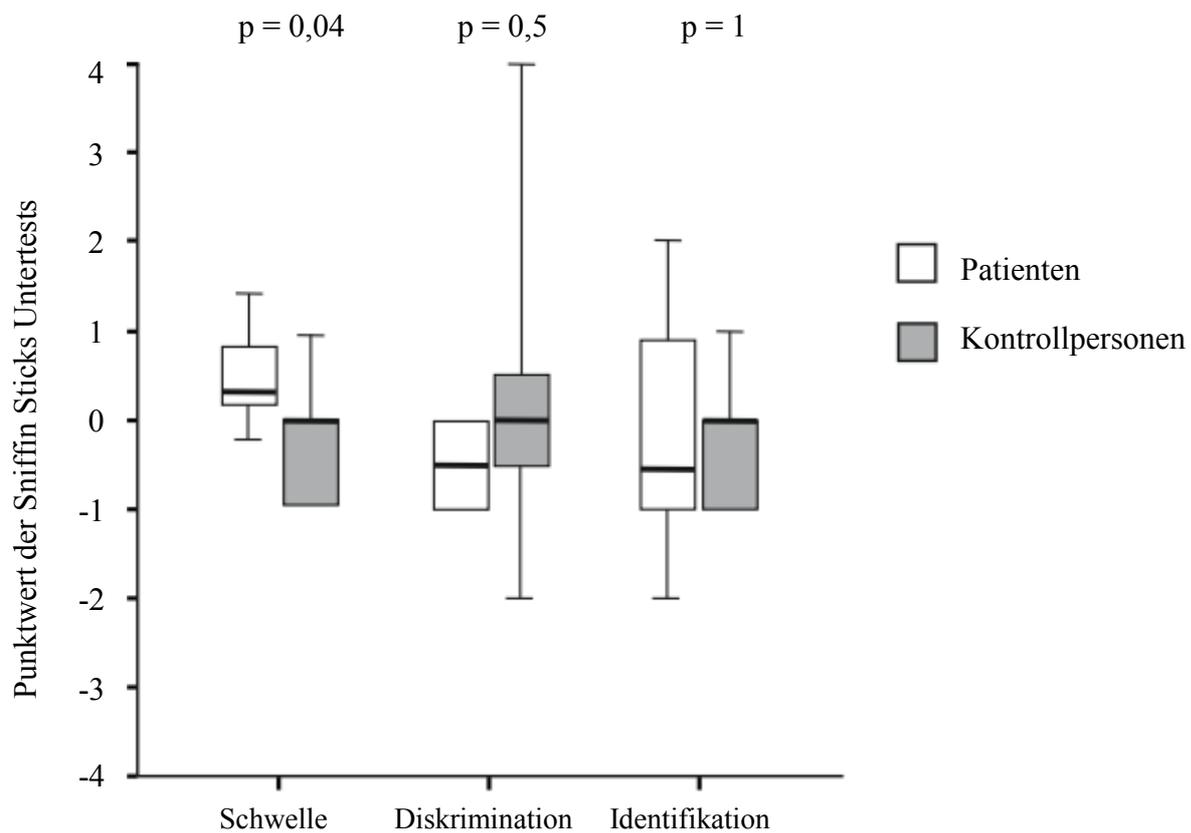


Abb. 9.2: Ergebnisse der Differenzen der einzelnen Riechtests der Patienten ohne und mit Botulinumtoxin und der Kontrollpersonen bei der erste und der zweiten Untersuchung, Box-Plot

Der Box-Plot zeigt die Differenzen der Ergebnisse der Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest der Sniffin' Sticks. Dafür wurden bei den Blepharospasmus-Patienten von den Ergebnissen der Untersuchung mit Botulinumtoxin die Ergebnisse der Untersuchung ohne Botulinumtoxin abgezogen. Bei den Kontrollpersonen wurden von den Ergebnissen der zweiten Untersuchung die Ergebnisse der ersten Untersuchung abgezogen. Die Differenzen der Ergebnisse der Patienten sind in Weiß und die Differenzen der Ergebnisse der Kontrollpersonen in Grau dargestellt. Der p-Wert wurde nach dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test berechnet.

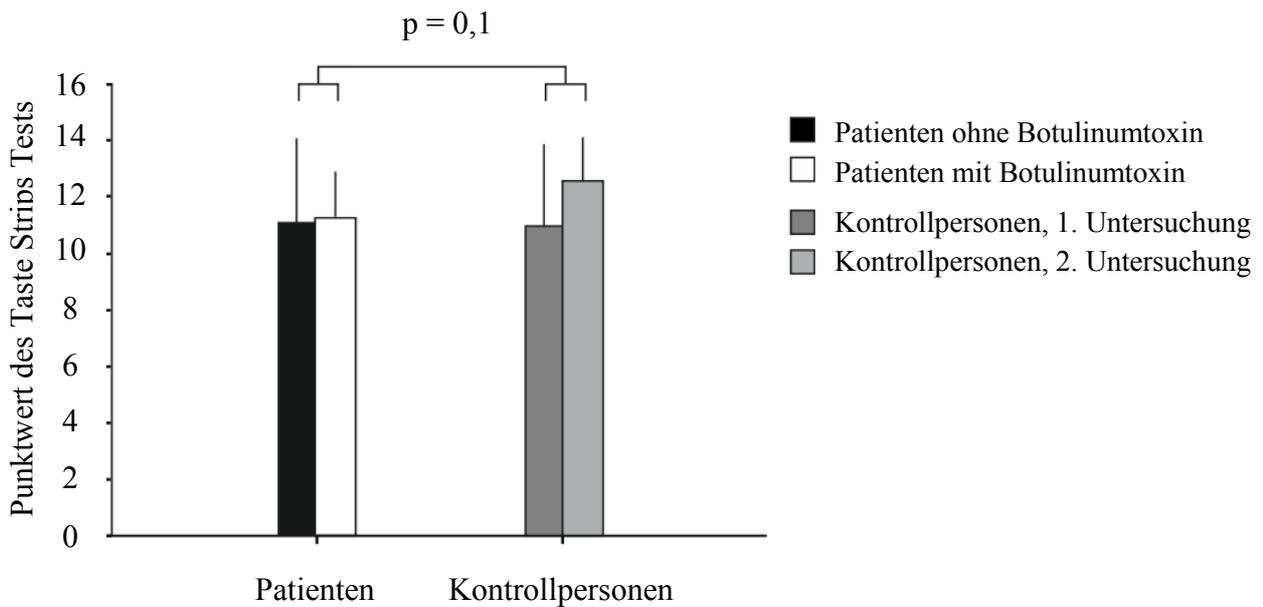


Abb. 10.1: Ergebnisse der Schmecktestung bei den Patienten ohne und mit Botulinumtoxin und den Kontrollpersonen bei der erste und der zweiten Untersuchung, Säulendiagramm.

Das Säulendiagramm zeigt die Mittelwerte mit den Standardabweichungen der Schmecktestung mittels Taste Strips. Die Ergebnisse der Patienten ohne und mit Botulinumtoxin sind in Schwarz und in Weiß respektive sowie die Ergebnisse der Kontrollpersonen der erste und der zweiten Untersuchung in dunklem Grau und hellen Grau respektive dargestellt. Der p-Wert wurde nach dem t-Test berechnet.

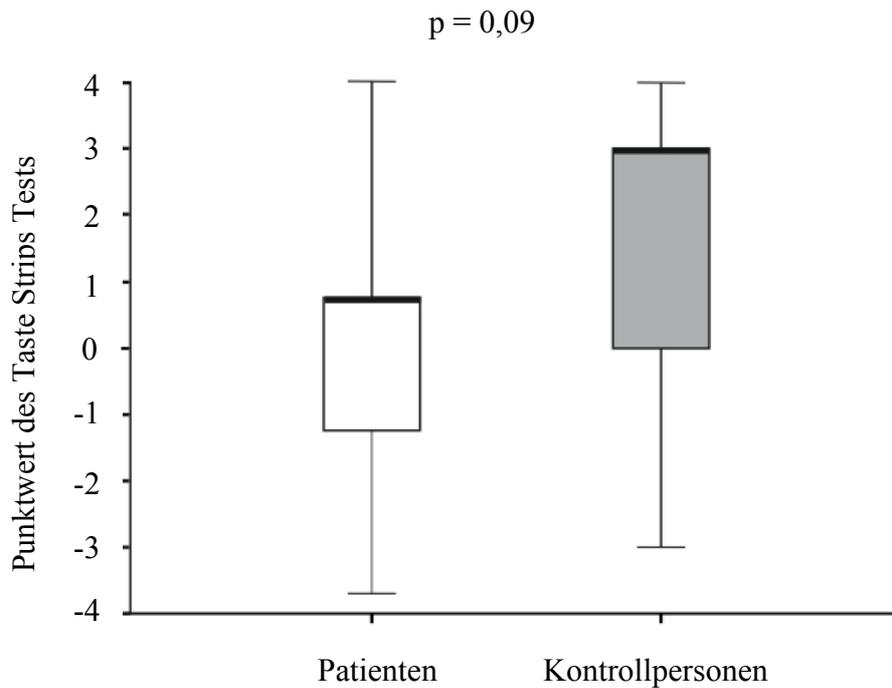


Abb. 10.2: Ergebnisse der Differenzen der Schmecktestung der Blepharospasmus-Patienten ohne und mit Botulinumtoxin und der Kontrollpersonen bei der erste und der zweiten Untersuchung, Box-Plot

Der Box-Plot zeigt die Differenzen der Ergebnisse der Schmecktestung mittels Taste Strips. Dafür wurden bei den Blepharospasmus-Patienten von den Ergebnissen der Untersuchung mit Botulinumtoxin die Ergebnisse der Untersuchung ohne Botulinumtoxin abgezogen. Bei den Kontrollpersonen wurden von den Ergebnissen der zweiten Untersuchung die Ergebnisse der ersten Untersuchung abgezogen. Die Differenzen der Ergebnisse der Blepharospasmus-Patienten sind in Weiß und die Differenzen der Ergebnisse der Kontrollpersonen in Grau dargestellt. Der p-Wert wurde nach dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test berechnet.

4. Diskussion

Die Pathophysiologie des Blepharospasmus ist noch nicht abschließend geklärt. Mit dieser Studie zum Riechen und Schmecken beim Blepharospasmus wurde versucht, zum besseren Verständnis der Pathophysiologie des Blepharospasmus beizutragen. Gegenwärtig wird angenommen, dass eine Störung in einem Netzwerk unter Einbeziehung von Basalganglien, Kleinhirn, Thalamus und sensomotorischen Kortex an der Pathophysiologie des Blepharospasmus beteiligt ist [Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016, Quartarone et al. Mov Disord. 2013, Hallett et al. J Neural Transm 2006]. Diese Strukturen sind auch bei der Verarbeitung von Informationen zum Riechen und Schmecken beteiligt [Albrecht et al. Nervenarzt 2006; Smith et al. Handb Clin Neurol. 2019, Heckmann et al. Arch Neurol 2003; Hadley et al. Otolaryngol Clin N Am 2004; Reutter, Benninghoff 2004]. Durch diese Überschneidung ist es möglich, dass sich Defizite beim Riechen und Schmecken beim Blepharospasmus im Vergleich zu Kontrollpersonen finden lassen. Dies war die primäre Fragestellung dieser Arbeit. Bei der Untersuchung und Auswertung von 19 Patienten mit Blepharospasmus zeigte sich ein schlechteres Ergebnis bei der Riechschwelle im Vergleich zu 15 Kontrollpersonen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Auch hatten statistisch signifikant mehr Patienten mit einem Blepharospasmus eine Hyposmie als Kontrollpersonen. Im Gegensatz dazu waren die Unterschiede der Geruchsidentifikation, Geruchsdiskrimination und der Schmeckuntersuchung sehr gering und statistisch nicht signifikant. Das Ausmaß der Beeinträchtigung der Riechschwelle war unabhängig von motorischen und nicht-motorischen Symptomen des Blepharospasmus.

BTX ist eine effektive Behandlungsmethode des Blepharospasmus [Schöls et al. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen 2012] und kann einen trockenen Mund [Hallett et al. Toxicon 2013; Hassel et al. Toxicon 2020] sowie möglicherweise auch eine trockene Nase hervorrufen, welche das Schmecken und Riechen beeinträchtigen können. Demgegenüber kann BTX eine Reduktion von pathologischer Aktivität bei Patienten mit einer Dystonie im sensomotorischen Kortex, in den Basalganglien und im Kleinhirn bewirken [Nevrlý et al. Exper Brain Res 2018; Dresel et al. Brain 2006; Dresel et al. Mov Disord 2011; Jochim et al. Brain Behav 2017]. Der Einfluss von BTX auf das Riechen und Schmecken war bisher nicht untersucht worden. Daher wurde im zweiten Teil dieser Arbeit der Frage nachgegangen, ob BTX zu einer Änderung des Riechens und des Schmeckens beim Blepharospasmus führen kann. Dafür konnten 10 Patienten vor und nach Behandlung mit BTX sowie 10 Kontrollpersonen untersucht werden. Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, die ebenfalls zweimal, aber jeweils ohne BTX-Therapie, untersucht worden sind, zeigten sich keine wesentlichen Änderungen

des Riech- oder Schmeckvermögens der Patienten mit Blepharospasmus 4 Wochen nach der Behandlung mit BTX im Vergleich zum Status ohne BTX.

Ergebnisse zum Riechen beim Blepharospasmus im Vergleich zu anderen Bewegungsstörungen.

In gegenwärtig verfügbarer wissenschaftlicher Literatur scheint es außer der vorliegenden Studie keine weiteren systematischen Untersuchungen zum Riechen und Schmecken bei Patienten mit Blepharospasmus zu geben. Aufgrund dessen wird versucht, die Ergebnisse dieser Untersuchung mit Ergebnissen von Untersuchungen bei anderen Bewegungsstörungen zu vergleichen.

Der Blepharospasmus gehört zu den fokalen Dystonien, zu denen auch die zervikale Dystonie zählt. Der Vergleich zwischen Blepharospasmus und zervikaler Dystonie ist aufgrund einer vergleichbaren Pathophysiologie wichtig [Abbruzzese et al. Brain 2001; Hallett et al, J. Neural Transm. Suppl. 2006; Quartarone et al. Mov Disord. 2013]. Es wird diskutiert, dass bei beiden Erkrankungen eine fehlerhafte Verbindung zwischen einzelnen Schaltstationen im ZNS (z.B. Kleinhirn, Basalganglien, Thalamus und sensomotorischer Kortex) vorliegt [Hallett, Neurobiol. Dis. 2011; Rona et al. Mov. Disord. 1998; Huang et al. Mov. Disord. 2004; Lozeron et al. Front. Neural Circuits 2016; Butterworth et al. Mov. Disord. 2003; Restuccia et al. Brain 2001].

Im Sommer 2018 wurde eine Untersuchung an 58 Patienten zum Riechen bei der zervikalen Dystonie veröffentlicht [Marek et al. Park Relat Disord 2018]. In dieser Untersuchung wurden mit Hilfe der Sniffin' Sticks 58 Patienten im Alter von durchschnittlich 62.2 ± 11.8 Jahren getestet und mit Normalwerten verglichen. Sowohl die Riechschwelle ($p = 0,002$) als auch die Riechidentifikation ($p < 0,001$) waren dabei statistisch signifikant niedriger bei den Dystonie Patienten. In Frühjahr 2020 wurden die Ergebnisse der Untersuchungen von 40 Patienten mit zervikaler Dystonie (Alter 61.8 ± 10.9 Jahre) im Vergleich zu 40 gesunden Kontrollpersonen (Alter 61.6 ± 12.2 Jahre) aus unserer Arbeitsgruppe in Greifswald zur Publikation angenommen [Herr et al. J Neurl Trans 2020]. Auch hierbei zeigte sich ebenfalls ein schlechterer Wert für die Riechschwelle und der Geruchsidentifikation bei den Patienten mit zervikaler Dystonie im Vergleich zu Gesunden, die mit dem identischen Protokoll untersucht wurden wie die Patienten mit zervikaler Dystonie. Im Vergleich dazu waren die Patienten mit Blepharospasmus unserer Untersuchung 66.7 ± 8.7 Jahre alt und damit ca. 5 Jahre älter als die untersuchten Patienten mit zervikaler Dystonie. Die Patienten mit Blepharospasmus hatten trotz dieses Altersunterschieds etwa vergleichbare Werte bei der Riechschwelle wie die Patienten mit zervikaler Dystonie (siehe Tabelle 8). Interessanterweise waren trotz des Altersunterschieds auch die Ergebnisse der

Geruchsdiskrimination und -identifikation bei den Patienten mit Blepharospasmus besser als bei den Patienten mit einer zervikalen Dystonie in der Studie von Herr et al. JNT 2020. Die Ergebnisse der Riechtestung von Marek et al., der Studie von Herrn et al. und der vorliegenden Untersuchungen sind in Tabelle 8 zu sehen.

Tabelle 8: Ergebnisse der Riechtestung bei den Blepharospasmus Patienten ohne Botulinumtoxin-Wirkung und den Patienten mit zervikaler Dystonie.

	Patienten mit Blepharospasmus (diese Untersuchung)	Patienten mit zervikaler Dystonie Marek et al. 2018	Patienten mit zervikaler Dystonie Herr et al. 2020
SDI-Score	31.69 ± 4.22	28.9 ± 5.6	29.5 ± 5.7
Riechschwelle	5.91 ± 2.36	6.6 ± 2.9	5.8 ± 2.4
Diskrimination	12.57 ± 1.55	11.1 ± 2.4	12.0 ± 2.5
Identifikation	13.21 ± 1.42	11.4 ± 2.7	11.7 ± 2.3

Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. SDI-Score = Summe der Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstests.

In einer Studie von Silveira-Moriyama et al. von 2009 wurden unter anderem 16 Patienten mit unterschiedlichen Formen der fokalen Dystonie im Vergleich mit gesunden Menschen und Patienten mit anderen Bewegungsstörungen untersucht (z.B. Parkinsonerkrankung und essentieller Tremor) [Silveira-Moriyama et al. JNNP 2009]. Zur Art der Dystonie wurde beschrieben, dass 12 Teilnehmer eine zervikale Dystonie, zwei Teilnehmer eine Dystonie mit einem Armtremor, ein Teilnehmer einen Schreibkrampf sowie ein Teilnehmer einen Lidkrampf hatten [Silveira-Moriyama et al. JNNP 2009]. Damit kann keine klare Aussage aus der Publikation von Silveira-Moriyama et al. 2009 zu den Ergebnissen zum Riechen bei den Patienten mit Blepharospasmus gewonnen werden. Ein weiteres Problem bei der Vergleichbarkeit der Daten ist die angewandte Untersuchungstechnik zum Riechen. Es wurde bei Silveira-Moriyama et al. der University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) eingesetzt [Silveira-Moriyama et al. JNNP 2009]. Bei dem UPSIT handelt es sich um einen Test zur Beurteilung der Geruchsidentifikation, bei dem maximal 40 Punkte als bestmöglicher Wert erreicht werden können [Doty et al. Laryngoscope 1984]. In der Studie von Silveira-Moriyama et al. von 2009 zeigte sich zwischen Dystonie-Patienten und gesunden Kontrollpersonen kein signifikanter Unterschied ($p = 0.6$), wobei die Personen mit einer Dystonie tendenziell mit einem Score von 27.6 ± 7.5 schlechter als die Kontrollpersonen waren, welche einen Score von 29.5 ± 5.3 hatten [Silveira-Moriyama et al. JNNP 2009]. Die Studien von Silveira-Moriyama et al. 2009, Marek et al. 2018 und Herr et al. 2020

[Silveira-Moriyama et al. JNNP 2009, Marek et al. Park Relat Disord 2018, Herr et al. J Neurol Trans 2020] wie auch die vorliegende Arbeit deuten jedoch alle darauf hin, dass bei Patienten mit einer fokalen Dystonie Riechstörungen gefunden werden können.

Riechstörungen sind inzwischen ein sehr wohl bekanntes Symptom bei Patienten mit dem idiopathischen Parkinson-Syndrom [Haehner et al. Parkinsons Dis. 2011; Müller et al. J Neural Transm 2002]. In einer großen multizentrischen Studie zum Riechen bei Patienten mit idiopathischen Parkinson-Syndrom zeigte sich, dass der Mittelwert für den SDI-Score bei ca. 18 lag [Haehner et al. Parkinsonism Relat Disord. 2009]. Zudem zeigte sich, dass der Schwellenwert für das Riechen dieser Patienten bei ca. 3 Punkten, die Geruchsdiskrimination bei ca. 8 Punkten und die Geruchsidentifikation bei ca. 7.5 Punkten lag. Daraus lässt sich im Vergleich zur vorliegenden Studie zum Blepharospasmus ableiten, dass die Riechstörungen bei Patienten mit idiopathischen Parkinson-Syndrom sehr viel stärker ausgeprägt sind als bei Patienten mit Blepharospasmus [Haehner et al. Parkinsonism Relat Disord. 2009]. Zusätzlich zeigt sich, dass beim idiopathischen Parkinson-Syndrom Riechschwelle, Geruchsdiskrimination und Geruchsidentifikation verändert sind, während es beim Blepharospasmus lediglich zu einer Veränderung der Riechschwelle kommt.

Auch bei degenerativen Kleinhirn-Erkrankungen wurde eine Riechstörung gefunden [Connely et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; Galvez et al. Parkinsonism Relat Disord. 2014; Abele et al. J Neurol. 2003]. Beispielsweise wurde mit dem UPSIT bei Patienten mit einer erblichen Ataxie wie einer spinocerebellären Ataxie ein UPSIT-Score von 34 gefunden; bei den gesunden Kontrollpersonen zeigte sich ein UPSIT-Score von 37 [Connely et al. J Neurosurg Psychiatry 2003]. Im Vergleich dazu fanden sich in der vorliegenden Untersuchung bei der Geruchsidentifikation mittels Sniffin' Sticks kein Unterschied zwischen den Patienten mit Blepharospasmus und den Kontrollpersonen. Daraus kann eventuell indirekt geschlossen werden, dass Patienten mit erblichen Ataxien eine andere Art und Ursache der Riechstörung haben als die Patienten mit Blepharospasmus.

Auch beim Tourette-Syndrom, ebenfalls wie der Blepharospasmus eine Bewegungsstörung, kann es zu unkontrollierten und ungewollten krampfartigen Bewegungen kommen [Hallett, Brain Dev. 2015]. In einer Studie von 2018 wurden die Sniffin' Sticks verwendet, um das Riechvermögen bei Patienten mit dem Tourette-Syndrom im Vergleich zu Gesunden zu erfassen [Kronenbueger et al; PLoS ONE 2018]. Dabei fand sich eine verminderte Geruchsdiskrimination und Geruchsidentifikation (12.4 ± 2.0 und 12.1 ± 2.1) aber eine normale Riechschwelle bei den Patienten mit Tourette-Syndrom im Vergleich zu Kontrollpersonen (13.7 ± 1.4 und 13.2 ± 1.6). Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Befunden bei den Patienten mit einem Blepharospasmus

aus dieser Studie und deuten darauf hin, dass die Art und Ursache der Riechstörung beim Blepharospasmus ebenfalls eine andere sein kann als beim Tourette-Syndrom.

Zusammenfassend lässt sich aus den bisherigen Untersuchungen zum Riechen bei Bewegungsstörungen (insbesondere bei der zervikalen Dystonie und beim idiopathischem Parkinson-Syndrom) schlussfolgern, dass die Riechstörungen beim Blepharospasmus wahrscheinlich geringer ausgeprägt sind als bei anderen Erkrankungen, die mit Bewegungsstörungen einhergehen.

Ergebnisse zum Schmecken beim Blepharospasmus im Vergleich zu anderen Bewegungsstörungen.

Außer der vorliegenden Untersuchung sind nach intensiver Literaturrecherche keine anderen veröffentlichten Studien zum Schmecken beim Blepharospasmus bekannt. Eine wichtige Differentialdiagnose des Blepharospasmus ist der Hemispasmus facialis [Albanese et al. *Mov Disord* 2013]. Die Pathophysiologie des Hemispasmus facialis ist meist auf eine Kompression der motorischen Fasern des Nervus facialis durch ein Gefäß zurückzuführen [Rosenstengel et al. *Dtsch Arztebl Int.* 2012; Kim et al. *J Clin Neurosci.* 2010]. Die sensorischen und sensiblen Anteile des N. facialis, die eine Rolle bei der Geschmackswahrnehmung spielen, gehen vom Nervus intermedius aus, weshalb 2009 Kim et al. eine Studie zum Schmecken bei Patienten mit einem Hemispasmus facialis veröffentlichten [Kim et al. *J Clin Neurosci.* 2010]. Kim et al. untersuchten 10 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 63.8 ± 10.1 Jahren und einer Krankheitsdauer von ca. acht Jahren mit den Taste Strips. Im Unterschied zu unseren Untersuchungen wurden die Taste Strips nicht mittig auf die Zunge, sondern auf die Zungenränder gelegt, sodass Unterschiede zwischen ipsilateraler und kontralateraler Seite im Verhältnis zur Lokalisation der Läsion beurteilt werden konnten. Es fanden sich allerdings keine Unterschiede zwischen ipsilateraler und kontralateraler Seite, wobei die Wahrnehmung des salzigen Geschmacks auf der ipsilateralen Seite zum alterierten Nervus facialis mit der Krankheitsdauer stieg, also mit längerer Krankheitsdauer besser wurde [Kim et al. *J Clin Neurosci.* 2010].

Im Gegensatz zum Blepharospasmus wurde das Schmeckvermögen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom bereits in mehreren Studien untersucht [Cecchini et al. *J Neurol* 2015]. Dabei zeigte sich, dass bei den bis 2015 veröffentlichten Untersuchungen das Schmecken der Patienten mit idiopathischen Parkinson-Syndrom in 5 von 6 Studien beeinträchtigt war [Sienkiewicz-Jarosz et al. *JNNP* 2005; Lang et al. *J Neurol Sci* 2006; Shah et al. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; Deeb et al. *QJMe* 2010; Kim et al. *J Neurol* 2011; Cecchini et al. *J Neurol* 2015]. Die Beeinträchtigung des

Schmeckvermögens bei Parkinsonpatienten sind teilweise nur leicht, aber statistisch signifikant schlechter als bei Kontrollpersonen [Cecchini et al. J Neurol 2015]. Zudem erscheinen die Schmeckstörungen leichter ausgeprägt zu sein als die Riechstörungen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom [Cecchini et al. J Neurol 2015].

Zusammenfassend ist der Geschmackssinn eine Sinnesmodalität, die, im Hinblick auf Bewegungsstörungen, wenig erforscht ist. Weitere Untersuchungen in diesem Bereich sind deshalb mit Spannung zu erwarten. Die vorliegenden Untersuchungen legen nahe, dass das Schmecken beim Blepharospasmus wahrscheinlich nicht wesentlich beeinträchtigt ist.

Bedeutung der Ergebnisse zum Verständnis der Pathophysiologie des Blepharospasmus

Der Blepharospasmus und die zervikale Dystonie gehören beide zu den fokalen Dystonien, obwohl die klinische Präsentation vollkommen unterschiedlich ist. Der Blepharospasmus äußert sich vor allem durch eine Verkrampfung der Lidmuskulatur, während bei der zervikalen Dystonie eine Verkrampfung und Anspannung der Halsmuskulatur zu finden ist [Martino et al. Mov Disord. 2010; Albanese et al. Mov Disord 2013]. Dennoch gibt es klinisch Gemeinsamkeiten wie sensorische Tricks und neuro-psychiatrische Komorbiditäten [Martino et al. Mov Disord. 2010; Yang et al Brain Behav. 2016]. Zudem wird davon ausgegangen, dass bei beiden Erkrankungen die gleichen Hirnstrukturen an der Pathophysiologie beteiligt sind [Cakmur et al. Adv Neurol. 2004; Evatt et al. Handb Clin Neurol. 2011]. Dazu gehören die Basalganglien, das Kleinhirn, der Thalamus und der sensomotorische Kortex. Diese Strukturen sind in einem Netz miteinander verknüpft und sind wichtig für die Zusammenführung von sensorischen und motorischen Informationen (sogenannte „sensomotorische Integration“) und damit letztendlich für die Kontrolle von Bewegungen. Verschiedene Hinweise deuten darauf hin, dass diese Strukturen auch bei der Verarbeitung von Informationen beteiligt sind, welche für das Riechen und Schmecken eine Rolle spielen. So wird angenommen, dass dadurch die oben beschriebenen Riech- und Schmeckstörungen bei der zervikalen Dystonie verursacht werden [Marek et al. Park Relat Disor 2018; Herr et al. JNT 2020; Herr et al. Brain Sci 2020]. Aufgrund der Gemeinsamkeiten der Strukturen, die bei der Pathophysiologie der zervikalen Dystonie und des Blepharospasmus beteiligt sind, sind Riech- und Schmeckstörungen bei dem Blepharospasmus zu erwarten, wie sie bei der zervikalen Dystonie angetroffen werden. In unserer Untersuchung war dies jedoch nicht der Fall. Bei den Patienten mit einer zervikalen Dystonie finden sich eine Störung der Geruchsschwelle, -identifikation und des Schmeckens. Demgegenüber fanden sich bei Patienten mit einem Blepharospasmus nur Störungen der Geruchsschwelle. Studien mittels funktioneller Bildgebung, bei denen Patienten mit

Blepharospasmus, Patienten mit zervikaler Dystonie und gesunde Kontrollpersonen untersucht wurden, zeigten, dass bei beiden fokalen Dystonien Basalganglien, Kleinhirn, Thalamus und somatosensorischer Kortex verändert sind, jedoch zu einem unterschiedlichen Ausmaß [Obermann et al. *Mov Disord.* 2007; Berman et al. *Neuroimage* 2018]. Deswegen sind möglicherweise auch die Unterschiede beim Riechen und Schmecken durch die unterschiedlich starken Veränderungen von Basalganglien, Kleinhirn, Thalamus und somatosensorischer Kortex bei diesen beiden fokalen Dystonien zu erklären. Weitere Untersuchungen sind jedoch erforderlich um diesen Punkt zu klären.

Wie kann der Befund einer isolierten Störung der Geruchsschwelle beim Blepharospasmus erklärt werden? Typischerweise führt eine Erkrankung der Nase oder des Bulbus olfactorius zu einer Störung des Riechens die eher die Geruchsschwelle betrifft [Hummel et al. *Rhinology* 2016; Whitcroft et al. *Laryngoscope* 2017]. Dies wurde in unserer Untersuchung durch eine gründliche Anamnese und einer klinischen Untersuchung der Nase ausgeschlossen. Eine Störung der Geruchsschwelle kann auch bei Erkrankungen des Kleinhirns und des hinteren Thalamus auftreten [Mainland et al. *J Neurosci* 2005; Zobel et al. *J Neurol* 2010]. Beispielsweise führten Schlaganfälle, Blutungen oder Tumoren des Kleinhirns zu einer Störung der Riechschwelle aber auch der Geruchsidentifikation [Mainland et al. *J Neurosci* 2005; Zobel et al. *J Neurol* 2010]. Bisher ist wenig bekannt zu dem Ausfallsmuster des Riechens und des Schmeckens bei Thalamusläsionen. Bei Patienten mit einer Thalamusblutung oder einem Thalamusinfarkt wurde eine isolierte Beeinträchtigung der Riechschwelle gefunden [Zobel et al. *J Neurol* 2010]. Dies wäre mit den vorliegenden Befunden zum Riechen bei Patienten mit Blepharospasmus gut vergleichbar. Die Ergebnisse können möglicherweise dahingehend interpretiert werden, dass die Riechstörung bei den Patienten mit Blepharospasmus durch eine Veränderung im hinteren Thalamusbereich (also der Teil des Thalamus, der die Projektionen des Kleinhirns erhält) begünstigt sein könnten [Zobel et al. *J Neurol* 2010]. Patienten mit einer Läsion im hinteren Thalamus haben jedoch typischerweise auch eine Ataxie und eine Hypästhesie im Gesichts- und Armbereich [Habas et al. *Cerebellum* 2019; Pelzer et al. *Brain Struct Funct.* 2017; Marsden et al. *Brain.* 2000; Herrero et al. *Childs Nerv Syst.* 2002]. Dies haben wir bei den Patienten mit einem Blepharospasmus nicht gefunden. Es wäre möglich, dass nur ein Teil der Thalamusbahnen beim Blepharospasmus verändert sind und dadurch zwar Riechstörungen auftreten, aber nicht die typische somatosensorische oder hemiataktische Symptomatik, wie sie nach manchen Thalamusläsionen anzutreffen ist [Zobel et al., *J Neurol* 2010]. Möglicherweise können weitere Untersuchungen mit einer größeren Anzahl an Patienten mit einem Blepharospasmus und der Erfassung anderer sensorischer Qualitäten zur Klärung beitragen.

Typische nicht-motorische Symptome des Blepharospasmus sind kognitive Defizite und psychiatrische Veränderungen [Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016]. Diese können auch das Riechen und Schmecken beeinträchtigen [Hedner J et al. Clin Exp Neuropsychol 2010; Kamath et al. Bipolar Disord 2018; Cecchini et al. J Neurol 2015]. Deshalb wurden diese nicht-motorischen Symptome des Blepharospasmus bei den Patienten in dieser Untersuchung systematisch miterfasst. Die Korrelationsanalyse zwischen den Ergebnissen der Riechschwelle und den motorischen Symptomen, den nicht-motorischen Symptomen sowie der demographischen Daten der Patienten mit Blepharospasmus zeigte keine signifikanten Zusammenhänge. Dies kann bedeuten, dass die etwas schlechtere Riechschwelle bei den Patienten mit Blepharospasmus nicht durch die motorischen oder die nicht-motorischen Symptome verursacht wurde. Es sind jedoch auch hierbei weitere Untersuchungen mit einer größeren Fallzahl erforderlich um die Ergebnisse zu bestätigen.

Einfluss der Botulinumtoxin Therapie auf das Riechen und Schmecken beim BSP

Das etablierte und standardisierte Untersuchungsprotokoll, sowie die motivierten Patienten und Kontrollpersonen boten eine gute Möglichkeit, die Auswirkungen der BTX-Therapie auf das Riechen und Schmecken zu untersuchen. Es fand sich eine geringfügige numerische aber statistisch signifikante Verbesserung der Riechschwelle bei den Patienten mit Blepharospasmus mit BTX im Vergleich zu den Patienten ohne BTX und im Vergleich zu den beiden Untersuchungen der Kontrollpersonen. Diese Unterschiede können möglicherweise durch Lerneffekt oder tagesformabhängige Leistungsschwankungen einzelnen Personen erklärt werden. Große oder eindeutige Effekt wäre auch bei der Untersuchung von einer kleinen Fallzahl aufgefallen.

Zusammenfassend kann zum jetzigen Zeitpunkt gesagt werden, dass die Therapie mit BTX wahrscheinlich nicht wesentlich das Riechen und Schmecken verändert und deshalb auch im Hinblick auf das Riechen und Schmecken eher eine sichere Therapieoption ist. Weitere Untersuchungen, vor allem mit einer größeren Patientenzahl, sind zur Klärung der Frage erforderlich, ob BTX das Riechen und Schmecken beeinträchtigt.

Stärken und Schwächen dieser Untersuchung

Wie jede Studie hat auch diese Arbeit Stärken und Schwächen. Die vorliegende Arbeit ist die erste Untersuchung zum Riechen und Schmecken beim Blepharospasmus. Das ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt ein Alleinstellungsmerkmal und damit eine Stärke dieser Untersuchung.

Die Studie verfügt mit 19 ausgewerteten Patienten und 15 Kontrollpersonen über eine relative kleine Fallzahl. Der Blepharospasmus ist mit einer Prävalenz von ca. 1:25000 in Europa eine sehr seltene Erkrankung [Hufschmidt et al. Neurologie Compact 2017: 433-434]. Daraus ist zu erklären, dass nicht nur in dieser Studie zum Riechen und Schmecken beim Blepharospasmus, sondern auch in den meisten der anderen klinischen Untersuchungen zum Blepharospasmus die Fallzahl an Patienten mit Blepharospasmus deutlich kleiner als 20 ist. Beispiele sind Untersuchung zur funktionellen Bildgebung oder elektrophysiologische Untersuchungen [Hwang et al. Int Ophthalmol Clin. 2018; Defazio et al. Mov Disord. 2017; Hallett et al. Neurology 2008]. Darüber hinaus haben wir strenge Einschluss- und eine Vielzahl von Ausschlusskriterien angewandt, um eine möglichst gute Datenqualität zu erzielen. Dies führte dazu, dass die geringe Fallzahl an Patienten mit Blepharospasmus noch weiter reduziert wurde. Die Fallzahl der ausgewerteten Personen ist deshalb eine Limitation dieser Studie.

Die Patienten mit Blepharospasmus und die Kontrollpersonen wurden sehr gründlich untersucht. Es wurde eine ausführliche Anamnese im direkten Gespräch erhoben und wichtige Komorbiditäten beachtet. Zum einen wurde darauf geachtet, dass die Kriterien zur Diagnose eines Blepharospasmus erfüllt und Patienten mit einer atypischen Präsentation eines Blepharospasmus (z. B. eines einseitigen Blepharospasmus) ausgeschlossen wurden. Zudem wurden die Komorbiditäten systematisch erfasst. Dazu wurden nicht nur spezifisch im Anamnesegespräch nachgefragt, sondern auch etablierte neuropsychologische und psychiatrische Untersuchungsverfahren angewandt. Zur Riechtestung wurde der anerkannte und etablierte Sniffin‘ Sticks Test verwendet, um eine Reihe von Riechfunktionen zu erfassen. Für die Erfassung des Schmeckvermögens wurden anschließend die Taste Strips eingesetzt, welche eine gute Aussagekraft über das Schmecken vermitteln [Landis et al. J Neurol. 2009]. Ferner war eine ausführliche Untersuchung der Nase und des Mundes erfolgt, wie es von der deutschen HNO-Gesellschaft empfohlen wird [Hummel et al. Rhinologie 2016]. Die vorliegende Untersuchung ist damit eine der wenigen Studien zum Riechen und Schmecken bei Bewegungsstörungen, bei der diese wichtigen HNO-Untersuchungen erfolgt waren. Zudem wurde eine für den klinischen Alltag praktikable und einfache Methode zur Abschätzung des Speichelflusses entwickelt und erstmalig eingesetzt. Die Ergebnisse der Patienten mit Blepharospasmus wurden ferner mit gesunden Kontrollpersonen aus der gleichen Kohorte verglichen. Die ausführliche Selektion der Teilnehmer an dieser Untersuchung und das umfangreiche Untersuchungsprotokoll sind damit Stärken dieser Untersuchung.

Die Untersuchungen erfolgten unverblindet, was ein Nachteil dieser Studie ist. Die Verblindung war nicht möglich, weil Patienten mit einer offensichtlichen Bewegungsstörung untersucht wurden (Lidkrampf). Eine Verblindung, die zum Beispiel bedeuten würde, dass das Gesicht der zu

Untersuchenden nicht erkenntlich ist, wäre in dieser ersten explorativen Untersuchung kaum zumutbar gewesen. Es wurde jedoch alles getan, um Tests zu verwenden, die hohe Testgütekriterien wie Validität und Reliabilität erfüllen. Bei zukünftigen Untersuchungen zum Riechen und Schmecken kann in Ergänzung zu den verwendeten psychometrischen Tests, Untersuchungsverfahren mit hoher Objektivität (wie zum Beispiel Untersuchung von olfaktorisch und gustatorisch evozierten Potenzialen) eingesetzt werden [Hummel et al. HNO. 2000; Hummel et al. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; Kobal, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; Ikui, *Acta Otolaryngol Suppl.* 2002; Sato et al. *J Neurosurg* 1996].

Dies ist nicht nur die erste systematische Untersuchung zum Riechen und Schmecken beim Blepharospasmus, sondern auch nach unserem Wissen die erste Untersuchung zum Einfluss der Behandlung des Blepharospasmus mit BTX auf das Riechen und Schmecken. Ein Teil der Patienten und Kontrollpersonen konnten gewonnen werden, sich erneut untersuchen zu lassen. Dafür wurde das komplette Untersuchungsprotokoll zweimal angewandt. Dies bedeutete einen erheblichen Aufwand, sowohl für die Studienteilnehmenden als auch die Untersuchenden. Die erhobenen Daten auf diesem Teilprojekt zur zweiten Fragestellung sind aufgrund der geringen Fallzahl nur eingeschränkt verwertbar, aber können eine grobe Tendenz aufzeigen. Dennoch ist die systematische Untersuchung der Effekte von BTX bei den Blepharospasmus-Patienten (einmal ohne BTX und einmal mit BTX) und im Vergleich dazu zweimal untersuchten Kontrollpersonen eine Stärke dieser Studie.

In dieser Studie wurden auch Raucher eingeschlossen. Dies erfolgte, damit eine bessere Repräsentation der untersuchten Kohorten erzielt werden sollte. Zudem ermöglichte der Einschluss von Rauchern eine Erhöhung der Fallzahl an Studienteilnehmern. Unter den 19 Patienten waren zwei Raucher. Bei den Kontrollpersonen war dies ebenso der Fall. Es gibt immer wieder Bedenken, dass das Rauchen das Riechvermögen und Schmeckvermögen beeinträchtigt. Große epidemiologische Untersuchungen legen nahe, dass ein Nikotinverbrauch von mehr als 20 Zigaretten pro Tag das Riechen und Schmecken beeinträchtigen [Vennemann et al. *J Neurol.* 2008; Liu et al. *BMJ Open.* 2016; Möritz et al. *Z Gesamte Hyg.* 1987]. Keiner der eingeschlossenen Raucher hatte solch ein hohen Nikotinkonsum. Da der Blepharospasmus eine sehr seltene Erkrankung ist und auch durch Einschluss- und Ausschlusskriterien (wie oben beschrieben) die Anzahl, der an der Studie teilnehmenden Personen begrenzt war, haben wir uns entschlossen Rauchen nicht als absolutes Ausschlusskriterium zu verwenden. Ferner wurde die gleiche Anzahl von Rauchern mit vergleichbarem Rauchverhalten sowohl in die Gruppe der Patienten mit Blepharospasmus als auch in die Gruppe der Kontrollpersonen aufgenommen. Deshalb ist eher anzunehmen, dass die Ergebnisse dieser Studie in ihrer Grundaussage nicht durch den Einschluss

von Tabakkonsum beeinflusst werden. Dennoch stellt der Einschluss von Raucher in dieser Studie eine gewisse Limitation.

Tabelle 9: Stärken und Schwächen der Studie

Stärken	Schwächen
Erste systematische Untersuchung zum Riechen und Schmecken beim Blepharospasmus	relative kleine Fallzahl
strenge Ein- und Ausschlusskriterien	keine Verblindung
ausführliche Anamnese	Einschluss von Rauchenden
systematische Erfassung der nicht-motorischen Defizite und psychiatrischen Komorbiditäten	
anerkannte und etablierte Testverfahren	
erste Untersuchung zum Einfluss der Behandlung des Blepharospasmus mit Botulinumtoxin auf das Riechen und Schmecken	

In dieser Tabelle sind die Stärken und Schwächen dieser Studie zusammengefasst.

Bedeutung der Ergebnisse

Zusammenfassend legen die Ergebnisse nahe, dass leichte Störungen der Riechschwelle bei den Blepharospasmus-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen zu finden sind. Das Schmeckvermögen ist bei den Patienten mit Blepharospasmus nicht beeinträchtigt. Welche Bedeutung haben diese Befunde?

Im Vergleich zu den Kontrollpersonen war das subjektive Riechempfinden der Blepharospasmus-Patienten normal. Die gefundenen Veränderungen beim Riechen haben deshalb in der Gruppe der untersuchten Patienten mit Blepharospasmus eher keine Alltagsrelevanz und die Veränderungen der Riechschwelle sind subklinisch. Die Befunde lassen sich jedoch mit dem bisherigen Wissen zur Pathophysiologie des Blepharospasmus vereinbaren und unterstützen die aktuelle Vorstellung zur Pathophysiologie des Blepharospasmus. Es ergibt deshalb Sinn, weitere Untersuchungen in diesem Bereich vorzunehmen, zum Beispiel durch die Untersuchung einer größeren Patientengruppe

mittels bildgebender Verfahren wie funktionellem MRT und/oder mittels neurophysiologischer Untersuchungen wie olfaktorisch oder gustatorisch evozierter Potentiale. Zum anderen wäre es interessant neben dem Riechen und Schmecken, Veränderungen bei weiteren Sinnesmodalitäten zu erfassen. Beispielsweise sind viele Patienten mit Blepharospasmus überempfindlich gegenüber Licht und Luftzug [Hallett et al. Neurology 2008; Valls-Sole et al. Front Neurol. 2016 ; Defazio et al Mov Disord 2017]. Es wäre deshalb interessant zu erfahren, ob eine eher allgemeine Alteration der Verarbeitung sensorischer Reize vorliegt, in die das veränderte Riechvermögen eingeordnet werden kann. Dies würde einen weiteren Beitrag zum besseren Verständnis der Pathophysiologie des Blepharospasmus erbringen.

5. Zusammenfassung

Der Blepharospasmus ist eine Erkrankung, bei der es zu häufig wiederkehrenden Kontraktionen der Lidmuskulatur beider Augen kommt und gehört zu den fokalen Dystonien. Die Pathophysiologie dieser Bewegungsstörung ist noch nicht vollständig geklärt. Die Ursachenforschung und damit ein besseres Verständnis des Blepharospasmus ist wichtig, da der Blepharospasmus für die Patienten sehr behindernd sein kann. Die bisherigen Therapien des Blepharospasmus sind sicher, aber aktuell lediglich symptomorientiert. Auch deshalb sind Untersuchungen zur Pathophysiologie des Blepharospasmus sinnvoll. Derzeitige Vorstellungen zur Pathophysiologie des Blepharospasmus legen nahe, dass Veränderungen in einem Netzwerk vorliegen, welches aus den Basalganglien, dem Kleinhirn, dem Thalamus und dem sensomotorischen Kortex besteht. Zudem sind wahrscheinlich andere Strukturen wie die peripheren Schmerzrezeptoren und der visuelle Kortex beim Blepharospasmus betroffen. Während die Basalganglien, das Kleinhirn, der Thalamus und den sensomotorischen Kortex vorrangig für die Verarbeitung der sensorischen und motorischen Informationen verantwortlich sind, deuten mehrere Hinweise darauf hin, dass diese Strukturen auch bei der Verarbeitung von Informationen im Zusammenhang mit dem Riechen und dem Schmecken von Bedeutung sind. Basierend auf diesen Überschneidungen der beteiligten neuroanatomischen Strukturen stellt sich die Frage, ob Veränderungen des Riech- und Schmeckvermögens bei Patienten mit Blepharospasmus gefunden werden. Ferner wurde im Rahmen dieser Studie der Frage nachgegangen, ob die Behandlung mit Botulinumtoxin eine Auswirkung auf das Riechen und Schmecken bei Patienten mit Blepharospasmus hat.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 19 Patienten mit einem Blepharospasmus (Alter 66.6 ± 8.7 Jahren, 14 Frauen und 5 Männer) und 15 gesunde Kontrollpersonen (Alter 65.9 ± 8.4 Jahren, 9 Frauen und 6 Männer) untersucht. Davon wurden zehn Patienten mit und ohne die Wirkung vom Botulinumtoxin untersucht und dazu passend zehn Kontrollpersonen im Abstand von vier Wochen zweimal untersucht. Die Erfassung der Riechschwelle, Geruchsidentifikation und -diskrimination fand mit den Sniffin' Sticks statt. Zudem wurden die Taste Strips verwendet, um den Geschmackssinn der Probanden zu bewerten. Des Weiteren wurden kognitive Funktionen und psychiatrische Veränderungen als bekannte Komorbiditäten des Blepharospasmus erfasst und mit den Ergebnissen beim Riechen und Schmecken korreliert.

Patienten mit einem Blepharospasmus hatten eine signifikant geringere Riechschwelle als die Kontrollpersonen. Ferner war der Anteil der Patienten, die eine Hyposmie aufwiesen, höher als bei den Kontrollpersonen. Die motorischen, die nicht-motorischen sowie die psychiatrischen

Symptome korrelierten nicht mit den Defiziten bei der Riechschwelle. Es fand sich keine Schmeckstörungen und auch die Geruchsdiskriminierung sowie die Geruchsidentifikation waren bei den Patienten mit Blepharospasmus unauffällig. Auch fand sich kein wesentlicher Unterschied beim Riechen oder Schmecken bei der Behandlung der Patienten mit Botulinumtoxin.

Die gefundenen Riechstörung sind weniger ausgeprägt als bei der zervikalen Dystonie, können aber zum besseren Verständnis der Erkrankung des Blepharospasmus beitragen. Vergleichend mit Befunden von Läsionsstudien deuten die Ergebnisse darauf hin, dass der Thalamus und das Kleinhirn eventuell in der Pathophysiologie des Blepharospasmus beteiligt sein könnten. Eine genaue Benennung der Ursachenlokalisierung ist schwierig, da es sich beim Blepharospasmus wahrscheinlich um eine Netzwerkerkrankung handelt und somit verschiedene Strukturen betroffen sein können. Die Behandlung der Patienten mit Blepharospasmus mit Botulinumtoxin beeinflusst wahrscheinlich nicht das Riechen und Schmecken und ist damit auch aus dieser Sicht als eine eher sichere Behandlungsmöglichkeit anzusehen. Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet, zum Beispiel mittels neurophysiologischer Untersuchungsverfahren zum Riechen und Schmecken oder bildgebenden Untersuchungsverfahren, sind mit Spannung zu erwarten.

6. Literatur

A

Abbruzzese G, Marchese R, Buccolieri A, Gasparetto B, Trompetto C. Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain.*, 124(Pt3):537-45 (2001)

Abbruzzese G, Berardelli A, Girlanda P, Marchese R, Martino D, Morgante F, Avanzino L, Colosimo C, Defazio G. Long-term assessment of the risk of spread in primary late-onset focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(4):392-6 (2008)

Abele M, Riet A, Hummel T, Klockgether T, Wüllner U. Olfactory dysfunction in cerebellar ataxia and multiple system atrophy. *J Neurol.*, 250(12):1453–55 (2003)

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(7):863-73 (2013)

Albanese A, Di Giovanni M, Lalli S. Dystonia: diagnosis and management. *Eur J Neurol*, 26(1):5-17 (2019)

Albrecht J, Wiesmann M. Das olfaktorische System des Menschen. *Nervenarzt.*, 77(8):931-9 (2006)

Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol.*, 5:21-9 (2001)

Asan E. Geruchssystem. Herausgeber: Benninghoff A, Drenckhahn D. In: *Anatomie: makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie*. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, 746-754 (2004)

B

Bartoshuk LM, Gent J, Catalanotto FA, Goodspeed RB. Clinical evaluation of taste. *Am J Otolaryngol.*, 4(4):257-60 (1983)

Berman BD, Honce JM, Shelton E, Sillau SH, Nagae LM. Isolated focal dystonia phenotypes are associated with distinct patterns of altered microstructure. *Neuroimage Clin.*, 19:805-812 (2018)

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)

Brown EC, Casey A, Fisch RI, Neuringer C. Trial making test as a screening device for the detection of brain damage. *J Consult Psychol*, 22(6): 469-474 (1958)

C

Cakmur R, Donmez B, Uzunel F, Aydin H, Kesken S. Evidence of widespread impairment of motor cortical inhibition in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study in patients with blepharospasm and cervical dystonia. *Adv Neurol.*, 94:37–44 (2004)

Cecchini MP, Fasano A, Boschi F, Osculati F, Tinazzi M. Taste in Parkinson's disease. *J Neurol*, 262:806-813 (2015)

Chirumamilla VC, Dresel C, Koirala N, Gonzalez-Escamilla G, Deuschl G, Zeuner KE, Muthuraman M, Groppa S. Structural brain network fingerprints of focal dystonia. *Ther Adv Neurol Disord.* (2019)

Connelly T, Farmer JM, Lynch DR, Doty RL. Olfactory dysfunction in degenerative ataxias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 74(10):1435–7 (2003)

Croy I, Hummel T. Olfaction as a marker for depression. *J Neurol*, 264(4):631-638 (2017)

D

Deeb J, Shah M, Muhammed N, Gunasekera R, Gannon K, Findley LJ, Hawkes CH. A basic smell test is as sensitive as a dopamine transporter scan: comparison of olfaction, taste and DaTSCAN in the diagnosis of Parkinson's disease. *QJM.*, 103(12):941-52 (2010)

Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, Berardelli A. Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol.*, 3(11):673-8 (2004)

Defazio G, Berardelli A, Hallett M. Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? *Brain*, 130(Pt 5):1183-93 (2007)

Defazio G, Conte A, Gigante AF, Ferrazzano G, Pellicciari R, Dagostino S, Fabbrini G, Berardelli A. Clinical heterogeneity in patients with idiopathic blepharospasm: A cluster analysis. *Parkinsonism Relat Disord.*, 40:64-68 (2017)

Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Conte A, Berardelli A. Blepharospasm 40 years later. *Mov Disord.*, 32(4):498-509 (2017)

Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Stebbins GT, Gigante AF, Ferrazzano G, Conte A, Fabbrini G, Berardelli A. Development and validation of a clinical scale for rating the severity of blepharospasm. *Mov Disord.*, 30(4):525-30 (2015)

Derogatis LR, Melisaratos N. The Brief Symptom Inventory: an introductory report. *Psychol Med.* , 13(3):595-605 (1983)

Doty RL. Epidemiology of smell and taste dysfunction. *Handb Clin Neurol.*, 164:3-13 (2019)

Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope*, 94(2 Pt 1):176-8 (1984)

Dresel C, Haslinger B, Castrop F, Wohlschlaeger AM, Ceballos-Baumann AO. Silent event-related fMRI reveals deficient motor and enhanced somatosensory activation in orofacial dystonia. *Brain.*, 129(Pt1):36-46 (2006)

du Prel JB, Röhrig B, Hommel G, Blettner M. Choosing statistical tests: part 12 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.*, 107(19):343-8 (2010)

E

Evatt ML, Freeman A, Factor S. Adult-onset dystonia. *Handb Clin Neurol.*, 100:481–511 (2011)

F

Fabbrini G, Berardelli I, Moretti G, Pasquini M, Bloise M, Colosimo C, Biondi M, Berardelli A. Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: a case-control study. *Mov Disord*, 25(4):459-65 (2010)

Fang XB, Xie MS, Song ZB, et al. Long-term treatment of blepharospasm with botulinum toxin A: a service-based study over a 16-year follow-up in southern China. *Neurol Sci.*, 41(3):645–652 (2020)

Ferrazzano G, Berardelli I, Conte A, et al. Motor and non-motor symptoms in blepharospasm: clinical and pathophysiological implications. *J Neurol.*, 266(11):2780–5 (2019)

Franke GH, Ankerhold A, Haase M, Jäger S, Tögel C, Ulrich C, Frommer J. The usefulness of the Brief Symptom Inventory 18 (BSI-18) in psychotherapeutic patients. *Psychother Psychosom Med Psychol.*, 61(2):82-6 (2011)

Freitas S, Simões M R, Marôco J, Alves L, Santana I. Construct validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *J Int Neuropsychol Soc*, 18(2):242-250 (2012)

G

Galvez V, Diaz R, Hernandez-Castillo CR, Campos-Romo A, Fernandez-Ruiz J. Olfactory performance in spinocerebellar ataxia type 7 patients. *Parkinsonism Relat Disord.*, 20(5):499–502 (2014)

Georgescu D, Vagefi MR, McMullan TF, McCann JD, Anderson RL. Upper eyelid myectomy in blepharospasm with associated apraxia of lid opening. *Am J Ophthalmol.*, 145(3):541-547 (2008)

H

Habas C, Manto M, Cabaraux P. The Cerebellar Thalamus. *Cerebellum.*, 18(3):635–648 (2019)

Hadley K, Orlandi RR, Fong KJ. Basic anatomy and physiology of olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am.*, 37(6):1115-26 (2004)

Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord.*, 15(7):490–494 (2009)

Haehner A, Hummel T, Reichmann H. Olfactory loss in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.*, 2011:450939 (2011)

Hallett M. Neurophysiology of Dystonia: The Role of Inhibition. *Neurobiol. Dis.*, 42:177-184 (2011)

Hallett M. Pathophysiology of Dystonia. *J. Neural Transm. Suppl.*, 485-488 (2006)

Hallett M, Albanese A, Dressler D, Segal KR, Simpson DM, Truong D, Jankovic J. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon.*, 67:94-114 (2013)

Hallett M, Evinger C, Jankovic J, Stacy M. Update on blepharospasm: report from the BEBRF International Workshop. *Neurology.*, 71(16):1275-82 (2008)

- Harms V, Medizinische Statistik Epidemiologie und Evidence Based Medicine, 2019, 9. Auflage
Harms, Volker (Verlag), 978-3-86026-240-5 (ISBN)
- Hassel TJW, Charles D. Treatment of Blepharospasm and Oromandibular Dystonie with Botulinum
Toxins. *Toxins (Basel)*, 12(4):269 (2020)
- Hamill EB, Yen MT. The History of Blepharospasm in Medicine. *Int Ophthalmol Clin.*, 58(1):3-10
(2018)
- Heckmann JG, Heckmann SM, Lang CJ, Hummel T. Neurological aspects of taste disorders. *Arch
Neurol*, 60:667-671 (2003)
- Hedner M, Larsson M, Arnold N, Zucco GM, Hummel T. Cognitive factors in odor detection, odor
discrimination, and odor identification tasks. *J Clin Exp Neuropsychol*, 32(10):1062-7 (2010)
- Herr T, Hummel T, Vollmer M, Willert C, Veit B, Gamain J, Fleischmann R, Lehnert B, Mueller
JU, Stenner A, Kronenbuerger M. Smell and taste in cervical dystonia. *J Neural Transm. (Vienna)*,
127(3):347-354 (2020)
- Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs
Nerv Syst.*, 18(8):386–404 (2002)
- Hobson J. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Occup Med.*, 65(9):764-5 (2015)
- Holmberg KV, Hoffman MP. Anatomy, Biogenesis and Regeneration of Salivary Glands. *Monogr
Oral Sci.*, 24:1-13 (2014)
- Huang YZ, Edwards MJ, Bhatia KP, Rothwell JC. One-Hz Repetitive Transcranial Magnetic
Stimulation of the Premotor Cortex Alters Reciprocal Inhibition in DYT1 Dystonia. *Mov.
Disord.*, 19:54-59 (2004)
- Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S, Glocker FX. Blepharospasmus. *Neurologie compact*, Georg
Thieme Verlag. Stuttgart 2017
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including
tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a
group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 264(3):237-43 (2007)

Hummel T, Livermore A, Hummel C, Kobal G. Chemosensory event-related potentials in man: relation to olfactory and painful sensations elicited by nicotine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 84(2):192–5 (1992)

Hummel T, Klimek L, Welge-Lüssen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner B, Kobal G. Chemosensory evoked potentials for clinical diagnosis of olfactory disorders. *HNO.*, 48(6):481-5 (2000)

Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, Damm M, Frasnelli J, Gudziol H, Gupta N, Haehner A, Holbrook E, Hong SC, Hornung D, Hüttenbrink KB, Kamel R, Kobayashi M, Konstantinidis I, Landis BN, Leopold DA, Macchi A, Miwa T, Moesges R, Mullol J, Mueller CA, Ottaviano G, Passali GC, Philpott C, Pinto JM, Ramakrishnan VJ, Rombaux P, Roth Y, Schlosser RA, Shu B, Soler G, Stjärne P, Stuck BA, Vodicka J, Welge-Luessen A. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology.*, 56(1):1-30 (2016)

Hwang CJ, Eftekhari K. Benign Essential Blepharospasm: What We Know and What We Don't. *Int Ophthalmol Clin.*, 58(1):11–24 (2018)

I

Ikeda K. New seasonings. *Chem Senses*, 27(9):847-9 (2002)

Ikui A. A review of objective measures of gustatory function. *Acta Otolaryngol Suppl.*, (546):60–8 (2002)

Ip C. W. et al., Dystonie, S1-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 17.01.2023)

K

Kaltenmaier M, Vanselow K, Rollnik J, Maschke M. Therapie des essentiellen Blepharospasmus mit Botulinumtoxin. *Fortschr Neurol Psychiatr.*, 87(7):355-360 (2019)

Kamath V, Paksarian D, Cui L, Moberg PJ, Turetsky BI, Merikangas KR. Olfactory processing in bipolar disorder, major depression, and anxiety. *Bipolar Disorders*, 20(6):547-555 (2018)

Kim HJ, Jeon BS, Lee JY, Cho YJ, Hong KS, Cho JY. Taste function in patients with Parkinson disease. *J Neurol.*, 258(6):1076-9 (2011)

Kim H.-J, Lee D.-H, Cho J.-Y, Cho Y.-J, Hong K.-S. Taste sense in patients with hemifacial spasm. *J Clin Neurosci*, 17(7):950-1 (2010)

Kim YD, Levine MR. Treatment of blepharospasm with botulinum A toxin. *Korean J Ophthalmol.*, 1(2):102-8 (1987)

Kobal G. Gustatory evoked potentials in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 62(6):449–454 (1985)

Khooshnoodi MA, Factor SA, Jinnah HA. Secondary Blepharospasm Associated with Structural Lesions of the Brain. *J Neurol Sci*, 331(0): 98–101 (2013)

Kronenbuerger M, Zobel S, Ilgner J, Finkelmeyer A, Reinacher P, Coenen VA, Wilms H, Kloss M, Kiening K, Daniels C, Falk D, Schulz JB, Deuschl G, Hummel T. Effects of deep brain stimulation of the cerebellothalamic pathways on the sense of smell. *Exp Neurol.*, 222(1):144-52 (2010)

Kronenbuerger M, Belenghi P, Ilgner J, Freiherr J, Hummel T, Neuner I. Olfactory functioning in adults with Tourette syndrome. *PLoS One*, 13(6):e0197598 (2018)

L

Landis BN, Welge-Luessen A, Brämerson A, Bende M, Mueller CA, Nordin S, Hummel T. “Taste Strips” - A rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. *J Neurol*, 256(2):242-248 (2009)

Lang CJ, Leuschner T, Ulrich K, Stössel C, Heckmann JG, Hummel T. Taste in dementing diseases and parkinsonism. *J Neurol Sci.*, 248(1-2):177-84 (2006)

Le Boedec K. Sensitivity and specificity of normality tests and consequences on reference interval accuracy at small sample size: a computer-simulation study. *Vet Clin Pathol.*, 45(4):648-656 (2016)

Leung JL, Lee GT, Lam YH, Chan RC, Wu JY. The use of the Digit Span Test in screening for cognitive impairment in acute medical inpatients. *Int Psychogeriatr.*, 23(10):1569-74 (2011)

Liu G, Zong G, Doty RL, Sun Q. Prevalence and risk factors of taste and smell impairment in a nationwide representative sample of the US population: a cross-sectional study. *BMJ Open.*, 6(11):e013246 (2016)

Lozeron P, Poujois A, Richard A, Masmoudi S, Meppiel E, Woimant F, Kubis N. Contribution of TMS and rTMS in the Understanding of the Pathophysiology and in the Treatment of Dystonia. *Front. Neural Circuits*, 10:90 (2016)

M

Machado TH, Fichman HC, Santos EL, Carvalho VA, Fialho PP, Koenig AM, Fernandes CS, Lourenço RA, Paradela EMP, Caramelli P. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task - FAS. *Dement Neuropsychol*, 3:55-60 (2009)

Mainland JD, Johnson BN, Khan R, Ivry RB, Sobel N. Olfactory impairments in patients with unilateral cerebellar lesions are selective to inputs from the contralesional nostril. *J Neurosci*, 25(27):6362–6371 (2005)

Marsden JF, Ashby P, Limousin-Dowsey P, Rothwell JC, Brown P. Coherence between cerebellar thalamus, cortex and muscle in man: cerebellar thalamus interactions. *Brain.*, 123(Pt 7):1459–70 (2000)

Marek M, Linnepe S, Klein C, Hummel T, Paus S. High prevalence of olfactory dysfunction in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.*, 53:33-36 (2018)

Marsden JF, Ashby P, Limousin-Dowsey P, Rothwell JC, Brown P. Coherence between cerebellar thalamus, cortex and muscle in man: cerebellar thalamus interactions. *Brain.*, 123 (Pt 7):1459–1470 (2000)

Martino D, Defazio G, Alessio G, Abbruzzese G, Girlanda P, Tinazzi M, Fabbrini G, Marinelli L, Majorana G, Buccafusca M, Vacca L, Livrea P, Berardelli A. Relationship between eye symptoms and blepharospasm: a multicenter case-control study. *Mov Disord*, 20(12):1564-70 (2005)

Martino D, Liuzzi D, Macerollo A, Aniello MS, Livrea P, Defazio G. The phenomenology of the geste antagoniste in primary blepharospasm and cervical dystonia. *Mov Disord.*, 25(4):407–12 (2010)

Mascioli G, Berlucchi G, Pierpaoli C, Salvolini U, Barbaresi P, Fabri M, Polonara G. Functional MRI cortical activations from unilateral tactile-taste stimulations of the tongue. *Physiol Behav*, 151:221-229 (2015)

Mato A, Limeres J, Tomás I, Muñoz M, Abuín C, Feijoo JF, Diz P. Management of drooling in disabled patients with scopolamine patches. *Br J Clin Pharmacol.*, 69(6):684-8 (2010)

Möritz RP, Winkler U. Einfluss des Rauchens auf das Riech- und Schmeckvermögen [Effect of smoking on the sense of smell and taste]. *Z Gesamte Hyg.*, 33(12):660–1 (1987)

Müller A, Reichmann H, Livermore A, Hummel T. Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients. *J Neural Transm (Vienna)*, 109(5-6):805–811 (2002)

N

Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.*, 53(4):695-9 (2005)

Navazesh M, Kumar SK; University of Southern California School of Dentistry. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc.*, (2008)

Nevrlý M, Hluštík P, Hok P, Otruba P, Tüdös Z, Kaňovský P. Changes in sensorimotor network activation after botulinum toxin type A injections in patients with cervical dystonia: a functional MRI study. *Exp Brain Res*, 236(10): 2627–2637 (2018)

O

Obermann M, Yaldizli O, De Greiff A, Lachenmayer ML, Buhl AR, Tumczak F, Gizewski ER, Diener HC, Maschke M. Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. *Mov Disord*. 22(8):1117-23 (2007)

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1):97-113 (1971)

P

Patel N, Jankovic J, Hallett M. Sensory aspects of movement disorders. *Lancet Neurol.*, 13(1):100-12 (2014)

Patel RM, Pinto JM. Olfaction: anatomy, physiology, and disease. *Clin Anat*, 27(1):54-60 (2014)

Pelzer EA, Melzer C, Timmermann L, von Cramon DY, Tittgemeyer M. Basal ganglia and cerebellar interconnectivity within the human thalamus. *Brain Struct Funct.*, 222(1):381–392 (2017)

Q

Quartarone A, Hallett M. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov Disord.*, 28(7):958-67 (2013)

Quartarone A, Sant'Angelo A, Battaglia F, Bagnato S, Rizzo V, Morgante F, Rothwell JC, Siebner HR, Girlanda P. Enhanced long-term potentiation-like plasticity of the trigeminal blink reflex circuit in blepharospasm. *J Neurosci.*, 26(2):716-21 (2006)

R

Rawal S, Hoffman HJ, Bainbridge KE, Huedo-Medina TB, Duffy VB. Prevalence and Risk Factors of Self-Reported Smell and Taste Alterations: Results from the 2011-2012 US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Chem Senses*, 41(1):69-76 (2016)

Reutter K. Geschmackssystem. Herausgeber: Benninghoff A, Drenckhahn D. In: *Anatomie: makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie*. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, 755-760 (2004)

Restuccia D, Valeriani M, Barba C, Le Pera D, Capecci M, Filippini V, Molinari M. Functional Changes of the Primary Somatosensory Cortex in Patients with Unilateral Cerebellar Lesions. *Brain*, 124:757-768 (2001)

Romano R, Bertolino A, Gigante A, Martino D, Livrea P, Defazio G. Impaired cognitive functions in adult-onset primary cranial cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*, 20(2):162-5 (2014)

Rona S, Berardelli A, Vacca L, Inghilleri M, Manfredi M. Alterations of Motor Cortical Inhibition in Patients with Dystonia. *Mov. Disord.*, 13:118-124

Rosenstengel C, Matthes M, Baldauf J, Fleck S, Schroeder H. Hemifacial spasm—conservative and surgical treatment options. *Dtsch Arztebl*, 109(41): 667–73 (2012)

Roth RM, Erdodi LA, McCulloch LJ, Isquith PK. Much ado about norming: the Behavior Rating Inventory of Executive Function. *Child Neuropsychol.*, 21(2):225-33 (2015)

S

Sato M, Kodama N, Sasaki T, Ohta M. Olfactory evoked potentials: experimental and clinical studies. *J Neurosurg.*, 85(6):1122–6 (1996)

Schöls L, Asmus F. Dystonien und Dyskinesien. Herausgeber: Brandt T, Diener HC, Gerloff C. In: Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. W. Kohlhammer GmbH Stuttgart, 1024-1049 (2012)

Schulte-Mattler WJ. Use of botulinum toxin A in adult neurological disorders: efficacy, tolerability and safety. *CNS Drugs*. 22(9):725-38 (2008)

Setthawatcharawanich S, Sathirapanya P, Limapichat K, Phabphal K. Factors associated with quality of life in hemifacial spasm and blepharospasm during long-term treatment with botulinum toxin. *Qual Life Res.*, 20(9):1519-23 (2011)

Sforza C, Rango M, Galante D, Bresolin N, Ferrario VF. Spontaneous blinking in healthy persons: an optoelectronic study of eyelid motion. *Ophthalmic Physiol Opt.*, 28(4):345-53 (2008)

Shah M, Deeb J, Fernando M, Noyce A, Visentin E, Findley LJ, Hawkes CH. Abnormality of taste and smell in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.*, 15(3):232-7 (2009)

Shakkottai VG, Batla A, Bhatia K, Dauer WT, Dresel C, Niethammer M, Eidelberg D, Raike RS, Smith Y, Jinnah HA, Hess EJ, Meunier S, Hallett M, Fremont R, Khodakhah K, LeDoux MS, Popa T, Gallea C, Lehericy S, Bostan AC, Strick PL. Current Opinions and Areas of Consensus on the Role of the Cerebellum in Dystonia. *Cerebellum*, 16(2):577-594 (2017)

Sienkiewicz-Jarosz H, Scinska A, Kuran W, Ryglewicz D, Rogowski A, Wrobel E, Korkosz A, Kukwa A, Kostowski W, Bienkowski P. Taste responses in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 76(1):40-6 (2005)

Silveira-Moriyama L¹, Schwingenschuh P, O'Donnell A, Schneider SA, Mir P, Carrillo F, Terranova C, Petrie A, Grosset DG, Quinn NP, Bhatia KP, Lees AJ. Olfaction in patients with suspected parkinsonism and scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 80(7):744-8 (2009)

Sławek J, Madaliński MH, Maciag-Tymecka I, Dużyński W. Frequency of side effects after botulinum toxin A injections in neurology, rehabilitation and gastroenterology. *Pol Merkur Lekarski.*, 18(105):298-302 (2005)

Spielman A. Interaction of Saliva and Taste. *J Dent Res.*, 69(3):838-43 (1990)

V

Valls-Sole J, Defazio G. Blepharospasm: Update on Epidemiology, Clinical Aspects, and Pathophysiology. *Front Neurol.*, 7:45 (2016)

Vennemann MM, Hummel T, Berger K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol.*, 255(8):1121–6 (2008)

Volkman J. Dystonie. Herausgeber: Oerter WH, Deuschl G, Poewe W. In: *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 229-266 (2012)

W

Wabbels B, Reichel G, Fulford-Smith A, Wright N, Roggenkämper P. Double-blind, randomised, parallel group pilot study comparing two botulinum toxin type A products for the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm (Vienna)*. 118(2):233-9 (2011)

Wenzel T, Schnider P, Griengl H, Birner P, Nepp J, Auff E. Psychiatric disorders in patients with blepharospasm - a reactive pattern? *J Psychosom Res.*, 48(6):589-91 (2000)

Westervelt HJ, Ruffolo JS, Tremont G. Assessing olfaction in the neuropsychological exam: The relationship between odor identification and cognition in older adults. *Arch Clin Neuropsychol*, 20(6):761-769 (2005)

Whitcroft KL, Cuevas M, Haehner A, Hummel T. Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. *Laryngoscope.*, 127(2):291–5 (2017)

Y

Yang J, Shao N, Song W, et al. Nonmotor symptoms in primary adult-onset cervical dystonia and blepharospasm. *Brain Behav.*, 7(2):e00592 (2016)

Yen MT. Developments in the treatment of benign essential blepharospasm. *Curr Opin Ophthalmol.*, 29(5):440-444 (2018)

Z

Zagui RM, Matayoshi S, Moura FC. Adverse effects associated with facial application of botulinum toxin: a systematic review with meta-analysis. *Arq Bras Oftalmol*, 71(6):894-901 (2008)

Zobel S, Hummel T, Ilgner J, Finkelmeyer A, Habel U, Timmann D, Schulz JB, Kronenbuerger M. Involvement of the human ventrolateral thalamus in olfaction. *J Neurol*, 257(12):2037-43 (2010)

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen einen großen Dank aussprechen, die mich bei der Verfassung dieser Dissertation unterstützt haben.

Zunächst gilt einen besonderen Dank an die Teilnehmer der Studie zum Riechen und Schmecken beim Blepharospasmus. Ohne die Blepharospasmus-Patienten und die Kontrollpersonen wäre diese Arbeit gar nicht erst möglich gewesen.

Ich möchte mich bei Frau Professor Flöel, Direktorin der Klinik und Poliklinik für Neurologie an der Universitätsmedizin Greifswald, für die Möglichkeit meine Dissertation in dieser Klinik zu verfassen, bedanken.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn PD Dr. Kronenbürger, mein Doktorvater, für den großen Einsatz, die Organisation der Studie und das Vorantreiben der Schriftverfassung.

Zudem möchte ich mich bei Herrn Professor Tost und der Universitätsaugenklinik für die Hilfe bei der Patientenrekrutierung und für die fachliche Beratung bedanken.

Ein Dank gilt an Herrn Dr. Vollmer für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Studienergebnisse.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. Veit, Herrn Dr. Willert und Frau Dr. Stenner für die Hilfe bei der Rekrutierung der Blepharospasmus-Patienten bedanken.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei Herrn Professor Hummel aus der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der TU-Dresden und bei Herrn Dr. Lehnert, HNO-Klinik Universitätsmedizin Greifswald bei der fachlichen Beratung und der Beantwortung meiner Fragen bedanken.

Sowohl für die Durchsicht der Arbeit, als auch für die emotionale Unterstützung und für die Ermutigungen möchte ich mich ganz herzlich bei Thorsten Herr bedanken.

Zum Schluss möchte ich meiner Familie danken, ohne deren Hilfe das Medizinstudium nicht möglich gewesen wäre. Meiner Mutter danke ich für die tägliche Inspiration und das offene Ohr. Ich bedanke mich bei meinem Vater, der mich gelehrt hat, niemals aufzugeben. Und zuletzt bedanke ich mich bei meinen Geschwistern, die es immer wieder schaffen mir ein Lächeln aufs Gesicht zu zaubern.

8. Anhang

8.1. Anamnesebogen

Name, Vorname:

Geschlecht: M W

Geburtsdatum:

Adresse :

Telefonnummer:

Tabak: J N Zigaretten/Tag: Pack years:

Alkohol: J N

Schulbildung:

Dauer der schulischen Ausbildung:

Beruf:

Vorerkrankungen/HNO Untersuchung:

Operationen:

Allergien:

Regelmäßige Impfungen: J N

Medikamente:

Riechfunktion: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Schmeckfunktion: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Familienanamnese:

Wattengewicht: vor nach

Bei Patient/in:

- BSP Beginn:

- Letzte Botox-Behandlung:

- Nächste Botox-Behandlung:

8.2.Riechtests

Schwellentest	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							

16							
Schwelle:							

Diskriminationstest	Rot	Grün	Blau
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			

Identifikationstest:				
1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Honig	Schuhleder	Klebstoff
3	Honig	Zimt	Vanille	Schokolade
4	Schnittlauch	Zwiebel	Fichte	Pfefferminz
5	Banane	Kirsche	Walnuss	Kokos
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit
7	Gummibär	Kaugummi	Kekse	Lakritz
8	Gummi	Terpentin	Menthol	Senf
10	Zigarette	Wein	Kaffee	Kerzenrauch
11	Pfirsich	Apfel	Melone	Orange
12	Senf	Pfeffer	Zimt	Gewürznelke
13	Birne	Pflaume	Ananas	Pfirsich
14	Rose	Himbeere	Kamille	Kirsche
15	Rum	Anis	Honig	Fichte
16	Schinken	Brot	Käse	Fisch
9	Knoblauch	Zwiebel	Sauerkraut	Möhren

Auswertung:

Schwellentest	
Diskriminationstest	
Identifikationstest	

Gesamtergebnis	
----------------	--

8.3. Schmecktest

U	Süß	Sauer	Salzig	Bitter	Kein Geschmack
D	Süß	Sauer	Salzig	Bitter	Kein Geschmack
P	Süß	Sauer	Salzig	Bitter	Kein Geschmack
L	Süß	Sauer	Salzig	Bitter	Kein Geschmack
H	Süß	Sauer	Salzig	Bitter	Kein Geschmack
G	Süß	Sauer	Salzig	Bitter	Kein Geschmack
C	Süß	Sauer	Salzig	Bitter	Kein Geschmack

O	Süß	Sauer	Salzig	Bitter	Kein Geschmack
K	Süß	Sauer	Salzig	Bitter	Kein Geschmack
V	Süß	Sauer	Salzig	Bitter	Kein Geschmack
F	Süß	Sauer	Salzig	Bitter	Kein Geschmack
B	Süß	Sauer	Salzig	Bitter	Kein Geschmack
J	Süß	Sauer	Salzig	Bitter	Kein Geschmack
N	Süß	Sauer	Salzig	Bitter	Kein Geschmack
A	Süß	Sauer	Salzig	Bitter	Kein Geschmack
E	Süß	Sauer	Salzig	Bitter	Kein Geschmack
I	Süß	Sauer	Salzig	Bitter	Kein Geschmack
M	Süß	Sauer	Salzig	Bitter	Kein Geschmack
Gesamt:					

8.4. Bögen zur neurophysiologischen Testung der Probanden

Digit Span Test Forward / Backward

Forward

Item	Zahlenreihe	Richtig	Falsch
1.a	1 – 7	[0] 1	[0] 0
b	6 – 3	[0] 1	[0] 0
2.a	5 – 8 – 2	[0] 1	[0] 0
b	6 – 9 – 4	[0] 1	[0] 0
3.a	6 – 4 – 3 – 9	[0] 1	[0] 0
b	7 – 2 – 8 – 6	[0] 1	[0] 0
4.a	4 – 2 – 7 – 3 – 1	[0] 1	[0] 0
b	7 – 5 – 8 – 3 – 6	[0] 1	[0] 0
5.a	6 – 1 – 9 – 4 – 7 – 3	[0] 1	[0] 0
b	3 – 9 – 2 – 4 – 8 – 7	[0] 1	[0] 0
6.a	5 – 9 – 1 – 7 – 4 – 2 – 8	[0] 1	[0] 0
b	4 – 1 – 7 – 9 – 3 – 8 – 6	[0] 1	[0] 0
7.a	5 – 8 – 1 – 9 – 2 – 6 – 4 – 7	[0] 1	[0] 0

b	3 - 8 - 2 - 9 - 5 - 1 - 7 - 4	[0] 1	[0] 0
8.a	2 - 7 - 5 - 8 - 6 - 2 - 5 - 8 - 4	[0] 1	[0] 0
b	7 - 1 - 3 - 9 - 4 - 2 - 5 - 6 - 8	[0] 1	[0] 0

Backward

Item	Zahlenreihe	Richtig	Falsch
1.a	2 - 4	[0] 1	[0] 0
b	5 - 7	[0] 1	[0] 0
2.a	6 - 2 - 9	[0] 1	[0] 0
b	4 - 1 - 5	[0] 1	[0] 0
3.a	3 - 2 - 7 - 9	[0] 1	[0] 0
b	4 - 9 - 6 - 8	[0] 1	[0] 0
4.a	1 - 5 - 2 - 8 - 6	[0] 1	[0] 0
b	6 - 1 - 8 - 4 - 3	[0] 1	[0] 0
5.a	5 - 3 - 9 - 4 - 1 - 8	[0] 1	[0] 0
b	7 - 2 - 4 - 8 - 5 - 6	[0] 1	[0] 0
6.a	8 - 1 - 2 - 9 - 3 - 6 - 5	[0] 1	[0] 0
b	4 - 7 - 3 - 9 - 1 - 2 - 8	[0] 1	[0] 0

7.a	9-4-3-7-6-2-5-8	[0] 1	[0] 0
b	7-2-8-1-9-6-5-3	[0] 1	[0] 0

Auswertung:

Forward: /16

Backward: /14

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

NAME :

Ausbildung :

Geschlecht :

Geburtsdatum :

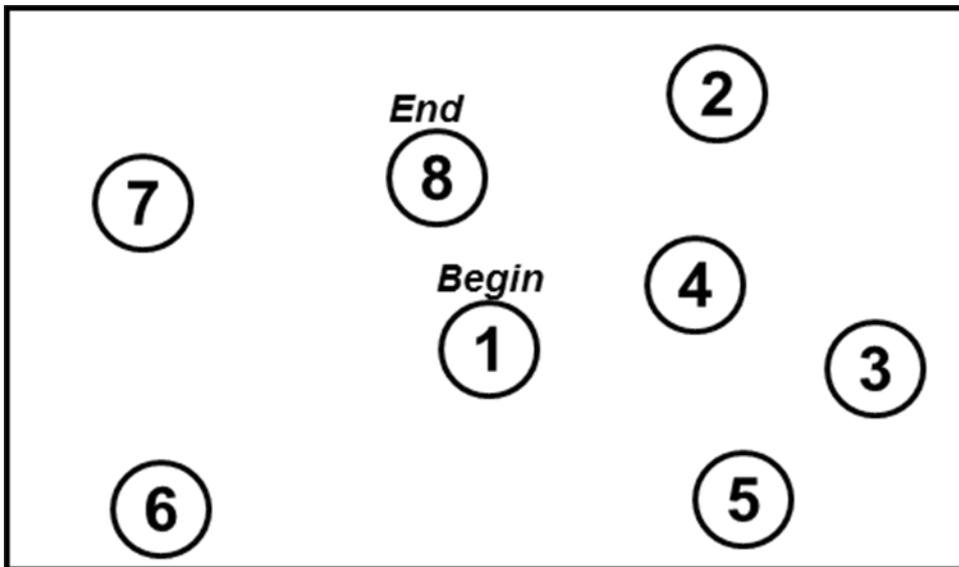
DATUM :

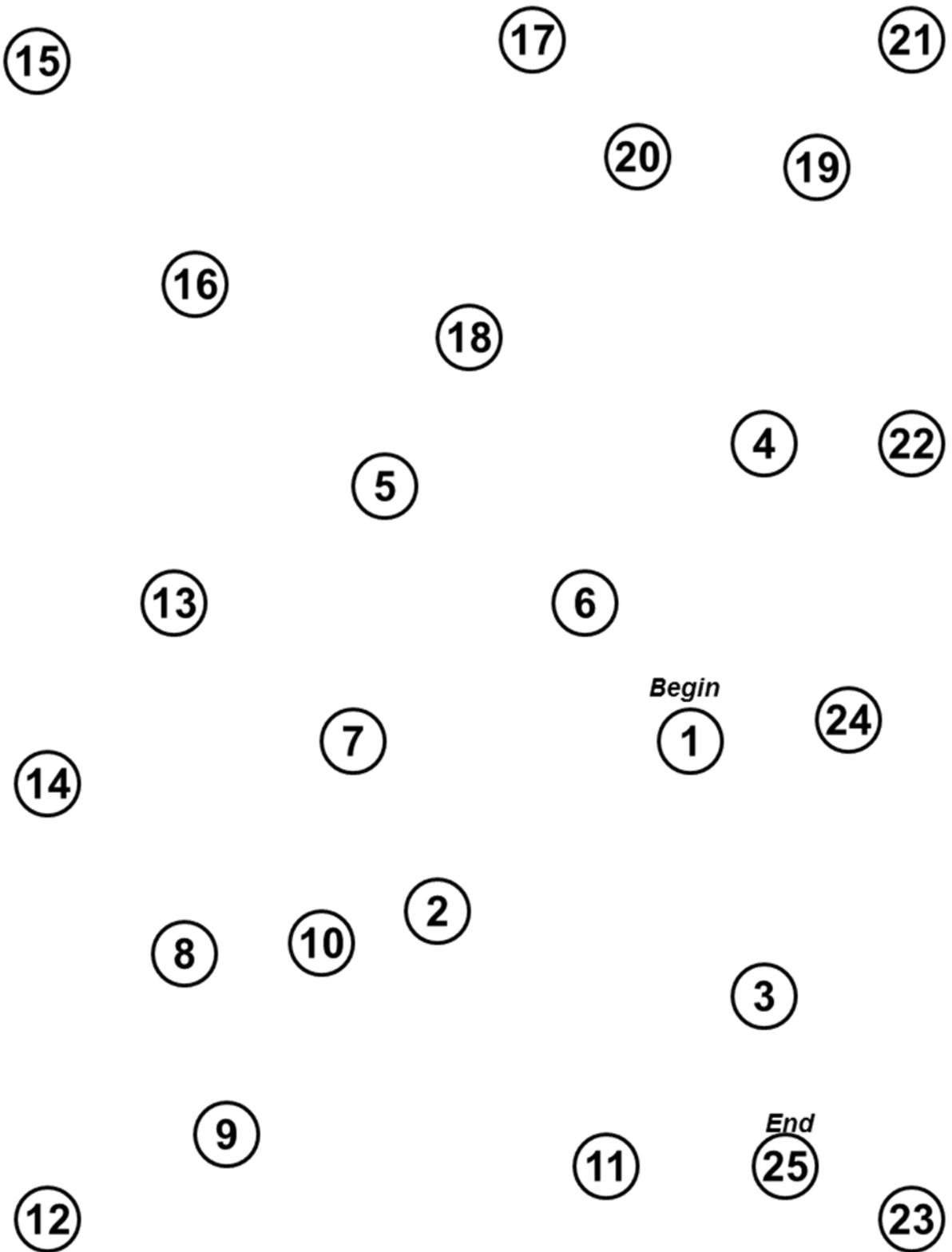
VISUOSPATIAL / EXEKUTIV							PUNKTE
<p style="text-align: center;">[]</p>	<p>Würfel nach- zeichnen</p>	Eine Uhr zeichnen (Zehn nach elf) (3 Punkte)				[] /5 Kontur Zahlen Zeiger	
BENENNEN							PUNKTE
<p>[]</p>	<p>[]</p>	<p>[]</p>			___/3		
GEDÄCHTNIS							PUNKTE
Wortliste vorlesen, wiederholen lassen. 2 Durchgänge. Nach 5 Minuten überprüfen (s.u.)		GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Keine Punkte
		1.Versuch	[]	[]	[]	[]	
		2.Versuch	[]	[]	[]	[]	
AUFMERKSAMKEIT							PUNKTE
Zahlenliste vorlesen (1 Zahl/ Sek.)		In der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen [] 2 1 8 5 4 Rückwärts wiederholen [] 7 4 2					___/2
Buchstabenliste vorlesen (1 Buchst./Sek.). Patient soll bei jedem Buchstaben „A“ mit der Hand klopfen. Keine Punkte bei 2 oder mehr Fehlern		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB					___/1
Fortlaufendes Abziehen von 7 , mit 100 anfangen [] 93		[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	[]	___/3 <small>4 oder 5 korrekte Ergebnisse: 3 P., 2 oder 3 korrekt: 2 P., 1 korrekt: 1 P., 0 korrekt: 0 P.</small>
SPRACHE							PUNKTE
Wiederholen: „Ich weiß lediglich, dass Hans heute an der Reihe ist zu helfen.“ [] „Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren.“ []							___/2
Möglichst viele Wörter in einer Minute benennen, die mit dem Buchstaben F beginnen [] _____ (N ≥ 11 Wörter)							___/1
ABSTRAKTION							PUNKTE
Gemeinsamkeit von z.B. Banane und Apfelsine = Frucht [] Eisenbahn - Fahrrad [] Uhr - Lineal							___/2
ERINNERUNG							PUNKTE
Worte erinnern OHNE HINWEIS		GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Punkte nur bei richtigem Nennen OHNE Hinweis
		[]	[]	[]	[]	[]	
Optional		Hinweis zu Kategorie	[]	[]	[]	[]	
		Mehrfachauswahl	[]	[]	[]	[]	___/5
ORIENTIERUNG							PUNKTE
[] Datum [] Monat [] Jahr [] Wochentag [] Ort [] Stadt							___/6
© Z Nasreddine MD Version 7. Nov. 2004 deutsche Übersetzung: SM Bartusch, SG Zipper		Normal ≥ 26 / 30					TOTAL
www.mocatest.org Untersucher: _____							___/30 + 1 Punkt wenn ≤ 12 Jahre Ausbildung

Trail Making Test

Teil A

Beispiel



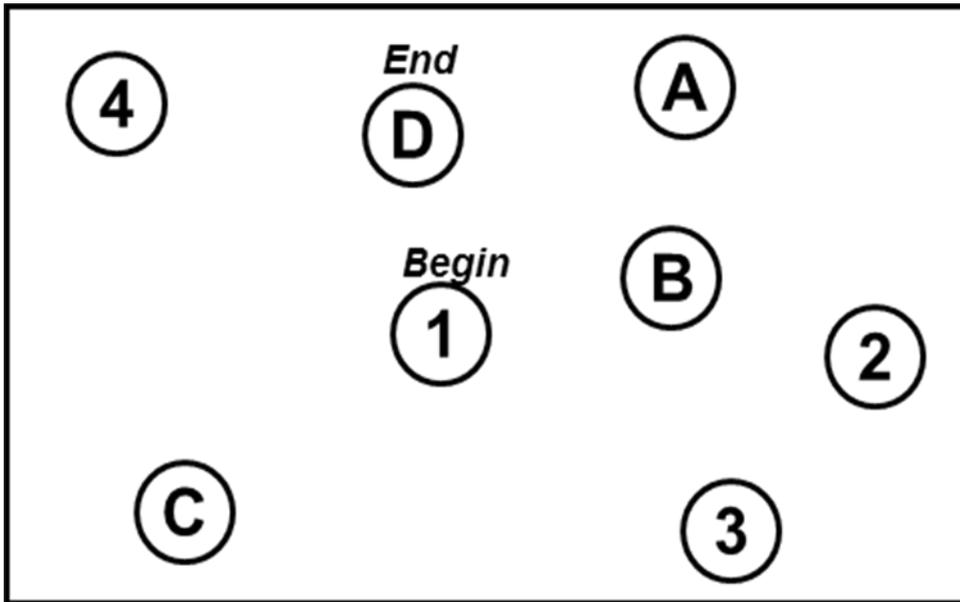


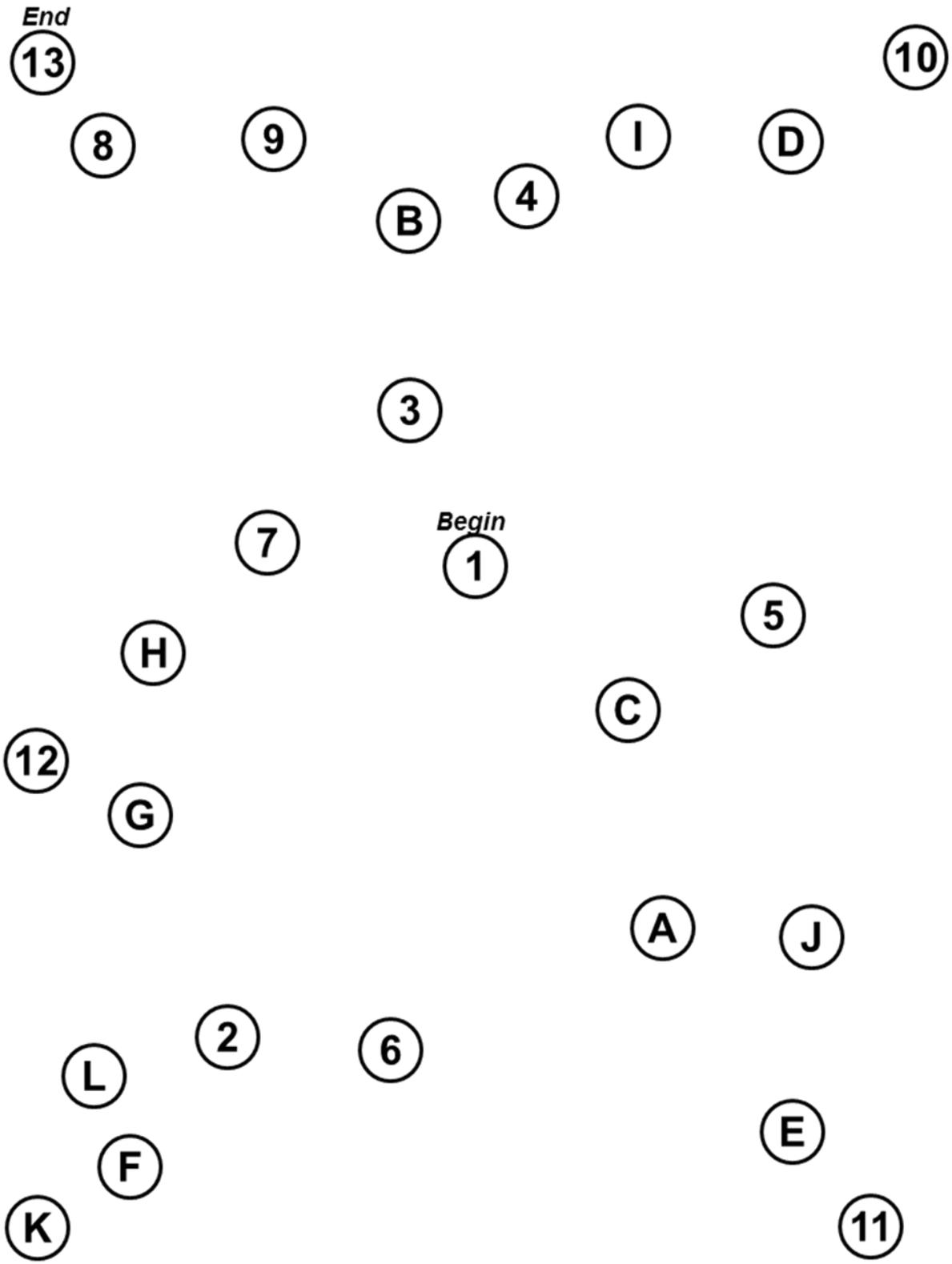
Gesamtzeit Teil A:

Trail Making Test

Teil B

Beispiel





Gesamtzeit Teil B:

BSI - Brief Symptom Inventory

Überhaupt nicht	Ein wenig	Ziemlich	Stark	Sehr stark
0	1	2	3	4

Litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...					
1. Nervosität oder innerem Zittern	0	1	2	3	4
2. Ohnmachts- und Schwindelgefühlen	0	1	2	3	4
3. der Idee, dass irgendjemand Macht über Ihre Gedanken hat	0	1	2	3	4
4. dem Gefühl, dass andere an den meisten Ihrer Schwierigkeiten Schuld sind	0	1	2	3	4
5. Gedächtnisschwierigkeiten	0	1	2	3	4
6. dem Gefühl, leicht reizbar oder verärgerbar zu sein	0	1	2	3	4
7. Herz- oder Brustschmerzen	0	1	2	3	4
8. Furcht auf offenen Plätzen oder auf der Straße	0	1	2	3	4
9. Gedanken, sich das Leben zu nehmen	0	1	2	3	4
10. dem Gefühl, dass man den meisten Menschen nicht trauen kann	0	1	2	3	4
11. schlechtem Appetit	0	1	2	3	4
12. plötzlichem Erschrecken ohne Grund	0	1	2	3	4
13. Gefühlsausbrüchen, denen gegenüber Sie machtlos waren	0	1	2	3	4
14. Einsamkeitsgefühlen, selbst wenn Sie in Gesellschaft sind	0	1	2	3	4

15. dem Gefühl, dass es Ihnen schwerfällt, etwas anzufangen	0	1	2	3	4
16. Einsamkeitsgefühlen	0	1	2	3	4
17. Schwerkut	0	1	2	3	4
18. dem Gefühl, sich für nichts zu interessieren	0	1	2	3	4
19. Furchtsamkeit	0	1	2	3	4
20. Verletzlichkeit in Gefühlsdingen	0	1	2	3	4
21. dem Gefühl, dass die Leute unfreundlich sind oder Sie nicht leiden können	0	1	2	3	4
22. Minderwertigkeitsgefühlen gegenüber anderen	0	1	2	3	4
23. Übelkeit oder Magenverstimmung	0	1	2	3	4
24. dem Gefühl, dass andere Sie beobachten oder über Sie reden	0	1	2	3	4
25. Einschlafschwierigkeiten	0	1	2	3	4
26. dem Zwang, wieder und wieder nachzukontrollieren, was Sie tun	0	1	2	3	4
27. Schwierigkeiten, sich zu entscheiden	0	1	2	3	4
28. Furcht vor Fahrten in Bus, Straßenbahn, U-Bahn oder Zug	0	1	2	3	4
29. Schwierigkeiten beim Atmen	0	1	2	3	4
30. Hitzewallungen oder Kälteschauern	0	1	2	3	4
31. der Notwendigkeit, bestimmte Dinge, Orte oder Tätigkeiten zu meiden, weil Sie durch diese erschreckt werden	0	1	2	3	4
32. Leere im Kopf	0	1	2	3	4
33. Taubheit oder Kribbeln in einzelnen Körperteilen	0	1	2	3	4

34. dem Gefühl, dass Sie für Ihre Sünden bestraft werden sollen	0	1	2	3	4
35. einem Gefühl der Hoffnungslosigkeit angesichts der Zukunft	0	1	2	3	4
36. Konzentrationsschwierigkeiten	0	1	2	3	4
37. Schwächegefühl in einzelnen Körperteilen	0	1	2	3	4
38. dem Gefühl, gespannt oder aufgeregt zu sein	0	1	2	3	4
39. Gedanken an den Tod oder ans Sterben	0	1	2	3	4
40. dem Drang , jemanden zu schlagen, zu verletzen oder ihm Schmerz zuzufügen	0	1	2	3	4
41. dem Drang, Dinge zu zerbrechen oder zu zerschmettern	0	1	2	3	4
42. starker Befangenheit im Umgang mit anderen	0	1	2	3	4
43. Abneigung gegen Menschenmengen, z.B. beim Einkaufen oder im Kino	0	1	2	3	4
44. dem Eindruck, sich einer anderen Person nie so richtig nahe fühlen zu können	0	1	2	3	4
45. Schreck- oder Panikanfällen	0	1	2	3	4
46. der Neigung, immer wieder in Erörterungen und Auseinandersetzungen zu geraten	0	1	2	3	4
47. Nervosität, wenn Sie allein gelassen werden	0	1	2	3	4
48. mangelnder Anerkennung Ihrer Leistung durch andere	0	1	2	3	4
49. so starker Ruhelosigkeit, dass Sie nicht stillsitzen können	0	1	2	3	4
50. dem Gefühl, wertlos zu sein	0	1	2	3	4
51. dem Gefühl, dass die Leute Sie ausnutzen, wenn Sie es zulassen würden	0	1	2	3	4

52. Schuldgefühlen	0	1	2	3	4
53 dem Gedanken, dass irgendetwas mit Ihrem Verstand nicht in Ordnung ist	0	1	2	3	4

8.5. Blepharospasm severity scale

Intensität

A1) Art des Lidspasmus

- Kurz: Schließung < 3 s.; vollständige Schließung = 1 Punkt
- Verlängert: Schließung \geq 3 s.; unvollständige Schließung = 2 Punkte
- Verlängert: Schließung \geq 3 s.; vollständige Schließung = 3 Punkte

A2) Apraxie Lidöffnung

- Ja = 2 Punkte
- Nein = 0 Punkte

A3) Orbicularis oculi Spasmen während des Schreibens

- Ja = 1 Punkt
- Nein = 0 Punkte

A4) durchschnittliche Dauer der verlängerten vollständigen Lidschließung (Spasmus), während Pat. ruhig, offene Augen 2 min.

- 3-4 s. = 1 Punkt
- 4,1-5 s. = 2 Punkte
- > 5 s. = 3 Punkte

Frequenz

B1) Anzahl Augenzwinkern + Lidspasmen / min (während Pat. ruhig, offene Augen 2 min.)

- 1-18 Zwinkern+Lidspasmen /min = 1 Punkt
- 19-32 Zwinkern+Lidspasmen /min = 2 Punkte
- > 32 Zwinkern+Lidspasmen /min = 3 Punkte

B2) Anzahl verlängerter Lidspasmen mit vollständiger Schließung / min

- 1-3 / min = 1 Punkt
- 3,1-7 / min = 2 Punkte
- > 7 / min = 3 Punkte

Gesamt =