

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

## **Riechen und Schmecken bei der zervikalen Dystonie**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2020

Vorgelegt von:

Thorsten Herr

Geb. am: 06.05.1995

In: Bühl

Dekan: Prof. Dr. med Hans Grabe

1. Gutachter: PD Dr. med Martin Kronenbürger

2. Gutachter: Prof. Dr. med Jessica Freiherr

(3. Gutachter:)

Ort, Raum: Universitätsklinik Greifswald Seminarraum Neurologie (Raum Nr. 1.0.1)

Tag der Disputation: 22.04.2022

## **Inhalt**

Widmung.....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	6
1. EINLEITUNG .....	8
1.1 Krankheitsbild .....	8
1.2 Einteilungen .....	10
1.3 Hypothesen zur Pathophysiologie der Dystonie .....	12
1.3.1 Fehlende laterale Hemmung.....	12
1.3.2 Sensorische Abweichungen.....	14
1.3.3 Gestörte neuronale Plastizität .....	16
1.4 Grundlagen des Riechens .....	18
1.5 Grundlagen des Schmeckens .....	21
1.6 Arbeitshypothese und Fragestellung .....	23
2. METHODEN .....	24
2.1 Teilnehmer.....	24
2.1.1 Patienten .....	24
2.1.2 Kontrollgruppe.....	26
2.2 Untersuchungen.....	27
2.2.1 Demographische Daten und Anamnese .....	27
2.2.2 Riechen.....	27
2.2.3 Schmecken .....	31
2.2.4 Beurteilung der motorische Störungen mittels Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS).....	34
2.2.5 Erfassung von Komorbiditäten .....	35
2.2.6 Neuropsychologische Testung .....	36
2.3 Statistik .....	38
3. ERGEBNISSE .....	40
3.1 Untersuchte Teilnehmer .....	40
3.2 Ergebnisse der Riechuntersuchungen.....	43
3.3 Ergebnisse der Untersuchungen zum Schmecken.....	45
3.4 Neuropsychologische Untersuchungen und psychiatrischen Komorbiditäten .....	47
3.5 Lineare Regressionsanalyse zum Riechen und Schmecken.....	49
4. DISKUSSION .....	50

4.1 Vergleich der Ergebnisse zum Riechen aus dieser Studie mit denen in der Literatur ....	50
4.2 Zusammenhang zwischen Riechstörung und der Pathophysiologie der Dystonie .....	53
4.3 Vergleich der Ergebnisse zum Schmecken mit den Ergebnissen in der Literatur und Zusammenhang zwischen Schmeckstörung und der Pathophysiologie der Dystonie .....	56
4.4 Bewertung der Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse .....	57
4.5 Stärken und Schwächen der Studie .....	58
4.6 Bedeutung der Studie und Ausblick .....	60
5. ZUSAMMENFASSUNG .....	62
6. DANKSAGUNG .....	63
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	64
8. ANHANG .....	78
9. PUBLIKATION .....	99
10. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	107

**Widmung**

**Meiner Familie**

## Abkürzungsverzeichnis

BSI	Brief Symptom Inventory
bzw.	beziehungsweise
cCT	craniale Computertomographie
cm	Zentimeter
d.h.	das heißt
EMG	Elektromyografie
etc.	et cetera
fMRT	funktionelle Magnet Resonanz Tomografie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GSI	Global Severity Index
KH-Dauer	Krankheitsdauer
M.	Morbus
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRT	Magnet Resonanz Tomografie
N.	Nervus
NRS	Numerische Rating-Skala
PSDI	Positive Symptom Distress Index
PST	Positive Symptom Total
SDI	Schwelle, Diskrimination, Identifikation
sec.	Sekunde
SHT	Schädel-Hirn-Trauma

SWEDDs	Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit
Tab.	Tabelle
TMT	Trail-Making-Test
TWSTRS	Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Test
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

## **1. EINLEITUNG**

Die zervikale Dystonie ist eine neurologische Bewegungsstörung [Volkman 2012, Patel et al. 2013]. Sie ist die häufigste Form der fokalen Dystonien mit Beginn im Erwachsenenalter [Defazio et al. 2004, Nutt et al. 1988]. Der Begriff „Dystonie“ stammt aus dem Altgriechischen, wobei „dys“ schlecht und „tonus“ Spannung bedeutet [Patel et al. 2013, Volkman 2012]. Mit dieser Übersetzung kann auch das wichtigste klinische Merkmal einer Dystonie erklärt werden: sie ist gekennzeichnet durch dauerhaft oder intermittierend auftretendes, ungewolltes Anspannen der Muskulatur einer oder mehrerer Körperregionen [Richardson 2015, Shakkottai et al. 2017]. Bei der zervikalen Dystonie führt dies zu abnormen Fehlhaltungen (sogenannter Schiefhals) oder unwillkürlichen, zitterartigen Bewegungen des Kopfes (sogenannter dystoner Tremor) [Breakefield et al. 2008]. 1911 bezeichnete der Neurologe Hermann Oppenheim erstmals eine „bestimmte Krampfkrankheit“ als Dystonie und prägte damit den bis heute gebräuchlichen Terminus [Newby et al. 2017]. Seither hat sich das Verständnis des Krankheitsbildes weiterentwickelt [Volkman 2012]. Ein Fokus der gegenwärtigen Forschung zum besseren Verständnis der Dystonie ist der Nachweis von nicht-motorischen Störungen, wie Veränderungen beim Schmecken oder Riechen.

### **1.1 Krankheitsbild**

Die zervikale Dystonie betrifft Männer etwas weniger häufig als Frauen (Verhältnis 1:1,4 bis 1:2,2) [Crown 2007]. Dabei beginnt die Erkrankung bei Männern durchschnittlich im Alter von 39,2 Jahren und bei Frauen im Alter von durchschnittlich 42,9 Jahren [Crown 2007]. Die Erkrankung ist im Vergleich zu anderen neurologischen Erkrankungen wie dem Schlaganfall oder der Polyneuropathie eine wahrscheinlich eher seltene Erkrankung und betrifft etwa 8-9 von 100.000 Einwohnern [Crown 2007].

Entsprechend der vorherrschenden Kopfhaltung wird bei der zervikalen Dystonie von einem Anterocollis (Kopf und Hals sind nach vorne gebeugt), einem Laterocollis (Kopf und Hals sind seitlich geneigt) oder einem Retrocollis (Kopf und Hals sind nach hinten geneigt) gesprochen [Volkman 2012]. Bei einer isolierten Neigung des Kopfes zur Seite, ohne Seitneigung des Halses spricht man von einem Laterocaput [Volkman 2012]. Verdrehungen des Halses oder Kopfes bezeichnet man als Torticollis oder Torticaput [Tatu et al. 2017]. Zusätzlich kann es



auch zu einem einseitigen Schulterhochstand durch die Beteiligung der Schultermuskulatur kommen [Tatu et al. 2017].

Neben den motorischen Störungen finden sich bei der zervikalen Dystonie auch eine Reihe von nicht-motorischen Störungen [Kuyper et al. 2011]. Hierzu zählen psychiatrische Erkrankungen, wie Depression oder Angststörungen [Steinlecher et al. 2017; Wenzel et al. 1998]. Aufgrund dieser Komorbiditäten wurde die zervikale Dystonie im zwanzigsten Jahrhundert zunächst als primär psychiatrische oder psychosomatische Erkrankung angesehen [Newby et al. 2017].

Über die letzten 15 bis 20 Jahren wurden jedoch neben der Bewegungsstörung weitere neurologische Veränderungen bei Patienten mit einer zervikalen Dystonie beschrieben [Stamelou et al. 2012]. Zu diesen Veränderungen zählen unter anderem Störungen im sensorischen System [Patel et al. 2014]. So können Nackenschmerzen ein erstes Symptom einer zervikalen Dystonie sein, die Wochen bis Monate vor Beginn der Dystonie auftreten [Patel et al. 2014, Chan et al. 1991, Jankovic et al. 1991]. Weitere Symptome, welche den sensiblen Störungen der zervikalen Dystonie zugeschrieben werden, sind die sogenannten „alleviating manoeuvres“, die auch als „sensorische Tricks“ oder „geste antagoniste“ bezeichnet werden [Volkman 2012]. Mit Hilfe von leichten Berührungen oder dem Auflegen, beispielsweise der Hand, auf den Nacken, das Gesicht oder andere Körperareale, können Patienten die Dystonie teilweise oder vollständig für eine kurze Zeit bessern [Patel et al. 2014]. Ein weiteres Beispiel für eine Störung des sensiblen Systems bei der zervikalen Dystonie ist eine Beeinträchtigung der räumlichen und zeitlichen Diskrimination sensibler Reize [Bara-Jimenez et al. 2000].

Neben den Störungen im sensiblen System wurden bei Dystonie-Patienten auch neuropsychologische Defizite beschrieben [Kuyper et al. 2011]. Im Vergleich zu gesunden Personen haben Patienten mit zervikaler Dystonie eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnisses, des Kurzzeitgedächtnisses, der Exekutivfunktionen oder der Denkgeschwindigkeit [Allam et al. 2007, Romano et al. 2014].

Diese nicht-motorischen Symptome werden jedoch noch nicht bei der Einteilung einer Dystonie berücksichtigt [Volkman 2012].

## 1.2 Einteilungen

Es gibt verschiedene Möglichkeiten eine Dystonie zu klassifizieren [Albanese et al. 2013, Skogseid 2014, Volkmann 2012]. Gängige Einteilungen richten sich nach den betroffenen Körperarealen (topische Verteilung), der Ursache der Dystonie (Ätiologie), oder dem Alter bei Erstmanifestation [Volkmann 2012]:

Die wichtigste klinische Einteilung der Dystonie orientiert sich an der Anzahl der beteiligten Körperareale [Volkmann 2012]. Beispielsweise kann eine Dystonie nur eine Körperregion betreffen und wird dann als **fokale Dystonie** bezeichnet, wie der Blepharospasmus (eine Dystonie der Augenlidmuskeln) [Volkmann 2012]. Betrifft die Dystonie zwei Regionen, nennt man sie **segmentale Dystonie**, dazu gehört z. B. das Meige-Syndrom, bei welchem Gesichts- und Halsmuskeln betroffen sind [Volkmann 2012]. Wenn zwei oder mehr Regionen von einer Dystonie betroffen sind, welche nicht direkt nebeneinander liegen, wird von einer **multifokalen Dystonie** gesprochen [Volkmann 2012]. Ein Beispiel dafür ist, wenn bei einem Dystonie-Patienten einerseits eine Hand durch einen Schreibkrampf und andererseits die Augen durch einen Blepharospasmus betroffen sind [Volkmann 2012]. Betrifft die Dystonie verschiedene Körperregionen einschließlich eines Beins, wird das als eine **generalisierte Dystonie** bezeichnet [Volkmann 2012]. So etwa bei der Genmutation DYT1, bei der Beine, Rumpf, Arme sowie Kopf und/oder Gesicht betroffen sind. Die zervikale Dystonie ist eine fokale Dystonie, die hauptsächlich die Halsmuskulatur betrifft [Albanese et al. 2013, Volkmann 2012].

Eine weitere Einteilung richtet sich nach der Frage, ob es eine erkennbare Ursache der Dystonie gibt oder nicht [Volkmann 2012]. Dabei werden symptomatische Dystonien (auch sekundäre Dystonien genannt) von idiopathischen Dystonien (auch primäre Dystonien genannt) unterschieden [Volkmann 2012]. Bei den symptomatischen Dystonien gibt es einen erkennbaren oder bekannten Grund für die Dystonie, wie etwa umschriebene Läsionen im Gehirn durch einen Schlaganfall, oder die Einnahme von Medikamenten wie Neuroleptika oder Antiemetika, die als Nebenwirkung zu einer Dystonie führen können [Volkmann 2012]. Bei den idiopathischen Dystonien ist die genaue Ursache nicht bekannt [Volkmann 2012]. Durch den Fortschritt in der molekularen Genetik, werden jedoch bei immer mehr der als ursprünglich „idiopathisch“ klassifizierten Dystonien die zu Grunde liegenden genetischen Ursachen erfasst [Volkmann 2012]. Auch wenn eine genetische Ursache bei einem Patienten

gesichert wurde, wird diese Dystonie aktuell einer idiopathischen Dystonie zugeordnet [Volkman 2012]. Bei dem weit überwiegenden Anteil der Patienten mit einer zervikalen Dystonie ist die Ursache unbekannt, weshalb auch die zervikale Dystonie einer idiopathischen Dystonie zugerechnet wird [Volkman 2012].

Die dritte Einteilung einer Dystonie berücksichtigt das Alter bei Beginn der Dystonie [Volkman 2012]. Unterschieden werden dabei eine infantile Form (bei Geburt vorhanden oder Beginn im Kindesalter), eine juvenile Form (Beginn im Jugendalter) und eine adulte Form (Beginn im Erwachsenenalter) [Volkman 2012]. Beim größten Teil der Patienten mit zervikaler Dystonie beginnt diese im Erwachsenenalter und wird deshalb der adulten Form der Dystonie zugerechnet [Volkman 2012].

Das Erkrankungsalter, bei dem sich primäre Dystonien erstmals manifestieren, kann Hinweise auf den Verlauf und damit auf die Prognose der Krankheit geben [Volkman 2012]. Bei primären Dystonien mit Beginn im Kindesalter entwickeln sich die betroffenen Personen zunächst normal hinsichtlich der motorischen Aspekte [Volkman 2012]. Die ersten Symptome der Dystonie beginnen häufig an den Extremitäten (z. B. mit einer Dystonie des Fußes oder einem Schreibkrampf) und schreiten dann schnell fort bzw. generalisieren häufig [Volkman 2012]. Oft liegt eine genetische Ursache vor [Volkman 2012]. Diese Form der Dystonie hat eine schlechte Prognose [Volkman 2012]. Demgegenüber haben die primären Dystonien, welche im Erwachsenenalter beginnen, einen langsamen Verlauf, sind eher stammbetont (z. B. Blepharospasmus) und haben oft keine genetische Ursache [Volkman 2012]. Dementsprechend hat die zervikale Dystonie mit dem typischen Beginn im Erwachsenenalter einen langsamen Verlauf, breitet sich eher nicht auf andere Körperregionen aus und es findet sich häufig keine genetische Ursache [Volkman 2012].

Trotz der beschriebenen Unterschiede bei topischer Verteilung, Ätiologie oder dem Erkrankungsalter ist die genaue Ursache der Dystonie bis heute noch unklar [Volkman 2012]. Bei den verschiedenen Dystonien scheint es jedoch Gemeinsamkeiten der Pathophysiologie zu geben [Quartarone et al. 2013].

### **1.3 Hypothesen zur Pathophysiologie der Dystonie**

Innerhalb der letzten beiden Jahrzehnte wurden erhebliche Fortschritte bei der Aufklärung der Pathophysiologie der Dystonie gemacht [Quartarone et al. 2013]. Dazu haben beispielsweise Befunde von Tierversuchen [Fernagut et al. 2002, Stefanova et al. 2003], funktionelle Bildgebung [Bara-Jimenez et al. 1998, Butterworth et al. 2003, Byl et al. 1996, Levy et al. 2002, Meunier et al. 2001, Nelson et al. 2009], elektrophysiologische Untersuchungen [Cohen et al. 2000, Hallett 2000] und das Ansprechen auf neue Therapien, wie der tiefen Hirnstimulation, bei Patienten mit einer Dystonie [Kupsch et al. 2006] beigetragen [Quartarone et al. 2013].

Gegenwärtig werden drei Hypothesen zur Pathophysiologie der Dystonie diskutiert [Quartarone et al. 2013]. Dazu zählen (i) die fehlende laterale Hemmung, (ii) sensorische Abweichungen und (iii) eine gestörte neuronale Plastizität [Quartarone et al. 2013]. Diese drei Ansätze, welche im Folgenden genauer beschrieben werden, schließen sich nicht gegenseitig aus, sondern ergänzen sich, um die Pathophysiologie besser zu verstehen [Quartarone et al. 2013]. Es wird angenommen, dass die oben genannten Veränderungen in mehreren Strukturen anzutreffen sind, welche jeweils untereinander verbunden sind [Quartarone et al. 2013]. Zu diesen Strukturen zählen die Basalganglien, das Kleinhirn und der sensomotorische Kortex [Quartarone et al. 2013]. Daraus lässt sich annehmen, dass die zervikale Dystonie eine Erkrankung ist, bei der eine Störung in einem neuronalen Netzwerk zugrunde liegt, es sich also um eine „Netzwerkerkrankung“ handelt [Quartarone et al. 2013]. Anzumerken ist, dass viele der im folgenden beschriebenen Beobachtungen bei anderen Dystonien als der zervikalen Dystonie gemacht wurden [Quartarone et al. 2013]. Daher können die gefundenen Erkenntnisse teilweise nur indirekt auf die zervikale Dystonie übertragen werden.

#### **1.3.1 Fehlende laterale Hemmung**

Die laterale Hemmung ist eine wichtige Funktion im zentralen Nervensystem [Quartarone et al. 2013]. Wenn beispielsweise eine einzelne Bewegung ausgeführt wird, kann das Gehirn bestimmte Bahnen aktivieren und andere, benachbarte Bahnen hemmen (sogenannte „laterale Hemmung“ oder „surround inhibition“) [Quartarone et al. 2013]. Damit wird eine

genaue, gezielte Aktivierung der erforderlichen Muskeln und somit eine exakt abgestimmte Bewegung ermöglicht [Fazl et al. 2018]. Bei der Dystonie scheint die laterale Hemmung in verschiedenen Bahnsystemen z. B. in den Basalganglien, dem Kleinhirn oder im sensomotorischen Cortex gestört zu sein [Quartarone et al. 2013]. Bei der Kontrolle von Bewegungen spielen die Basalganglien als Teil der cortico-striato-thalamo-corticalen Schleife eine wichtige Rolle [Fazl et al. 2018]. Eine Funktion der Basalganglien ist, durch den direkten Weg Bewegungen zu bahnen, sodass z. B. die Extremitäten bewegt werden können [Alexander et al. 1986]. Durch den indirekten Weg werden Bewegungen gehemmt, sodass keine überschießenden Aktionen auftreten [Alexander et al. 1986]. Erregende und hemmende Befehle werden über den Thalamus zum Cortex geleitet, wo diese auf den sensomotorischen Cortex treffen [Hoover et al. 1993, Hoover et al. 1999]. Von dort werden die Impulse über die Pyramidenbahnen im Rückenmark auf die peripheren Nerven umgeschaltet [Quartarone et al. 2013]. Die peripheren Nerven leiten dann die Impulse zu den Muskeln weiter, wo die Bewegungen durch gezieltes Anspannen von Muskelzellen entstehen [Fazl et al. 2018]. Die Aktivität zwischen dem direkten (=aktivierenden) und indirekten (=hemmenden) Weg befindet sich beim Gesunden im Gleichgewicht [Alexander et al. 1986]. Demgegenüber führt die gestörte laterale Hemmung bei der Dystonie in den Basalganglien zu einem Ungleichgewicht zwischen dem direkten und dem indirekten Weg, sodass daraus eine Überaktivität im direkten bzw. eine Unteraktivität im indirekten Weg resultiert [Hallett 2006, Quartarone et al. 2013].

Bei der Dystonie liegt möglicherweise auch eine gestörte Hemmung der Projektionen des Kleinhirns zum sensomotorischen Cortex vor [Quartarone et al. 2013]. Normalerweise kann das Kleinhirn, mithilfe von Bahnen über den ventrolateralen Thalamus die Aktivität des sensomotorischen Cortex steuern und auf ein Normalmaß reduzieren [Luft et al. 2005, Quartarone et al. 2013]. Damit ist eine abgestimmte Aktivierung ausgewählter Muskeln beim Gesunden möglich [Fazl et al. 2018]. Da bei Dystonie-Erkrankten diese regulierende Funktion des Kleinhirns auf den Cortex gestört zu sein scheint, resultiert eine Enthemmung des sensomotorischen Cortex und damit ein gestörtes Bewegungssignal [Quartarone et al. 2013].

Weiterhin ist bei der Dystonie möglicherweise die Konzentration des hemmenden Botenstoffs Gamma-Aminobuttersäure (GABA) im sensomotorischen Cortex reduziert und trägt zur gestörten lateralen Hemmung bei [Levy et al. 2002, Garibotto et al. 2011]. Ob die

Minderung von GABA im Cortex Ursache oder Folge der gestörten lateralen Hemmung ist, bleibt unklar. Aus der Minderung von GABA resultiert eine Überaktivität des sensomotorischen Cortex [Quartarone et al. 2013].

### **1.3.2 Sensorische Abweichungen**

Obwohl bei der zervikalen Dystonie die motorischen Störungen im Vordergrund stehen, gibt es eine Reihe von Veränderungen bei Dystonie-Patienten, die dem sensorischen System zugeordnet werden [Patel et al. 2014]. Wie bereits oben beschrieben, berichten viele Patienten mit einer zervikalen Dystonie von Schmerzen, welche Wochen bis Monate vor Beginn der Dystonie auftraten [Patel et al. 2014]. Zudem wurden Beeinträchtigungen bei der räumlichen und zeitlichen Wahrnehmung von sensiblen Reizen gefunden [Bara-Jimenez et al. 2000, Patel et al. 2014]. Auch wurde eine Überempfindlichkeit der Muskulatur gegenüber Vibration, sowie eine Verschlechterung der Dystonie durch Vibration der Muskulatur bei Patienten beschrieben [Kaji et al. 1995, Stamelou et al. 2012]. Demgegenüber führte eine Blockade sensibler Bahnen mit Lokalanästhetika zu einer Besserung der Dystonie [Kaji et al. 1995]. Ferner können viele Patienten ihre zervikale Dystonie bessern, indem sie eine Hand auf das Gesicht oder den Nacken legen (sogenannte sensorische Tricks, wie oben bereits erwähnt) [Volkman 2012]. Eine genaue Erklärung dieses Phänomens existiert aktuell nicht, aber MRT Studien zeigten eine Abschwächung der Aktivität im supplementär motorischen Cortex und im sensomotorischen Cortex bei Berührung des Gesichts [Naumann et al. 2000]. Weiterführende EMG-Untersuchungen bei zervikaler Dystonie erbrachten eine „Zwei-Phasen-Theorie“ [Schramm et al. 2004]. Zunächst wird der Kopf durch willkürliches Anspannen der Muskulatur oder durch Druck entgegen der abnormen Haltung wieder in eine normale Position gebracht [Schramm et al. 2004]. Diese Position wird dann durch das veränderte sensorische Signal (alleviating manoeuvres) gehalten [Schramm et al. 2004]. Das Auflegen der Hand auf das Gesicht oder den Nacken ist nur für die zweite Phase, also die Stabilisierung notwendig, da sich bereits EEG-Veränderungen zeigen, bevor die Hand das Gesicht berührt [Tang et al. 2007].

Informationen im sensorischen System interagieren mit Informationen im motorischen System, bezeichnet wird dies als sogenannte „sensomotor integration“ [Abbruzzese et al. 2001]. Dies führt beispielweise dazu, dass die Wahrnehmung von sensiblen Reizen durch

Bewegungen verändert werden kann (=sensory gating) [Quartarone et al. 2013]. Auch dieser Mechanismus scheint bei der Dystonie gestört zu sein [Abbruzzese et al. 2001].

Verschiedene Gehirnstrukturen stellen das morphologische Korrelat für sensible Störungen, bzw. der gestörten Interaktion zwischen sensiblen und motorischen Systemen bei der Dystonie dar [Quartarone et al. 2013]. Die Basalganglien scheinen als Filter sensorischer Informationen zu dienen [Murase et al. 2000, Quartarone et al. 2013]. Sie entscheiden, welche sensorischen Informationen über den Thalamus dem motorischen Cortex zugeleitet werden [Murase et al. 2000, Quartarone et al. 2013]. Dabei scheinen cholinerge Interneurone im Striatum, welche nicht auf Bewegung, sondern nur auf sensorische Reize reagieren, in der Pathophysiologie der Dystonie eine wichtige Rolle zu spielen [Quartarone et al. 2013]. Diese cholinerge Interneurone im Striatum, die Projektionen aus dem Cortex erhalten, werden ihrerseits durch thalamische Projektionen in ihrer Aktivität beeinflusst und haben dadurch eine große Bedeutung bei der Filterung von Afferenzen zur motorischen cortico-striato-thalamo-corticalen Schleife [Ding et al. 2010, Quartarone et al. 2013]. Eine Störung dieser cholinergen Interneurone im Striatum ist beispielsweise auch eine Erklärung, warum anticholinerge Medikamente zu einer Besserung der Dystonie führen [Fahn 1983].

Weiterhin ist das Kleinhirn an der Pathophysiologie der sensorischen Abweichungen bei der Dystonie beteiligt, da es einen wichtigen Einfluss auf das sensomotorische System hat [Quartarone et al. 2013]. So wird beispielsweise die Erregbarkeit des sensomotorischen Cortexes über das Kleinhirn gesteuert, der bei der Dystonie beeinträchtigt ist [Pastor et al. 2004, Quartarone et al. 2013, Restuccia et al. 2001]. Zudem erhält das Kleinhirn auch direkt sensorische Informationen, zum Beispiel vom Rückenmark, und beeinflusst somit das sensomotorische System [Quartarone et al. 2013].

Abweichungen, welche im sensorischen Cortex selbst bestehen, können auch zu Auffälligkeiten in der sensorischen Informationsverarbeitung bei der Dystonie führen [Quartarone et al. 2013]. Daran sind intracorticale Interneurone beteiligt, die in ihrer hemmenden Funktion bei der Dystonie eingeschränkt sind [Tamura et al. 2008]. Es wurden weiterhin vergrößerte, sich überlagernde rezeptive Felder im primären und sekundären somatosensorischen Cortex sowie im posterioren Bereich des Parietallappens bei Dystonie-Patienten mittels elektrophysiologischer und fMRT-Untersuchungen gefunden [Bara-Jimenez et al. 1998, Butterworth et al. 2003, Byl et al. 1996, Meunier et al. 2001, Nelson et al. 2009].

Durch diese Überlagerungen kommt es zu einer ausgeprägten Fehlabbildung des Homunculus [Bara-Jimenez et al. 1998]. Folglich kann das Gehirn die gesetzten Reize auf der Haut nicht mehr auf eine bestimmte Stelle des Körpers lokalisieren, sodass sich die räumliche und zeitliche Diskriminationsfähigkeit von sensiblen Reizen bei den betroffenen Menschen verringert [Bara-Jimenez et al. 2000, Meunier et al. 2001].

### **1.3.3 Gestörte neuronale Plastizität**

Die neuronale Plastizität, also die Fähigkeit des Gehirns neue synaptische Kontakte zu bilden, ist wichtig, um Bewegungsabläufe zu erlernen und über die bestehenden synaptischen Kontakte Bewegungsabläufe abzurufen (motor memory) [Hertler et al. 2016]. Eine gestörte neuronale Plastizität ist ein wichtiges Kennzeichen der Pathophysiologie der Dystonie [Hallett 2011]. Ein Beispiel dafür ist die Dystonie bei Musikern. Nach übermäßig hartem Üben an einem Musikinstrument entwickeln manche Musiker eine Handdystonie, welche nur beim Spielen des entsprechenden Musikinstruments auftritt [Quartarone et al. 2008, Stahl et al. 2017]. Die gestörte Plastizität scheint an verschiedenen Orten im Gehirn nachweisbar zu sein, darunter auch im sensomotorischen Cortex, dem Kleinhirn und den Basalganglien [Quartarone et al. 2013].

Im Tierversuch wurde die gestörte neuronale Plastizität im sensomotorischen Cortex untersucht [Quartarone et al. 2013]. Nach massivem Training einer Handbewegung hatten Affen eine Dystonie der Hand entwickelt [Byl et al. 1996]. Der somatosensorische Cortex dieser Tiere zeigt eine Reihe von Veränderungen [Byl et al. 1996]. Im Vergleich zu gesunden Tieren hatten die betroffenen Tiere vergrößerte rezeptive Felder sowie eine Überlappung der rezeptiven Felder der Finger im Cortex [Byl et al. 1996]. Es wird daher angenommen, dass übermäßig hartes Training zu einer veränderten Plastizität im motorischen und sensorischen Cortex führt [Byl et al. 1996]. Insbesondere wird angenommen, dass es dadurch zu einer krankhaften Verbindung zwischen den sensorischen Afferenzen und den motorischen Efferenzen kommt [Byl et al. 1996]. Das hat zur Folge, dass die Muskeln zum einen zu stark und zum anderen auch die falschen Muskeln aktiviert werden [Quartarone et al. 2008]. Die Hypothese der veränderten Plastizität im Cortex wurde weiterhin durch ein neurophysiologisches Experiment bei Menschen unterstützt [Quartarone et al. 2011, Tamura et al. 2008]. Dieses wurde in zwei Teilen durchgeführt und wird im Folgenden beschrieben



[Tamura et al. 2008]. Zunächst wurde der N. medianus mit einem Stromimpuls gereizt und die entsprechende Antwort im sensorischen Cortex (z. B. Gyrus postcentralis) abgeleitet [Tamura et al. 2008]. Der zweite Teil des Tests bestand darin, mithilfe eines gezielten, magnetischen Feldes den motorischen Cortex zu reizen und das Antwortverhalten des N. medianus (Fingerzucken) zu messen [Tamura et al. 2008]. Die Messung wurde mehrfach durchgeführt, wobei das magnetische Feld immer weiter vom motorischen Cortex entfernt wurde [Tamura et al. 2008]. Bei gesunden Probanden wurde eine Abschwächung des Antwortverhaltens des N. medianus beobachtet, wenn das stimulierende Magnetfeld vom motorischen Cortex entfernt wurde [Tamura et al. 2008]. Bei Patienten mit einer Dystonie konnte auch bei deutlicher Entfernung des stimulierenden Magnetfeldes vom motorischen Cortex eine gesteigerte Erregbarkeit gemessen werden [Tamura et al. 2008]. Auch war die Antwort bei gezielter Reizung sehr erhöht [Quartarone et al. 2011, Tamura et al. 2008]. Aufgrund des Antwortverhaltens konnten so verbreiterte rezeptive Felder nachgewiesen werden, welche am ehesten durch eine gestörte neuronale Plastizität bedingt sind [Quartarone et al. 2011]. Allerdings scheint auch eine individuelle Veranlagung der betroffenen Patienten eine Rolle zu spielen, denn es sind nicht alle Musiker von einer Dystonie betroffen [Quartarone et al. 2011].

Auch das Kleinhirn, welches wesentlich am motorischen Lernen beteiligt ist, weist bei der Dystonie eine gestörte Plastizität auf [Quartarone et al. 2013]. Das motorische Lernen kann beispielsweise mit dem Erlernen einer motorischen Sequenz oder der Blinkreflexkonditionierung erfasst werden [Hardwick et al. 2013, Kronenbuerger et al. 2007]. Patienten mit einer Dystonie zeigten ein schlechteres motorisches Lernen als Gesunde in diesen Lernparadigmen [Ghilardi et al. 2003, Teo et al. 2009]. Da Lernen auf eine normale neuronale Plastizität gründet, sind die Befunde eines gestörten motorischen Lernens bei der Dystonie als Ausdruck einer krankhaften Plastizität im Kleinhirn zu werten [Hertler et al. 2016, Quartarone et al. 2013].

Eine abnormale Plastizität scheint bei Menschen mit einer Dystonie auch in den Basalganglien und insbesondere im Pallidum vorzuliegen [Quartarone et al. 2013]. Bei Dystonie-Patienten, die mit der tiefen Hirnstimulation behandelt werden, fand sich bei der Operation zur Implantation des Stimulationssystems im Pallidum eine extrem gesteigerte, oszillierende und pathologisch synchronisierte Aktivität, die mit der Schwere des Dystonie

korrelierte [Chen et al. 2006]. Diese gesteigerte Aktivität scheint die verflochtene Verarbeitung von sensorischen und motorischen Signalen in den Basalganglien zu beeinflussen, welche für normale Bewegungen wichtig ist [Quartarone et al. 2013]. Die Annahme, dass dies Ausdruck einer gestörten Plastizität ist, wird auch durch das zeitliche Ansprechen der Dystonie-Patienten auf die tiefe Hirnstimulation unterstützt [Quartarone et al. 2013]. Während die tiefe Hirnstimulation bei einer Parkinson-Erkrankung [Kronenbuerger et al. 2009] oder dem essentiellen Tremor [Kronenbuerger et al. 2009] sofort Wirkung zeigt, dauert es bei der Behandlung einer Dystonie Monate bis sich die Symptome bessern [Yianni et al. 2003]. Es wird angenommen, dass dies auch darauf zurückzuführen ist, dass die tiefe Hirnstimulation durch Desynchronisation der krankhaften Überaktivität im Pallidum eine normale Plastizität in der Basalganglienschleife wieder herstellt [Quartarone et al. 2013].

#### **1.4 Grundlagen des Riechens**

Im Gegensatz zur Dystonie, bei der die genaue Ursache unklar ist und es verschiedene Hypothesen zur Pathophysiologie gibt, ist die Anatomie und Physiologie des Riechsystems gut beschrieben [Albrecht et al. 2006].

Die periphere Riechstruktur ist das Riechepithel, welches sich in der oberen Nasenmuschel befindet [Albrecht et al. 2006]. Duftstoffe lösen sich im Riechschleim, der das Riechepithel umgibt [Albrecht et al. 2006]. Die Duftstoffe binden sich an spezifische Geruchsrezeptoren, welche sich an den Auftreibungen der primären Riechsinneszellen, den Ciliae, befinden [Albrecht et al. 2006]. Diese olfaktorischen Rezeptorzellen gelten als das **erste Neuron** der Riechbahn [Albrecht et al. 2006]. Durch einen Duftstoff aktivierte olfaktorische Rezeptorzellen leiten Impulse an ihre Axone fort, die sich zu ca. 24 bis 36 dicken Strängen zusammenfügen, welche Filae olfactoriae genannt werden [Albrecht et al. 2006]. Sämtliche Filae olfactoriae einer Seite bilden den N. olfactorius mit speziell viszerosensiblen Eigenschaften [Albrecht et al. 2006]. Durch die Lamina cribrosa gelangen die Filae olfactoriae in die vordere Schädelbasis [Albrecht et al. 2006]. Im Bulbus olfactorius werden die Axone des N. olfactorius auf Mitralzellen (**zweites Neuron** der Riechbahn) umgeschaltet, gefiltert und weiterverarbeitet [Albrecht et al. 2006]. Deshalb wird der Bulbus olfactorius als eine Ausstülpung des Frontalhirns angesehen [Albrecht et al. 2006, Asan et al. 2004]. Die Axone

der Mitralzellen bilden den Tractus olfactorius, für jede Hirnhälfte einen [Albrecht et al. 2006].

Im Trigonum olfactorium (primäre Riechrinde), teilt sich der Tractus olfactorius in drei Anteile auf [Albrecht et al. 2006]. Dabei zieht die Stria olfactoria medialis zur Septumregion, die Stria olfactoria lateralis zum Temporallappen und die Stria olfactoria intermedialis zum Tuberculum olfactorium [Albrecht et al. 2006]. Als sekundärer olfaktorischer Cortex werden alle Gebiete zusammengefasst, welche ihre Informationen direkt von der Stria olfactoria lateralis erhalten [Albrecht et al. 2006]. Im Einzelnen sind das der piriforme Cortex, der Nucleus olfactorius anterior, die Amygdala, das Tuberculum olfactorium, der Cortex periamygdaloideus und der Cortex entorhinalis [Albrecht et al. 2006].

Im Unterschied zu den anderen Sinneswahrnehmungen gibt es im Riechsystem Bahnen, die direkt in die Großhirnrinde und in das limbische System projizieren, ohne Umschaltung im Thalamus [Albrecht et al. 2006]. Wahrscheinlich können deshalb Geruchsinformationen, auch ohne dass sie bewusst wahrgenommen werden, das Verhalten beeinflussen [Albrecht et al. 2006].

Um Informationen nicht nur sachlich zu analysieren, sondern diese auch mit Gefühlen oder Erinnerungen zu verbinden, werden die Signale vom sekundären zum tertiären olfaktorischen Cortex weitergeleitet [Albrecht et al. 2006]. Dieser besteht aus mehreren Arealen des Gehirns, darunter auch Teile der Basalganglien (Striatum, Pallidum), der Hippokampus, der Thalamus und Hypothalamus, der Cortex orbitofrontalis, die Insula, das Cerebellum und der Gyrus cinguli [Albrecht et al. 2006]. Diese Strukturen verarbeiten die Geruchsinformationen im Gehirn und sind vor allem für die Diskrimination und Identifikation von Stoffen wichtig [Albrecht et al. 2006, Kjelvik et al. 2012, Savic et al. 2000, Seubert et al. 2013].

Einige dieser Strukturen sind auch bei der Pathophysiologie der Dystonie beteiligt [Quartarone et al. 2013]. So projiziert die Amygdala zum einen in den Cortex orbitofrontalis, welcher seinerseits Projektionen zu der cortico-striato-thalamo-corticalen (CSTC) Schleife abgibt [Albrecht et al. 2006]. Zum anderen ist die Amygdala auch über amygdalostriatale Bahnen direkt mit dem Striatum verbunden [Roy et al. 2009]. In beiden Fällen ist das Striatum die Verbindung zu den Basalganglien [Quartarone et al. 2013]. Da die Basalganglien

bei der Pathophysiologie der Dystonie beteiligt sind [Fernagut et al. 2002, Quartarone et al. 2013, Stefanova et al. 2003] und die Basalganglien in Verbindung mit dem Riechsystems stehen, nehmen wir an, dass bei einer zervikalen Dystonie Riechstörungen (z. B. bei der Diskrimination und Identifikation von Düften) auftreten können.

Neben den eben beschriebenen Strukturen des Frontalhirns, welche hauptsächlich für die Geruchseinordnung und Geruchswahrnehmung eine Rolle spielen, gibt es weitere Hirnstrukturen, die für das Riechen wichtig sind [Albrecht et al. 2006]. Damit eine möglichst optimale Aufnahme von Geruchsmolekülen in der Nase erfolgen kann, gibt es die Theorie der olfaktomotorischen Schleife [Kronenbuerger et al. 2009, Mainland et al. 2005, Sobel et al. 1998, Zobel et al. 2010]. In diesem Schaltkreis wird, unter Einbeziehung von Kleinhirn, Thalamus und sensomotorischem Cortex das Atemzugvolumen in Abhängigkeit von der Duftstoffkonzentration über einen Feedback-Mechanismus reguliert [Kronenbuerger et al. 2009, Mainland et al. 2005, Sobel et al. 1998, Zobel et al. 2010]. Ist die Duftstoffkonzentration hoch, so werden hemmende Signale gesendet, welche das Einatmen begrenzen [Kronenbuerger et al. 2009, Mainland et al. 2005, Sobel et al. 1998, Zobel et al. 2010]. Bei einer niedrigen Duftstoffkonzentration wird das Zwerchfell aktiviert, sodass tief eingeatmet wird, um möglichst viele der Duftmoleküle zur Riechschleimhaut zu befördern [Mainland et al. 2005, Sobel et al. 1998, Zobel et al. 2010]. In dieser Schleife erhält das Kleinhirn Informationen aus dem primären olfaktorischen Cortex und dem N. trigeminus [Ikai et al. 1992, Johnson et al. 2003, Mainland et al. 2005, Sobel N et al. 1998, Yatim et al. 1996]. Diese Informationen werden im Kleinhirn umgeschaltet und dann an den ventrolateralen Thalamus mit dem Ncl. ventrooralis posterior und dem Ncl. ventrointermedius weitergeleitet [Sakai et al. 1996]. Von dort gelangen die Fasern in den motorischen Cortex und innervieren über die Pyramidenbahn das Zwerchfell [Colebatch et al. 1991, Darian-Smith et al. 1990, Middleton et al. 2000]. Da in der Pathophysiologie der Dystonie eine Störung der cerebello-thalamo-corticalen Achse angenommen wird [Fazl et al. 2018, Hallett 2011, Hoover et al. 1993, Hoover et al. 1999, Quartarone et al. 2013] und diese Bahnen bei der olfaktomotorischen Schleife beteiligt sind, nehmen wir an, dass es bei Patienten mit einer zervikalen Dystonie zu einer verminderten Riechschwelle kommt.

## 1.5 Grundlagen des Schmeckens

Die Sinneswahrnehmungen Riechen und Schmecken sind eng miteinander verknüpft. Vieles was wir „schmecken“ ist eigentlich „riechen“ [Albrecht et al. 2006]. Beispielsweise nehmen wir beim Trinken von Wein den „Geschmack“ von Wein wahr, obwohl diese Sinneswahrnehmung durch Duftstoffe im Wein verursacht wird, die über den Pharynx zum Riechepithel in der Nase aufsteigen [Albrecht et al. 2006]. Der Aufbau des Schmecksystems weist jedoch grundlegende Unterschiede zur Anatomie des Riechsystems auf [Heckmann et al. 2003]. Während das Riechsystem mit dem Bulbus olfactorius entwicklungsgeschichtlich eine Ausstülpung des Frontalhirns darstellt, ist das Schmecksystem mit den Geschmackspapillen im Mund und Rachen ein Derivat der Haut [Albrecht et al. 2006, Gottfried et al. 2006, Stone et al. 1995].

Hauptlokalisationsort der peripheren Geschmacksstrukturen ist die Zunge, insbesondere die Zungenränder und -basis [Heckmann et al. 2003]. Aber auch andere Orte im Mund- und Rachenraum weisen Geschmacksstrukturen auf, wie der Kehldeckel oder die Rachenwand [Dulac 2000].

Die peripheren Geschmacksstrukturen sind die Sinneszellen, z. B. auf den Geschmackspapillen der Zunge [Northcutt 2004]. Geschmacksstoffe binden an spezifische Rezeptorproteine auf den Sinneszellen und aktivieren diese [Yamamoto 1984]. Eine aktivierte Sinneszelle aktiviert ihrerseits den afferenten Fortsatz der Ganglienzelle der Hirnnerven VII, IX und X, was das **erste Neuron** im Geschmackssystem darstellt [Northcutt 2004]. Die Zellkerne der Ganglienzellen befinden sich im Ganglion geniculatum im Felsenbein (Teil des N. facialis) oder im Ganglion superius im Foramen jugulare (Teil des N. glossopharyngeus und N. vagus) [Reutter et al. 2004]. Die efferenten Fasern der Ganglienzellen ziehen mit den anderen Hirnnervenfasern zum Hirnstamm und bilden den Tractus solitarius, der im Nucleus tractus solitarii, pars gustatoria der Medulla oblongata endet [Yamamoto 1984]. Dort erfolgt die Umschaltung auf das **zweite Neuron** im Geschmackssystem [Yamamoto 1984]. Die Axone hiervon verlaufen, wie die Axone des zweiten Neurons der somatosensorischen Bahnen, entweder über die zentrale Haubenbahn zum ipsilateralen Nucleus ventralis posteromedialis des Thalamus oder mit dem Lemniscus medialis zum kontralateralen Nucleus posteromedialis des Thalamus [Reutter et al. 2004]. In diesem Thalamuskern sitzt das **dritte Neuron** des Geschmacksystems, dessen Axone zur

vorderen Insula [Frey et al. 1999, Small et al. 1999, Yeung et al. 2016] oder zum Gyrus postcentralis (Brodmann Areal 3b, kortikalen Repräsentationszone der Zunge) ziehen [Mascioli et al. 2015]. Auf diesen Cortexregionen soll die bewusste Wahrnehmung von Geschmack lokalisiert sein [Mascioli et al. 2015].

Der Gyrus postcentralis spielt, wie oben geschildert, wahrscheinlich auch eine Rolle in der Pathophysiologie der Dystonie [Quartarone et al. 2013]. Darüber hinaus kann eine Läsion des Gyrus postcentralis, wie sie z. B. durch einen Infarkt entsteht, zu einer Dystonie führen [Burguera et al. 2001]. Desweiteren ist der Gyrus postcentralis ein wichtiger Teil des somatosensorischen Systems, wobei somatosensorische Wahrnehmungen bei Patienten mit der zervikalen Dystonie gestört sind [Patel et al. 2013]. Es ist deshalb vorstellbar, dass die Veränderungen im Gyrus postcentralis nicht nur die veränderten somatosensorischen Wahrnehmungen bei Patienten mit zervikaler Dystonie bedingen, sondern auch zu Veränderungen beim Schmecken führen [Stamelou et al. 2012]. Zudem liegt der Nucleus posteromedularis des Thalamus (Ort des dritten Neurons des Geschmacksystems) direkt hinter dem ventrolateralen Thalamus [Reutter et al. 2004]. Dieser Thalamusabschnitt ist Teil der cerebello-thalamo-corticalen Bahnen, welche bei der Pathophysiologie der zervikalen Dystonie beteiligt sind [Sakai et al. 1996]. Damit kann auch die Funktion des Nucleus posteromedularis sowie die Geschmackswahrnehmung bei Patienten mit zervikaler Dystonie bedingt sein.

Eine weitere Verschaltung der zentralen Geschmacksbahn, mit welcher Geschmacksstörungen bei der Dystonie erklärt werden könnten, sind die Projektionen zur Amygdala. Über den Nucleus parabrachialis ist der Nucleus tractus solitarii mit dem zentralen Kern der Amygdala verbunden [Price et al. 2003, Norgren 1976]. Die Neuronen der Amygdala sind über amygdalostriatale Bahnen mit dem Striatum verbunden, welches Teil der Basalganglien ist [Russchen et al. 1985]. Nachgewiesen wurden diese Bahnen bisher allerdings nur an Ratten [Russchen et al. 1983]. Die Basalganglien spielen, wie bereits zuvor geschildert, eine Rolle bei der Entstehung der zervikalen Dystonie [Fernagut et al. 2002, Quartarone et al. 2013, Stefanova et al. 2003]. Über diese Verbindung der Geschmacksbahn vom Nucleus parabrachialis über die Amygdala zum Striatum wäre es deshalb auch möglich, dass Patienten mit einer zervikalen Dystonie Veränderungen beim Schmecken haben.

## **1.6 Arbeitshypothese und Fragestellung**

Die neuronalen Schleifen und Strukturen, welche wahrscheinlich bei der zervikalen Dystonie beeinträchtigt sind (insbesondere Basalganglien, Kleinhirn und sensomotorischer Cortex), überschneiden sich zum Teil mit denjenigen, die auch zum Riechsystem oder Schmecksystem zählen. Daraus ergibt sich die Hypothese, dass eine Veränderung des Riechens und des Schmeckens bei Patienten mit einer zervikalen Dystonie anzutreffen ist.

Die primäre Fragestellung dieser Arbeit ist, ob im Vergleich zu Gesunden bei Patienten mit der zervikalen Dystonie Veränderungen des Riechens oder des Schmeckens vorgefunden werden können. Des Weiteren wurde der Frage nachgegangen, ob klinische Merkmale einer zervikalen Dystonie, wie Schwere der zervikalen Dystonie, sowie psychiatrische Komorbiditäten oder neuropsychologische Begleitsymptome das Riechen oder Schmecken beeinflussen.

## **2. METHODEN**

### **2.1 Teilnehmer**

#### **2.1.1 Patienten**

Für die Untersuchungen wurden Patienten mit einer zervikalen Dystonie rekrutiert. Die Rekrutierung der Teilnehmer fand nach dem positiven Ethikvotum (Interne Registrierungsnummer: BB 188/17) am 22.12.2017 durch die Ethikkommission Greifswald statt. Die teilnehmenden Patienten wurden über verschiedene Wege rekrutiert. Zum Großteil kamen sie aus dem Patientenstamm der Universitätsmedizin Greifswald. Sie wurden in der Botulinumtoxin-Sprechstunde der neurologischen Ambulanz von einem an der Studie nicht direkt beteiligten Arzt angesprochen, über den Umfang der Studie informiert und konnten sich nach einer angemessenen Bedenkzeit freiwillig für oder gegen eine Studienteilnahme entscheiden. Zudem wurden Patienten aus Selbsthilfegruppen für Dystonie-Erkrankte im weiteren Umkreis von Greifswald rekrutiert.

Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patienten mehrere Einschlusskriterien erfüllen. Die wichtigste Bedingung war, dass bei allen Patienten die klinische Diagnose der zervikalen Dystonie nach etablierten Kriterien gestellt wurde [Albanese et al 2013, Bressman 2007]. Dazu gehören der Beginn einer primären Dystonie im Erwachsenenalter, welche die Halsmuskulatur betrifft, ohne wesentliche weiteren neurologischen Defizite außer einem dystonen Tremor [Albanese et al. 2013, Volkmann 2012]. Weitere Einschlusskriterien waren, dass die im Rahmen der Routineversorgung durchgeführte Diagnostik keine Hinweise auf eine symptomatische Dystonie erbrachte und die Patienten sich mehr als 6 Monate vor der Untersuchung in einem stabilen Zustand befanden [Albanese et al. 2013, Volkmann 2012].

Neben den Einschlusskriterien gab es auch eine Reihe von Ausschlusskriterien. Die Teilnehmer durften keine zentral wirksamen Medikamente wie beispielsweise Benzodiazepine, Antikonvulsiva oder Anticholinergika einnehmen, welche das Riech- oder Schmeckvermögen beeinträchtigen können [Hummel et al. 2016, Patel und Pinto 2014]. Mit Botulinumtoxin behandelte Patienten wurden 12 Wochen nach ihrer letzten Behandlung untersucht. Die neurologische Anamnese der Patienten durfte neben der idiopathischen zervikalen Dystonie keine weiteren neurologischen Erkrankungen wie etwa Schlaganfall,



Basalganglienstörungen (M. Parkinson, Chorea Huntington etc.) oder Epilepsien aufweisen [Hummel et al. 2016]. Psychiatrisch auffällige Personen, wie z. B. Menschen mit einer mittelschweren bis schweren Depression wurden ebenfalls ausgeschlossen [Kamath et al. 2018]. Auch vorbestehende Erkrankungen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich, welche die Riech- oder Schmeckleistung der Teilnehmer verändern könnten, führten zum Ausschluss von der Studie [Hummel et al. 2016]. Hierzu zählten schwere Deformitäten, Septumsdeviationen, Schleimhautatrophie, Schleimhautschwellung oder Narben im Nasen- oder Mundbereich [Hummel et al. 2016]. Teilnehmer mit einem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) oder ZNS-Tumoren in der Anamnese durften ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen [Hummel et al. 2016]. Weiterhin waren Bestrahlungen im Bereich des Kopfes ein Ausschlusskriterium [Hummel et al. 2016].

Das Rauchen von Tabak war kein Ausschlusskriterium. Sollte ein Teilnehmer rauchen, wurde der sogenannte „Smoking Burden“ (=die Anzahl an Zigaretten, die pro Tag geraucht wurde) dokumentiert [Vennemann et al. 2008].

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie ist in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme**

Einschlusskriterien (für Patienten)	Ausschlusskriterien (für alle Teilnehmer)
Idiopathische zervikale Dystonie	Pathologien des ZNS (z. B. Schädel-Hirn-Trauma, cerebrale Ischämie etc.)
	Tumorerkrankungen des Gehirns
	Bestrahlungen im Kopf- und Halsbereich
	Zentral wirksame Medikamente
	Andere neurologische Erkrankungen als eine zervikale Dystonie (wie z. B. M. Parkinson etc.)
	Psychiatrisch auffällige Personen
	Anatomische Nasenveränderungen (z. B. Septumsdeviationen oder pathologische Schleimhautveränderungen) oder vorbestehende Erkrankungen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich
	Schwellungen oder Narben im Mund- oder Rachenbereich

*Die Tabelle zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien für die Patientenauswahl dieser Studie.*

### **2.1.2 Kontrollgruppe**

Zum Vergleich der Ergebnisse der Patienten wurden gesunde Kontrollpersonen untersucht. Diese wurden über Flyer rekrutiert, die in verschiedenen Ambulanzen (z. B. Ambulanzen der neurologischen, urologischen oder unfallchirurgischen Klinik) der Universitätsmedizin Greifswald ausgelegt wurden. Zudem wurden Verwandte und Bekannte im weiteren Umfeld der Mitarbeiter der Universitätsmedizin Greifswald auf die Teilnahme angesprochen und als gesunde Kontrollpersonen in die Studie aufgenommen.

Die Kontrollpersonen wurden so ausgesucht, dass möglichst viele Aspekte mit denen der Patienten übereinstimmten. Berücksichtigte primäre Aspekte waren das Geschlecht, das Alter und die Schulbildung. Ein weiteres Kriterium zur Auswahl der Kontrollpersonen war das

Rauchverhalten, sodass der Tabakkonsum der Kontrollpersonen in etwa dem der Patienten entsprach.

Die gesunden Kontrollpersonen durften keine zervikale Dystonie und keines der oben aufgeführten Ausschlusskriterien aufweisen.

## **2.2 Untersuchungen**

### **2.2.1 Demographische Daten und Anamnese**

Nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung zu dieser Studie wurde bei jedem Teilnehmer ein kurzes Anamnesegespräch zur Evaluation der Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Die Daten wurden in anonymisierter Form gespeichert. Zudem wurden die demographischen Daten gespeichert. Darunter fallen auch der regelmäßige Genuss von Tabak, Alkohol oder anderen Substanzen. Weiterhin wurden die schulische Ausbildung sowie die berufliche Weiterbildung dokumentiert. Weitere Fragen erfassten bestehende Vorerkrankungen (z. B. zervikale Dystonie oder andere), gegebenenfalls stattgefundene Operationen, Allergien und regelmäßig einzunehmende Medikamente. Der Impfstatus wurde erfragt und bestehende Vorerkrankungen bei Verwandten ersten Grades wurden erfasst, um möglicherweise familiäre Erbkrankheiten (wie etwa M. Parkinson) zu berücksichtigen.

### **2.2.2 Riechen**

#### **2.2.2.1 Rhinoskopie**

Zum Ausschluss von Veränderungen im vorderen Nasenabschnitt, welche das Riechen beeinflussen könnten, wurde eine vordere Rhinoskopie durchgeführt [Patel und Pinto 2014, Hummel et al 2016]. Dafür wurde ein Nasenspekulum verwendet, welches in die vordere Nasenöffnung eingeführt wurde. Weiterhin wurde eine Untersuchungslampe zur Ausleuchtung des vorderen Nasenabschnitts verwendet. Dies ermöglichte die Untersuchung des vorderen Abschnitts der Nasenhaupthöhle und damit auch die Beurteilung der Nasenschleimhaut, der Nasenscheidewand sowie der Nasenmuscheln und Nasengänge. Bei unklaren Befunden erfolgte eine Vorstellung in der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universitätsmedizin Greifswald.

#### 2.2.2.2 Sniffin' Sticks

Um das Riechen der Probanden beurteilen zu können, wurden die sogenannten Sniffin' Sticks verwendet. Diese 1997 von Hummel und Kobal entwickelten Riechstifte erlauben eine standardisierte Messung verschiedener Riechfunktionen [Hummel et al. 1997].

Abbildung 1 zeigt die verwendeten Sniffin' Sticks. Die einzelnen Riechstifte bestehen aus Metall und besitzen eine abnehmbare Kappe. Der Inhalt der Riechstifte ist ein zellstoffartiges Gewebe, welches den entsprechenden Duftstoff enthält. Der geöffnete Stift selbst wurde dem Teilnehmer mit einer Entfernung von circa 2 cm unter die Nase gehalten, sodass der aus dem Stift entströmende Duft von den Probanden durch die Nase eingeatmet werden konnte. Dieser Vorgang dauerte etwa drei bis vier Sekunden und wurde durch leichtes Hin- und Herbewegen des Stiftes begleitet. Um eine Geruchsüberlagerung der dargebotenen Riechstifte zu vermeiden, wurden zwischen den einzelnen Durchgängen Pausen (ca. 25 bis 30 sec.) eingelegt und die Riechstifte nur direkt zur Untersuchung geöffnet sowie anschließend sofort wieder verschlossen. Damit sich die Probanden auf die Untersuchung voll konzentrieren konnten wurde ihnen eine Augenbinde aufgesetzt, welche keinen Eigengeruch hatte. Vor der Untersuchung waren essen (eine Stunde vorher) sowie rauchen (15 Minuten vorher) untersagt, um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

Der Test bestand aus drei Anteilen: einem Diskriminationstest, einem Identifikationstest und einem Schwellentest [Hummel et al. 2007; Hummel et al. 1997]. Die Untersuchung wurde in folgender Reihenfolge durchgeführt: Schwellentest, Diskriminationstest und Identifikationstest. Während der Untersuchung wurden lediglich die nötigen Anweisungen gegeben, wie das Auffordern zum Riechen oder das Ankündigen eines neuen Riechstiftes. Eine Korrektur von Fehlern oder Hilfestellungen wurden nicht gegeben.

Die Gesamtauswertung des Sniffin' Sticks-Tests erfolgte über den SDI-Score [Hummel et al. 2007]. Dafür wurden die Ergebnisse der eben genannten Tests addiert.

Des Weiteren wurde der Anteil der Patienten und Kontrollpersonen bestimmt, die eine Hyposmie oder eine funktionelle Anosmie hatten. Eine Hyposmie wird angenommen, wenn ein SDI-Wert von 30 Punkten oder weniger vorliegt [Marek et al. 2018]. Demgegenüber besteht eine funktionelle Anomie, wenn eines der beiden folgenden Kriterien erfüllt ist: (i)

SDI-Wert unter 16 Punkten oder (ii) erreichter Punktwert innerhalb der 10. Perzentile oder darunter [Hummel et al. 2007; Haehner et al. 2009].



**Abbildung 1: Sniffin' Sticks**

*Das Foto zeigt die verwendeten Sniffin' Sticks (Foto: T. Herr, 2019).*

#### 2.2.2.2.1 Schwellentest

Durch den Schwellentest konnte die Konzentration eines Duftstoffes bestimmt werden, der durch den Probanden bewusst oder unbewusst wahrgenommen wurde. Der Riechstoff war n-Butanol (vierprozentig), der dem Probanden zu Beginn der Untersuchung in der höchsten Konzentration dargeboten wurde, damit sich dieser mit dem Geruch vertraut machen konnte. Die eigentliche Untersuchung bestand darin, dass dem Probanden nacheinander drei Riechstifte für ein paar Sekunden unter die Nase gehalten wurden, wobei zwei Stifte ein Lösungsmittel und ein Stift den Duftstoff enthielten. Der Proband musste nach Darbietung der drei Stifte entscheiden, bei welchem er einen Geruch wahrgenommen hatte. Eine

Entscheidung musste getroffen werden und die Riechstifte wurden auch nach Nachfrage nicht noch einmal angeboten (forced choice Methode). Die einzelnen Stifte wurden dem Teilnehmer randomisiert angeboten, sodass die Erkennung eines Musters ausgeschlossen werden konnte. Insgesamt gab es 16 verschiedene Duftstoffkonzentrationen. Begonnen wurde mit den drei Riechstiften (einem sogenannten Triplet) der niedrigsten Duftstoffkonzentration. War das Ergebnis falsch, wurde das Triplet mit der nächst höheren Konzentration verwendet. Im Auswertebogen (siehe Anhang) wurde dies mit einem „-“ markiert. Die Erhöhung der Duftstoffkonzentration wurde so lange fortgesetzt, bis der Proband den Stift mit dem Riechstoff korrekt identifizierte. Dieses positive Ergebnis wurde im Auswertebogen mit einem „+“ markiert und die gleiche Konzentration wurde erneut dargeboten. Wurde der Riechstift der gleichen Konzentration erneut korrekt identifiziert, so wurde diese Konzentrationsstufe ebenfalls mit „+“ als richtig erkannt vermerkt und dem Probanden wurde das Triplet mit der nächst geringeren Konzentration angeboten. Gab der Proband daraufhin eine falsche Antwort (identifizierte den Riechstift falsch), wurde die Untersuchung mit dem Triplet der nächst höheren Konzentration fortgesetzt und das Ergebnis im Auswertebogen mit einem „-“ dokumentiert. Wurde die höhere Konzentration nun wieder zwei Mal hintereinander richtig identifiziert, wurde dies erneut dokumentiert (entsprechend wieder mit einem „+“) und wieder wurde dem Probanden die nächst niedrigere Konzentrationsstufe angeboten. Dieser Wechsel zwischen höherer und niedrigerer Konzentration führte in dem Auswertebogen zu Hoch- und Tiefpunkten und damit zu einem Muster aus Wendepunkten. Es wurde so lange nach dem oben beschriebenen Schema untersucht, bis sieben Wendepunkte dokumentiert werden konnten.

Um die Riechschwelle aus den Wendepunkten bestimmen zu können, wurde der Mittelwert aus den letzten vier Wendepunktkonzentrationen bestimmt. Der errechnete Wert entsprach dann der Konzentration der Riechschwelle von n-Butanol des Probanden. Die Ergebnisse der Schwellentestung konnten zwischen null Punkten (sehr schlecht) und 16 Punkten (sehr gut) variieren.

#### *2.2.2.2 Diskriminationstest*

Mit Hilfe des Diskriminationstestes konnte man untersuchen, wie gut verschiedene Gerüche voneinander unterschieden werden können. Hierfür wurde ein Triplet von verschiedenen

markierten Stiften verwendet. Zwei Stifte enthielten dabei den gleichen Duftstoff, während der dritte Stift einen anderen Duft beinhaltete. Die einzelnen Riechstifte wurden dem Probanden in randomisierter Reihenfolge dargeboten. Alle Stifte enthielten die jeweiligen Duftstoffe in der gleichen Konzentration. Der Proband musste sich also nicht entscheiden, ob ein Riechstift einen Duftstoff enthält oder nicht, sondern welcher der drei Stifte anders riecht als die zwei anderen. Diese Untersuchung erfolgte mit verbundenen Augen, damit die Farbe des Stifts keinen Einfluss auf die Entscheidung des Patienten hatte. Eine Antwort musste gegeben werden (forced choice Methode) und eine erneute Darbietung des Riechstiftes war untersagt. Insgesamt wurden 16 Triplets (jeweils zwei Stifte mit dem gleichen Duftstoff und ein Stift mit einem anderen Duftstoff) verwendet. Die genannten Antworten wurden in den Auswertebogen aufgenommen und im Anschluss an die Untersuchung wurden die richtigen Antworten addiert, wobei null Punkte eine geringe und 16 Punkte eine sehr gute Diskriminationsfähigkeit widerspiegelten.

#### *2.2.2.2.3 Identifikationstest*

Der Identifikationstest überprüfte die Fähigkeit des Probanden einen Geruch zu erkennen. Dafür wurden der untersuchten Person zunächst vier Antwortmöglichkeiten vorgelesen. Anschließend wurde dem Probanden ein Riechstift mehrere Sekunden unter die Nase gehalten und dieser musste sich nun für einen der vier genannten Antwortmöglichkeiten entscheiden. Die genannten Antworten wurden im Auswerteformular notiert und am Ende der Untersuchung addiert. Insgesamt wurden 16 aus dem Alltag bekannte Duftstoffe getestet (z. B. Orange, Knoblauch, Kaffee etc.). Zwischen den einzelnen Sniffin' Sticks wurde eine Pause von 30 Sekunden abgewartet. Die Auswertung erfolgte nach demselben 16-Punkte-Prinzip wie bei den anderen Tests beschrieben. Das Formular zur Auswertung der Riechuntersuchung ist im Anhang zu finden.

#### **2.2.3 Schmecken**

Zunächst wurden der Mund und der obere Rachenraum unter Zuhilfenahme eines Zungenspatels und einer Untersuchungslampe inspiziert, um strukturelle Veränderungen auszuschließen, die das Schmecken beeinträchtigen könnten, wie z. B. Schwellungen oder

Narben [Heckmann et al. 2003]. Bei unklaren Befunden erfolgte eine Vorstellung in der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universitätsmedizin Greifswald. Die Untersuchung des Schmeckens erfolgte mittels Schmeckstreifen, den sogenannten „Taste Strips“ der Firma *Burghart Messtechnik* [Landis et al. 2009]. Diese sind in Abbildung 2 zu sehen. Die Schmeckstreifen bestanden aus dünnem Papier, auf dessen Oberfläche ein Geschmacksstoff aufgetragen war. Sie wurden den Probanden in den Mund gelegt, wodurch sich die Geschmacksstoffe im Speichel lösen konnten.

Mittels dieser Schmeckstreifen konnte das Schmeckvermögen der Teilnehmer objektiv erfasst werden. Die einzelnen Streifen beinhalteten die Geschmacksqualitäten süß, salzig, bitter und sauer und wurden den zu testenden Personen in jeweils vier unterschiedlichen Konzentrationen dargeboten. Dabei wurde jeweils mit der niedrigsten Konzentration jeder Geschmacksqualität begonnen und diese im Laufe der Untersuchung gesteigert. Um auszuschließen, dass Probanden eine Geschmacksqualität errieten, gab es zusätzlich zwei Teststreifen ohne Geschmack (sogenannte Blanks). Weiterhin wurden die unterschiedlichen Qualitäten in der jeweiligen Konzentrationsstufe zufällig verteilt. Alle Probanden durften eine Stunde vor der Untersuchung nichts essen und lediglich kohlenstofffreies Wasser trinken. Zwischen den einzelnen Durchgängen wurden die zu untersuchenden Personen gebeten, ihren Mundraum mit Wasser auszuspülen um zurückgebliebene Geschmacksstoffe zu entfernen und eine damit verbundene Testverfälschung zu verhindern.

Bei der Studie wurde eine „einseitige Testung“ durchgeführt, d. h., dass sich der Teilnehmer den Teststreifen mittig auf die Zunge legte und versuchte, die dargebotene Qualität zu schmecken. Der Mund durfte dabei geschlossen werden und die Geschmackswahrnehmung erfolgte mit Hilfe der gesamten Zunge. Auf eine seitengetrennte Testung wurde verzichtet, da lediglich bestimmt werden sollte, ob Dystonie-Patienten besser oder schlechter schmecken als gesunde Probanden.

Ausgewertet wurden die Taste Strips mittels einer Punkteskala. Durch jeden richtig identifizierten Geschmack erhielt der Teilnehmer einen Punkt. Maximal konnte ein Proband also 16 Punkte erhalten. Die „Blanks“ (also Streifen ohne Geschmack) wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Das Formular zur Auswertung ist im Anhang zu finden [Landis et al. 2009].



Anhand der dargestellten Geschmacksuntersuchung kann man feststellen, wie viele Personen unter einer Hypo- oder Ageusie leiden. Eine Hypogeusie ist definiert als ein Gesamtpunktwert unter 9 Punkten [Landis et al. 2009]. Eine Ageusie besteht bei einem kompletten Ausfall des Geschmackssinnes, wenn also null richtige Antworten erzielt werden [Landis et al. 2009].



**Abbildung 2: Taste Strips**

*Das Foto zeigt die verwendeten Taste Strips (Foto: T. Herr, 2019).*

#### **2.2.4 Beurteilung der motorische Störungen mittels Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)**

Die „Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale“ ist ein anerkannter Untersuchungsbogen, mit dessen Hilfe das Ausmaß der zervikale Dystonie quantifiziert werden kann [Consky et al. 1994]. Ausgewählt wurde der TWSTRS für diese Studie aufgrund der sehr detailreichen Einteilungsmöglichkeiten der zervikalen Dystonie sowie dem Vorhandensein der Beurteilungsmöglichkeit des Schmerzes [Jost et al. 2013].

Bewertet werden drei Punkte mit jeweils dazugehörigen Unterpunkten. Unter diese Kategorien fallen die Schwere des Torticollis, das Ausmaß der Einschränkung durch die Krankheit sowie der Schmerz, den der Patient durch die Krankheit empfindet.

Die erste Kategorie, die „Torticollis Severity Scale“ [Consky et al. 1994], beschreibt das Ausmaß der Erkrankung. Zunächst wurde die maximale Abweichung bewertet, wobei die Rotation des Kopfes am stärksten gewichtet wurde. Weitere aufgeführte Abweichungen waren der Laterocollis (Verdrehung des Kopfes zur Seite) sowie der Antero- und Retrocollis (Verschiebung des Kopfes nach vorne oder nach hinten). Eine laterale oder sagittale Seitversetzung (sogenannter Shift) wurde ebenfalls bewertet. Im nächsten Schritt wurde die Dauer der Abweichung bestimmt, welche von keiner Abweichung bis zu konstanter Fehlstellung reichte. Der dritte Unterpunkt beschrieb die Auswirkung von sensorischen Tricks auf das Ausmaß der Erkrankung, vom vollständigen Verschwinden der Fehlstellung des Kopfes bis zum Nicht-Ansprechen auf die sensorischen Tricks. Ein weiterer Punkt zur Beurteilung der Schwere war das Heben der Schulter, beziehungsweise die anteriore (nach vorne gerichtete) Verlagerung der Schulter und der Bewegungsumfang der Kopfdrehung des Patienten. Als letzter Punkt in der Bewertung des motorischen Ausmaßes der Dystonie wurde die Zeit bestimmt, innerhalb welcher der Patient seinen Kopf in der Neutralstellung halten konnte, ohne die Hilfe sensorischer Tricks. Insgesamt konnten 35 Punkte erreicht werden.

Der zweite Teil des TWSTRS war die „Disability Scale“. Diese beschrieb die Einschränkung des Patienten in seinem alltäglichen Leben. Dabei wurden die Arbeit, Aktivitäten des alltäglichen Lebens, Autofahren, Lesen, Fernsehschauen und Aktivitäten außerhalb des Hauses bewertet. Insgesamt konnten in diesem Teil der Untersuchung 30 Punkte erreicht werden.

Zuletzt wurde die Schmerzwahrnehmung des Patienten beurteilt. Mit Hilfe einer Numerischen Rating-Skala (NRS) von null bis zehn konnte der Patient seine Schmerzen bewerten. Dabei galt, dass „null“ keine Schmerzen und „zehn“ die stärksten vorstellbaren Schmerzen waren. Der Patient beurteilte seine Schmerzen im bestmöglichen Fall, im schlimmsten Fall und zuletzt sein Basislevel (der stetig vorhandene Zustand) an Schmerzen, die er tagtäglich hatte. Weiterhin wurde bewertet, wie lange der Schmerz anhielt, sowie der Grad der Einschränkung, welche durch den Schmerz verursacht wurde. Insgesamt waren 20 Punkte zu erreichen.

### **2.2.5 Erfassung von Komorbiditäten**

Neben den beschriebenen motorischen Störungen können auch psychiatrische Erkrankungen bei Patienten mit einer zervikalen Dystonie auftreten [Kuyper et al. 2011]. Dazu zählen beispielweise Depressionen oder Ängstlichkeit [Steinlecher et al. 2017; Wenzel et al. 1998]. Diese begleitenden Symptome wurden durch unterschiedliche Tests erfasst und nach ihrer Schwere eingeteilt.

#### **2.2.5.1 Brief Symptom Inventory Test**

Der „Brief Symptom Inventory Test“, der als verkürzte Form des SCL-90-R Fragebogens entwickelt wurde, deckt neun Teilbereiche und drei globale Kennwerte ab [Derogatis et al. 1983; Franke 2000]. Eingeschlossen waren 53 Fragen (Items) zu den Bereichen Somatisierung, Zwangshandlungen, soziale Unsicherheit, Depression, Angststörungen, Aggressivität, Phobien, Paranoia und Psychotizismus, sowie der Global Severity Index (GSI), der Positive Symptom Distress Index (PSDI) und der Positive Symptom Total (PST). Die Auswertung des Tests erfolgte über die Ermittlung des T-Wertes. [Franke 2000]. In diese Studie wurden jedoch nur die Items Depressivität und Ängstlichkeit aufgenommen, da diese bei der zervikalen Dystonie vermehrt vorkommen [Steinlecher et al. 2017; Wenzel et al. 1998].

## 2.2.6 Neuropsychologische Testung

Verschiedene kognitive Funktionen sind für die korrekte Wahrnehmung von Gerüchen wichtig [Westervelt et al. 2005]. Zudem wurden kognitive Defizite bei Patienten mit einer zervikalen Dystonie beschrieben [Allam et al. 2007, Romano et al. 2014]. Deshalb wurden verschiedene Tests verwendet, um z. B. das allgemeine, kognitive Leistungsniveau, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Exekutivfunktionen und Wortflüssigkeit zu erfassen.

### 2.2.6.1 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Der MoCA-Test ist ein 30 Punkte umfassender Test, der entwickelt wurde, um auch leichte kognitive Einschränkungen festzustellen [Freitas 2012]. Er gibt auch Auskunft über das kognitive Leistungsniveau. Beim MoCA werden verschiedene Leistungen des Gehirns abgeprüft, welche die folgenden Aspekte beinhalten:

Die visuospatiale sowie die exekutiven Fähigkeiten des Gehirns wurden durch einen vereinfachten Trail Making Test (TMT, eine detaillierte Beschreibung folgt unten), das Nachzeichnen eines Würfels und das Zeichnen einer Uhr, welche eine bestimmte Uhrzeit anzeigt, bestimmt. Der zweite Teil des MoCA beinhaltete das Benennen dreier Abbildungen. Das Gedächtnis sowie die Erinnerung wurden zusammen überprüft, indem zunächst fünf Wörter vorgelesen wurden, die der Untersuchte wiederholen musste. Nach ca. fünf Minuten mussten die Begriffe erneut, ohne Hilfsmittel wiederholt werden. Um die Aufmerksamkeit zu testen, wurden dem Probanden Zahlenreihen vorgelesen, die sowohl in gleicher Reihenfolge als auch rückwärts wiederholt werden mussten. Der zweite Teil der Aufmerksamkeitstestung bestand darin, dass eine Buchstabenfolge laut vorgelesen und der Proband aufgefordert wurde, jedes Mal, wenn der Buchstabe „A“ vorkam, einmal mit der Hand auf den Tisch zu klopfen. Der letzte Test zur Aufmerksamkeit bestand darin, von der Zahl 100 kontinuierlich die Zahl 7 abzuziehen. Der MoCA testete weiterhin die Sprache. Hierbei wurden dem Proband zum einen nacheinander zwei Sätze einmal vorgelesen. Danach sollte er direkt jeden Satz wiederholen. Anschließend wurde der Patient gebeten, innerhalb einer Minute möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „F“ zu benennen (ausgeschlossen waren Eigennamen oder Namen von Städten, Länder etc.). Dies testete die Wortflüssigkeit des Probanden. Die Fähigkeit zur Abstraktion wurde getestet, indem zwei Begriffe genannt

wurden und eine mögliche Gemeinsamkeit erklärt werden sollte. Zuletzt wurde die zeitliche und örtliche Orientierung des Probanden untersucht [Nasreddine et al. 2005].

Aus der Summe aller Tests konnte der Patient eine Gesamtzahl von insgesamt 30 Punkten erreichen. Ein Zusatzpunkt wurde gegeben, wenn seine Ausbildung bis zu 12 Jahren gedauert hatte. Ein als neurophysiologisch normales Ergebnis lag vor, wenn der Proband eine Gesamtpunktzahl von 26 oder mehr Punkten erreichte [Hobson 2015].

#### 2.2.6.2 Trail Making Test (TMT)

Ein ausführlicher TMT mit zwei Anteilen (sinnvolles Verbinden von Zahlen bzw. Buchstaben und Zahlen) wurde im weiteren Untersuchungsverlauf erhoben [Brown E 1958]. In Teil A des Tests wurde vor allem die Verarbeitungsgeschwindigkeit des Gehirns gemessen, indem die Zeit gestoppt wurde, die der Proband brauchte, um eine Zahlenreihenfolge von 1 bis 25 in einer sinnvollen Reihenfolge zu verbinden. Teil B des Tests erfasste höhere kognitive Fähigkeiten des Gehirns. Es wurde die Zeit gemessen, die der Proband brauchte, um Zahlen und Buchstaben (beginnend mit 1-A) in eine sinnvolle Reihenfolge zu bringen bzw. diese miteinander zu verbinden. Ausgewertet wurde die Differenz zwischen Teil B minus Teil A.

#### 2.2.6.3 Digit Span Test

Mit Hilfe des Digit Span Tests konnte die Aufmerksamkeit und das Kurzzeitgedächtnis des Patienten genauer beurteilt werden [de Paula et al. 2016]. Dieser Test ist ein Teil des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene [de Paula et al. 2016]. Dabei wurden den Teilnehmern immer länger werdende Zahlenreihen vorgelesen (ein Paar pro Zahlenreihe, insgesamt 16 Zahlenreihen). Die Zahlenreihen wurden einmal vorgelesen und mussten von dem Probanden korrekt wiederholt werden. Eine von zwei Zahlenreihen pro Paar durfte falsch wiederholt werden. Wurden beide Zahlenreihen eines Paares falsch wiederholt, wurde dieser Teil des Tests beendet.

Im zweiten Teil des Tests wurden ebenfalls Zahlenreihen vorgelesen (sieben Paare, insgesamt 14 Zahlenreihen). Diese mussten vom Probanden nun rückwärts wiederholt

werden. Das Testprinzip war das Gleiche wie bei dem ersten Teil des Digit Span Tests. Ausgewertet wurde die Summe aus beiden Teilen.

#### 2.2.6.4 F. A. S.-Test

Der F.A.S.-Test wurde durchgeführt, um die phonematische Wortflüssigkeit des Probanden zu erfassen [Benton et al. 1976]. Für den Test wurde der Proband gebeten, innerhalb einer Minute möglichst viele Worte zu nennen, die mit den entsprechenden Anfangsbuchstaben (F, A oder S) beginnen. Eigennamen wie beispielsweise Friedrich oder Städtenamen wie Frankfurt waren nicht zulässig in der Kategorie „F“. Als unauffällig galten die Probanden, wenn sie mehr als elf Wörter pro Kategorie benennen konnten [Benton et al. 1976]. In dieser Studie wurde die Summe aus allen drei Teilen ausgewertet.

### 2.3 Statistik

Mithilfe des Programmes g\*power wurde eine vorsichtige Fallzahlanalyse durchgeführt [Faul et al. 2007]. Diese betrug 17 pro Gruppe bei Erfüllung folgender Daten: Der  $\alpha$ -Fehler wurde bei 5% festgelegt, die Effektgröße bei 30% und der  $\beta$ -Fehler (Power des Tests) bei 80%. Der Berechnung wurde vorausgesetzt, dass die Werte normalverteilt sind und dass ein zweiseitiger t-Test angewandt wird.

Die Daten der Studie wurden mithilfe des Statistikprogramms „SPSS“ ausgewertet (Version 25, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde auf Normalverteilung der Daten geprüft [Harms 2012]. Der Test zeigte, dass die Daten wahrscheinlich normalverteilt sind. Zudem wurde mit Fallzahlen von 30 und mehr getestet, was die Annahme einer Normalverteilung weiter unterstützt [Harms 2012]. Anschließend wurde ein zweiseitiger t-Test verwendet, um zu analysieren, ob es einen Unterschied zwischen Patienten und Kontrollpersonen gibt [Harms 2012]. Zur Beantwortung der primären Fragestellung wurden die Ergebnisse der Schwellentestung, des Diskriminationstests, des Identifikationstests, dem SDI-Wert (Summe der Ergebnisse aus Schwellentestung, Diskriminationstest und Identifikationstest) und dem Gesamtergebnis der Schmecktestung von Dystonie-Patienten und Kontrollpersonen verglichen. Die Häufigkeit

einer Hyposmie, Anosmie, Hypo- oder Ageusie wurde mittels exakten Fischer-Test verglichen [Harms 2012].

Um im Rahmen der sekundären Fragestellung zu ermitteln, ob Ko-Faktoren, wie etwa Rauchen, Begleiterkrankungen (Depressionen, Angststörungen etc.), oder neuropsychologische Veränderungen Einfluss auf die Riechfunktion oder das Schmeckvermögen hatten, wurde eine lineare Regressionsanalyse (Modus: schrittweise) durchgeführt. Es wurden folgende Ko-Faktoren einbezogen: das Alter, das Geschlecht, das Rauchverhalten, die Bildung, der BSI für Depressivität und Ängstlichkeit, der Trail-Making-Test, der F.A.S.-Test, der Digit-Span-Test und der MoCA. Als kritischer p-Wert für den  $\alpha$ -Fehler wurde 0,05 angenommen

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Untersuchte Teilnehmer

Für die Studie wurden insgesamt 84 Personen untersucht. 41 davon litten unter einer zervikalen Dystonie (darunter 23 Frauen und 18 Männer), während die anderen 43 Kontrollpersonen waren (davon 24 Frauen und 19 Männer). Ein Patient schilderte einen Schlaganfall gehabt zu haben, der nach dem Beginn der Dystonie aufgetreten war. Im cCT, das zum Zeitpunkt des Schlaganfalls durchgeführt wurde, zeigte sich ein Infarkt im Kleinhirn rechts. Dieser Patient wurde aus der Gruppenauswertung der Studie ausgeschlossen. Von den 43 Kontrollpersonen mussten 3 männliche Teilnehmer ausgeschlossen werden, da diese Kontraindikation aufwiesen (zwei wegen eines MoCA von unter 26 Punkten und eine Kontrollperson wegen einer Nasenschleimhaut-Hyperplasie). In die Studie wurden somit 40 Patienten (23 Frauen und 17 Männer) und 40 Kontrollpersonen (23 Frauen und 17 Männer) eingeschlossen (siehe Tabellen 2 und 3). Das Alter der Dystonie-Patienten lag bei  $61,8 \pm 10,9$  Jahren (36-83 Jahre), das Alter der Kontrollpersonen bei  $62,6 \pm 12,2$  Jahren (31-84 Jahre). Alle Studienteilnehmer waren Rechtshänder. Unter den Dystonie-Patienten waren 9 Raucher ( $16,0 \pm 11,0$  Zigaretten pro Tag, sogenannte „Smoking Burden“), bei der Kontrollgruppe rauchten ebenfalls 9 Personen ( $16,9 \pm 4,7$  Zigaretten pro Tag). Bei den Patienten wurde zusätzlich die Krankheitsdauer seit Diagnosestellung erfragt. Diese lag bei  $13,1 \pm 10,3$  Jahren. Weiterhin wurde bei den untersuchten Patienten mithilfe der TWSTRS-Skala die Schwere der Dystonie erfasst [Consky et al. 1994]. Die Werte lagen durchschnittlich bei  $16,2 \pm 6,1$  Punkten im ersten Teil, bei  $6,9 \pm 8,8$  Punkten im zweiten Teil und bei  $6,8 \pm 4,9$  Punkten im dritten Teil. Der Gesamtwert (Summe aus den Teilen 1 bis 3) lag bei  $31,6 \pm 16,0$  Punkten. Auch familiär aufgetretene Fälle von zervikaler Dystonie (als mögliche genetische Ursache der Dystonie) wurden erfasst. Bei den Patienten wiesen 8 Personen eine positive Familienanamnese auf, d. h. mindestens eine erstgradig verwandte Person litt ebenfalls unter einer zervikalen Dystonie. Entsprechend dem oben geschilderten Vorgehen wurden die Kontrollpersonen nach Alter, Geschlecht, Bildung und Raucherverhalten ausgewählt (siehe Tabelle 4).



**Tabelle 2: Teilnehmerkollektiv – Patienten**

ID	Geschlecht	Alter	Händigkeit	Raucher	Schulbildung	MoCA	TWSTRS	Krankheitsdauer	Familienanamnese	Vorerkrankungen
P01	W	64	R	N	12	28	16	6	+(1)	-
P02	W	60	R	N	10	27	46	14	-	-
P03	W	80	R	N	10	26	57	28	-	-
P04	M	50	R	J	10	28	12	1	-	-
P05	M	52	R	N	10	28	32	3	-	-
P06	M	82	R	N	8	29	15,5	7	-	-
P07	M	65	R	J	10	27	26	10	-	+(11)
P08	W	67	R	N	8	26	4	6	+(1,2)	-
P09	W	83	R	N	12	26	30	10	-	-
P10	M	67	R	N	10	28	43	7	-	-
P11	W	65	R	N	10	27	28	10	+(3)	-
P12	W	58	R	J	10	29	10	2	-	+(11,12)
P13	W	49	R	J	10	29	32,75	6	+(1)	-
P14	W	64	R	N	10	27	21	4	-	-
P15	W	83	R	N	7	27	3	1	+(4)	-
P16	M	54	R	N	10	28	26	30	-	-
P17	M	68	R	N	8	28	18,75	21	-	-
P18	W	67	R	N	8	26	21	11	+(2)	+(11,12)
P19	M	58	R	J	10	29	30,25	18	+(1)	+(11)
P20	M	59	R	J	10	29	10	29	-	-
P21	W	53	R	N	8	27	32	15	+(1)	-
P22	M	64	R	J	10	30	37,5	1	-	-
P23	M	50	R	N	10	30	42,75	6	-	-
P24	M	78	R	N	10	30	48	23	-	-
P25	W	58	R	N	10	30	41,25	10	-	-
P26	W	42	R	N	13	30	46,75	5	-	-
P27	M	64	R	N	8	30	41,75	26	-	-
P28	W	57	R	N	10	30	19	32	-	-
P29	W	58	R	J	10	27	18,75	38	+(1,4)	-
P30	W	54	R	N	10	30	33,25	5	-	-
P31	M	58	R	J	12	30	44	7	-	-
P32	M	57	R	N	10	30	17	4	-	-
P33	M	76	R	N	8	30	36	3	+(1)	-
P34	W	48	R	N	10	30	28	22	-	-
P35	W	69	R	N	12	30	60	19	-	-
P36	W	72	R	N	10	30	51	19	-	-
P37	W	60	R	N	10	30	57	21	-	-
P38	W	53	R	N	10	30	60	3	-	-
P39	W	36	R	N	13	29	51	10	+(1)	-
P40	M	68	R	N	12	30	57	31	-	-

*ID (=Identifikationsnummer), Geschlecht (W=weiblich, M=männlich), Alter bei Untersuchung in Jahren, Händigkeit (R=rechts), Raucher (J=Ja, N=Nein), Schulbildung in Jahren, MoCA (=Montreal Cognitive Assessment), TWSTRS (=Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale), Krankheitsdauer in Jahren nach Diagnosestellung, Familienanamnese und Vorerkrankungen. Familienanamnese: 1=Zervikale Dystonie, 2=Parkinsonerkrankung, 3=ALS, 4=Tremor. Vorerkrankungen: 11=Diabetes mellitus, 12=transitorische ischämische Attacke.*

**Tabelle 3: Teilnehmerkollektiv – Kontrollpersonen**

ID	Geschlecht	Alter	Händigkeit	Raucher	Schulbildung	MoCA	TWSTRS	Krankheitsdauer	Familienanamnese	Vorerkrankungen
K01	W	57	R	J	10	30	0	0	-	-
K02	M	48	R	N	13	29	0	0	-	-
K03	W	60	R	N	10	28	0	0	-	-
K04	W	48	R	N	10	30	0	0	-	-
K05	W	53	R	N	13	27	0	0	-	+(11)
K06	W	59	R	N	10	30	0	0	+(2)	-
K07	M	66	R	J	9	29	0	0	-	-
K08	W	65	R	N	8	27	0	0	-	-
K09	W	62	R	N	8	30	0	0	-	-
K10	W	49	R	N	10	30	0	0	-	-
K11	W	64	R	N	8	27	0	0	-	-
K12	W	64	R	N	10	30	0	0	-	-
K13	M	82	R	N	8	27	0	0	-	-
K14	M	51	R	N	9	29	0	0	-	-
K15	M	59	R	N	9	27	0	0	-	-
K16	M	60	R	N	9	28	0	0	-	-
K17	W	54	R	N	10	30	0	0	-	-
K18	M	67	R	J	10	30	0	0	-	-
K19	M	77	R	J	13	29	0	0	-	-
K20	W	74	R	N	13	30	0	0	-	-
K21	M	67	R	J	12	29	0	0	-	+(11)
K22	M	74	R	N	8	29	0	0	-	-
K23	W	69	R	N	8	30	0	0	-	-
P24	M	54	R	J	12	30	0	0	-	-
K25	M	52	R	N	10	30	0	0	+(2)	-
K26	W	84	R	N	9	30	0	0	-	-
K27	W	51	R	J	13	30	0	0	-	-
K28	W	60	R	J	9	30	0	0	-	-
K29	W	80	R	N	11	30	0	0	-	-
K30	W	54	R	J	10	30	0	0	-	-
K31	M	57	R	N	9	30	0	0	-	-
K32	M	72	R	N	10	30	0	0	-	-
K33	M	78	R	N	13	27	0	0	-	-
K34	W	67	R	N	10	27	0	0	-	-
K35	M	72	R	N	10	28	0	0	-	-
K36	W	72	R	N	13	26	0	0	-	-
K37	M	31	R	N	13	28	0	0	-	-
K38	W	49	R	N	12	28	0	0	-	-
K39	W	71	R	N	9	29	0	0	-	-
K40	W	32	R	N	12	30	0	0	-	-

*ID (=Identifikationsnummer), Geschlecht (W=weiblich, M=männlich), Alter bei Untersuchung in Jahren, Händigkeit (R=rechts), Raucher (J=Ja, N=Nein), Schulbildung in Jahren, MoCA (=Montreal Cognitive Assessment), TWSTRS (=Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale), Krankheitsdauer in Jahren nach Diagnosestellung, Familienanamnese und Vorerkrankungen. Familienanamnese: 1=Zervikale Dystonie, 2=Parkinsonerkrankung, 3=ALS, 4=Tremor. Vorerkrankungen: 11=Diabetes mellitus, 12=transitorische ischämische Attacke.*

**Tabelle 4: Eingeschlossene Teilnehmer**

	Anzahl	Geschlecht	Raucher	Bildung	TWSTRS	KH-Dauer
Patienten	40	23W; 17M	9Ja; 31Nein	10,0 ± 1,4	31,6 ± 16,0	13,1 ± 10,3
Kontrollen	40	23W; 17M	9Ja; 31Nein	10,3 ± 1,7	0 ± 0	0 ± 0

Die Tabelle zeigt alle, in die Studie eingeschlossenen Teilnehmer. Geschlecht (W=weiblich M=männlich), die Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben, TWSTRS=Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale.

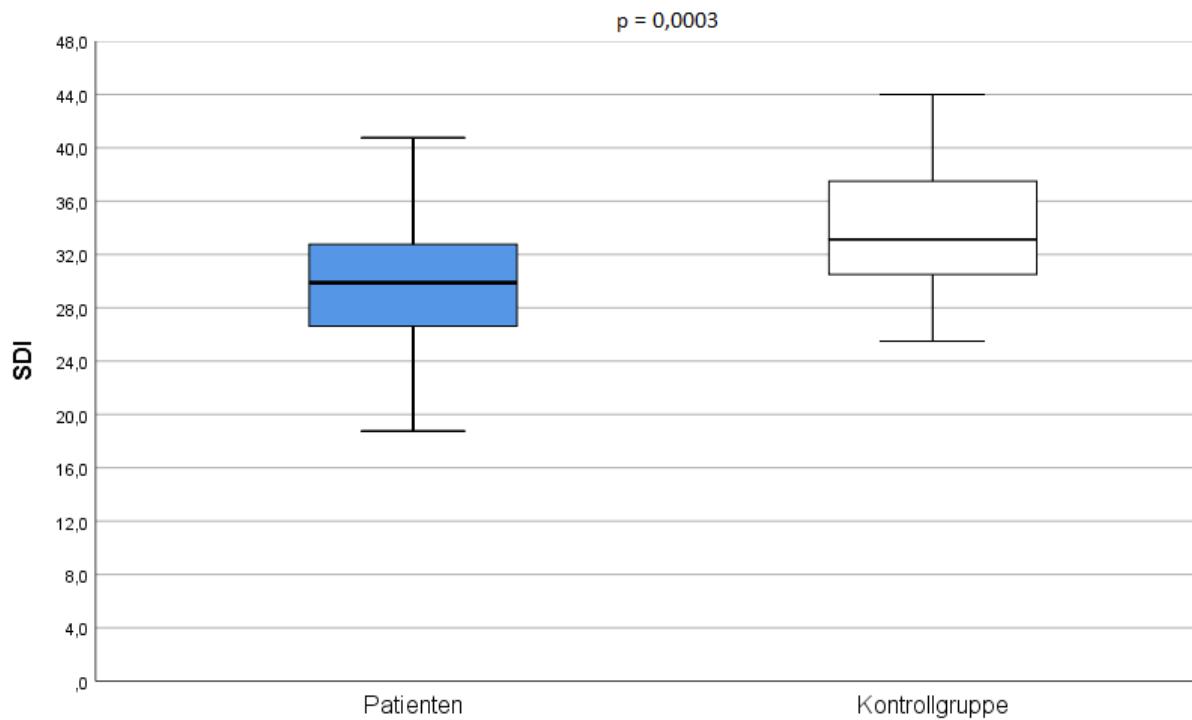
### 3.2 Ergebnisse der Riechuntersuchungen

Die Ergebnisse der Riechuntersuchung zeigten, dass Patienten mit einer zervikalen Dystonie schlechter riechen können als gesunde Kontrollpersonen (siehe Tabelle 5, Abbildung 3 und 4). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigten sich beim SDI-Score ( $p = 0,0003$ ) und der Geruchsschwelle ( $p = 0,0007$ ) sowie bei der Geruchsidentifikation ( $p = 0,001$ ). Bei der Geruchsdiskrimination zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen ( $p = 0,097$ ).

**Tabelle 5: Überblick über die Riechuntersuchung**

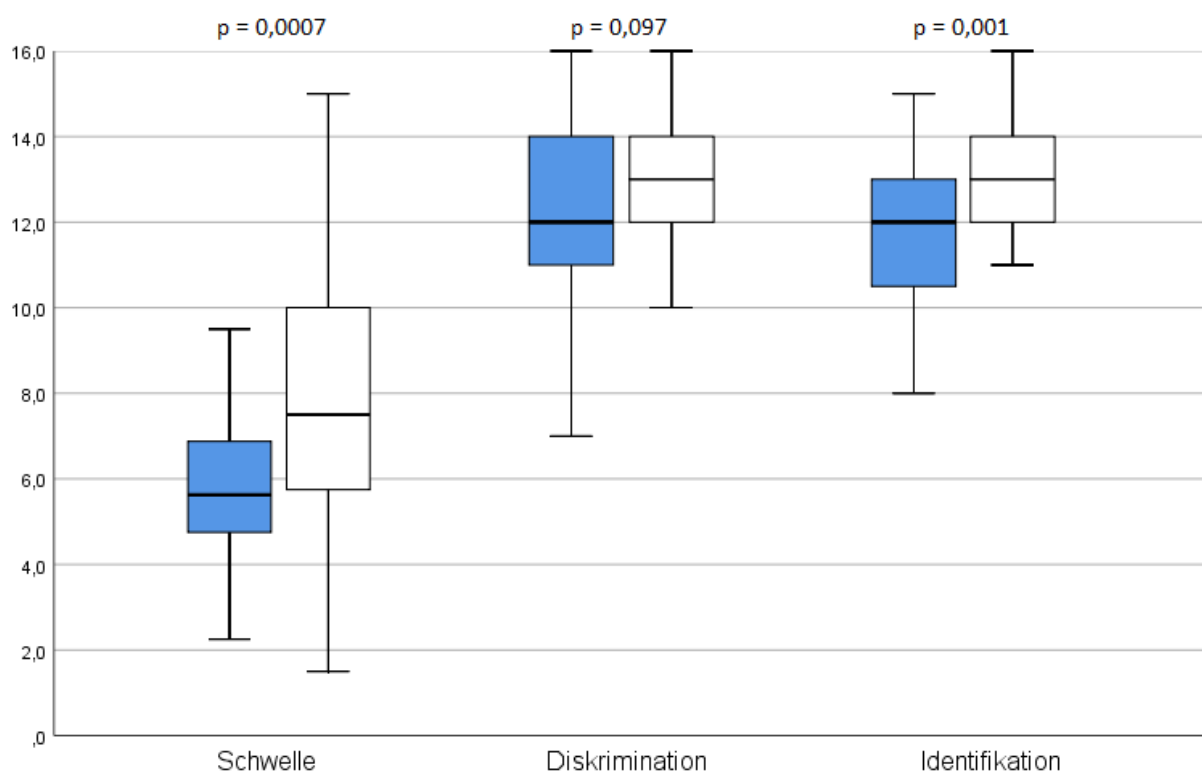
	Patienten	Kontrollen	p-Wert
Schwelle	5,8 ± 2,4	8,0 ± 3,2	0,0007
Diskrimination	12,0 ± 2,5	12,9 ± 1,8	0,0969
Identifikation	11,7 ± 2,3	13,1 ± 1,3	0,0011
SDI	29,5 ± 5,7	33,9 ± 4,9	0,0003

Die Tabelle zeigt die Zusammenfassung der Mittelwerte der einzelnen Riechuntersuchungen, sowie der Gesamtuntersuchung und deren Signifikanz. SDI=Summe aus Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest. Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. p-Wert berechnet mittels zweiseitigen t-Tests.



**Abbildung 3: Gesamtergebnis der Riechtestung**

*Das Boxplot-Diagramm zeigt das Ergebnis des SDI-Werts (Summe aus Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstestung) der Sniffin' Sticks bei Patienten mit zervikaler Dystonie (blau) und gesunden Kontrollpersonen (weiß). p-Wert berechnet mittels zweiseitigen t-Tests.*



**Abbildung 4: Ergebnisse der einzelnen Riechuntersuchungen**

Das Boxplot-Diagramm zeigt die Ergebnisse der Riechuntersuchung mittels Sniffin' Sticks zur Schwellentestung, zur Diskriminationsfähigkeit und zur Identifikationsfähigkeit bei Patienten mit zervikaler Dystonie (blau) und gesunden Kontrollpersonen (weiß).  $p$ -Wert berechnet mittels zweiseitigen  $t$ -Tests. Auf der Y-Achse sind die Werte von 0-16 aufgetragen, welche jeweils in den einzelnen Riechtests erreicht werden können.

Neben den Untersuchungen zur Riechschwelle, -diskrimination und -identifikation wurde auch untersucht, wie viele Patienten und Kontrollpersonen unter einer Hyposmie, oder einer funktionellen Anosmie leiden. In unserer Studie litten 9 Patienten (29%) und 1 Kontrollperson (3%) unter einer funktionellen Anosmie. Im Gegensatz dazu litten 18 Patienten (58%) und 6 Kontrollpersonen (20%) an einer Hyposmie. Unter Anwendung eines exakten Fisher-Tests zeigten sich im Vergleich der beiden Gruppen bei der funktionellen Anosmie ( $p = 0,012$ ) und bei der Hyposmie ( $p = 0,004$ ) signifikante Unterschiede.

### 3.3 Ergebnisse der Untersuchungen zum Schmecken

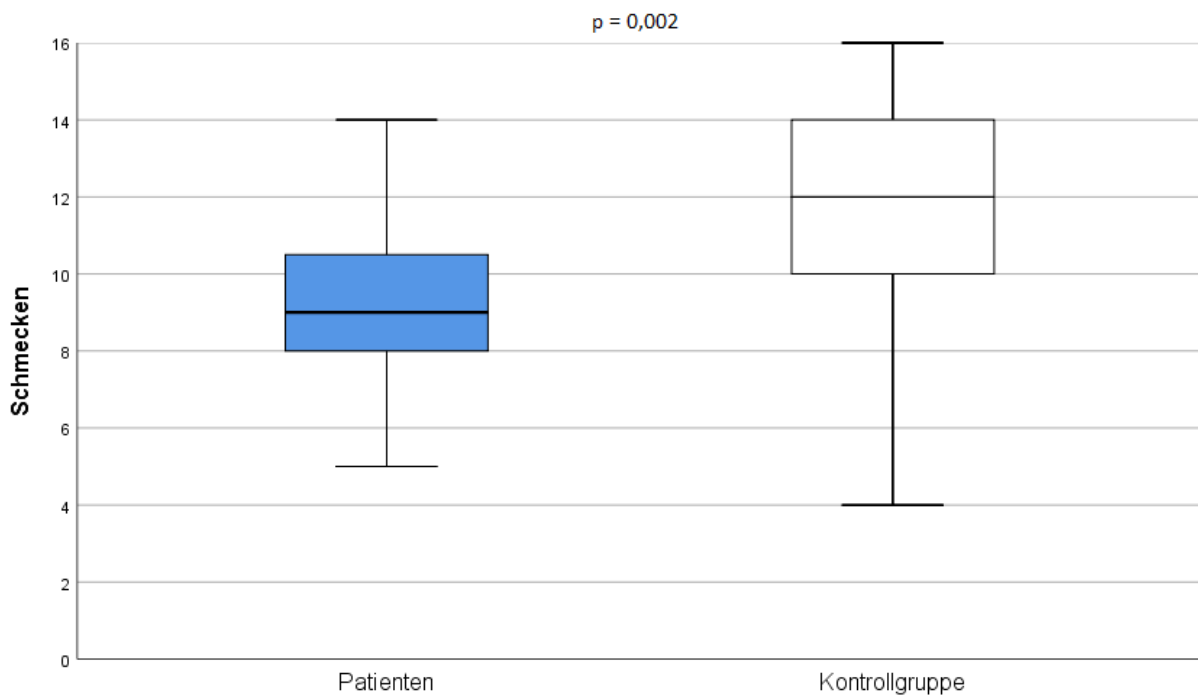
Die Untersuchungen zum Schmeckvermögen der Studienteilnehmer ergab, dass die Dystonie-Patienten ein schlechteres Schmeckvermögen haben als gesunde Kontrollpersonen

( $p = 0,002$ ) (siehe Tabelle 6 und Abbildung 5). Gemessen wurde der Unterschied des Gesamtergebnisses der Schmecktestung. Dabei wurden die einzelnen Ergebnisse der Geschmacksqualitäten „süß“, „sauer“, „salzig“ und „bitter“ addiert.

**Tabelle 6: Überblick über die Schmeckuntersuchung**

	Patienten	Kontrollen	P-Wert
gesamt	$9,7 \pm 2,3$	$11,6 \pm 2,3$	0,002

Die Tabelle zeigt das Ergebnis der Untersuchung der Schmecktestung. Gezeigt ist der Wert aus der Summe der einzelnen Geschmacksqualitäten.  $p$ -Werte entsprechend zweiseitigen  $t$ -Tests. Die Ergebnisse sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben.



**Abbildung 5: Ergebnisse der gesamten Schmeckuntersuchung**

Das Boxplot-Diagramm zeigt das Ergebnis der Schmeckuntersuchung mittels Taste Strips (Summe der einzelnen Teilergebnisse). Links das Ergebnis der Patienten (blau), rechts das Ergebnis der Kontrollpersonen (weiß).

Anhand der oben dargestellten Geschmacksuntersuchung, konnte man weiterhin feststellen, wie viele Patienten und Kontrollpersonen unter einer Hypo- oder Ageusie leiden. Bei den Patienten litten insgesamt 10 Teilnehmer (32%) unter einer Hypogeusie, während bei den Kontrollpersonen 3 (10%) betroffen waren. Unter Verwendung eines exakten Fisher-Tests zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten und den Kontrollpersonen bei der Hypogeusie ( $p = 0,081$ ). Keiner der untersuchten Teilnehmer hatte eine Ageusie (einen Wert von 0 Punkten). Somit erübrigt sich ein statistischer Vergleich im Hinblick auf eine Ageusie.

### **3.4 Neuropsychologische Untersuchungen und psychiatrischen Komorbiditäten**

Die Auswertung der kognitiven Testung zeigte, dass sich Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei der neuropsychologischen Testung finden (siehe Tabelle 7). Die Patienten sind signifikant schlechter im Trail Making Test ( $p = 0,004$ ). Auch bei der Erfassung der psychiatrischen Komorbiditäten zeigte sich, dass die Dystonie-Patienten bei den Items des BSI für die Depression und Ängstlichkeit schlechtere Ergebnisse hatten als die Kontrollpersonen ( $p = 0,002$  und  $p = 0,00004$ ).

**Tabelle 7: Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen und Erfassung von psychiatrischen Komorbiditäten**

	Patienten	Kontrollen	p-Wert
MoCA	28,6 ± 1,4	29,0 ± 1,3	0,287
D_TMT	84,1 ± 66,6	50,0 ± 28,7	0,004
DST	15,5 ± 3,4	16,0 ± 3,4	0,511
F. A. S.	32,1 ± 10,3	37,7 ± 14,8	0,052
BSI_Ängstlichkeit	5,1 ± 4,3	1,9 ± 1,8	0,00004
BSI_Depressivität	2,8 ± 3,8	0,8 ± 1,2	0,002

*MoCA (=Montreal Cognitive Assessment), D\_TMT (=Differenz des Trail Making Tests Teil 2 minus Teil 1), DST (=Digit Span Test Teil 1 plus Teil 2), F. A. S. (= Summe der innerhalb einer Minute genannten Wörter mit entsprechenden Anfangsbuchstaben), BSI\_Ängstlichkeit (= Items des Brief Symptom Inventory zur Erfassung der Ängstlichkeit) BSI\_Depressivität (= Items des Brief Symptom Inventory zur Erfassung der Depressivität). Mittelwerte ± Standardabweichung und Signifikanz der einzelnen neuropsychologischen Untersuchungen. p-Werte mittels zweiseitigen t-Tests bestimmt.*



### **3.5 Lineare Regressionsanalyse zum Riechen und Schmecken**

Um zu ermitteln, welchen Einfluss verschiedene Variablen (Motorik, psychiatrische Komorbiditäten oder neuropsychologische Leistungsparameter) auf die ermittelten Werte der Geruchsschwelle, der Geruchsidentifikation, des SDI-Werts oder der Geschmackstestung haben, wurde eine multifaktorielle lineare Regressionsanalyse durchgeführt (Modus: schrittweise). Der Einfluss der oben genannten Variablen auf die Geruchsdiskrimination wurde nicht untersucht, da es keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der Geruchsdiskrimination zwischen den Gruppen gab (s. 3.2). Getestet wurden insgesamt 16 Variablen. Diese waren: die Krankheitsdauer, das Geschlecht, das Alter, Die Therapie mit Botulinumtoxin, das Rauchverhalten, die Bildung, eine positive Familienanamnese, das Ausmaß der zervikalen Dystonie (TWSTRS Teil 1, Teil 2 und Teil 3) der BSI für Ängstlichkeit und Depressivität, der Trail-Making-Test, der FAS-Test, der Digit-Span-Test und der MoCA. In der Gesamtauswertung zeigte sich für den zusammengesetzten SDI-Wert, sowie für die Riechidentifikation, dass das Alter einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse hatte ( $p = 0,021$  und  $p = 0,012$ ). Die Riechschwelle wird signifikant vom TWSTRS Part 3 beeinflusst. Der p-Wert betrug hier 0,023. Bei der Schmeckfähigkeit der Teilnehmer zeigte sich, dass die erreichten Werte signifikant von dem erreichten Punktwert im MoCA zusammenhängen ( $p = 0,03$ ).

#### **4. DISKUSSION**

Ziel dieser Arbeit war es, das Riechen und Schmecken bei Patienten mit zervikaler Dystonie systematisch zu untersuchen, um damit möglicherweise die Pathophysiologie der zervikalen Dystonie besser zu verstehen. Es wurden 40 Patienten mit zervikaler Dystonie und 40 gesunden Kontrollpersonen in die Auswertung aufgenommen, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Die Riechschwelle, die Riechidentifikation und der Gesamtpunktwert der Riechuntersuchung (SDI-Wert) waren bei Patienten mit zervikaler Dystonie signifikant schlechter als bei Kontrollpersonen. Demgegenüber fanden sich keine Unterschiede bei der Geruchsdiskrimination. Bei der Geschmacksprüfung fand sich im Vergleich zu den Kontrollpersonen eine Beeinträchtigung des Schmeckens bei den Dystonie-Patienten. Die Korrelationsanalyse legt nahe, dass das Alter der Patienten und das Ausmaß der Schmerzen im Rahmen der zervikalen Dystonie das Riechen beeinflusst. Das Abschneiden beim MoCA (als Maß für die allgemeine kognitive Leitungsfähigkeit) beeinflusst das Schmecken bei den Patienten.

##### **4.1 Vergleich der Ergebnisse zum Riechen aus dieser Studie mit denen in der Literatur**

Unterstützend zu den Ergebnissen dieser Untersuchung gibt es weitere Untersuchungen zu Veränderungen von Riechen bei Menschen mit zervikaler Dystonie.

2009 wurde eine Arbeit von Silveira-Moriyama et al. veröffentlicht [Silveira-Moriyama et al. 2009], bei der es vor allem um das Riechen bei Patienten mit einem Syndrom eines „Scans Without Evidence Dopaminergic Deficit“ (sogenannte SWEDD) ging. Im Vergleich zu den Patienten mit SWEDD wurden unter anderem 16 Patienten mit einer Dystonie und 136 gesunde Kontrollpersonen untersucht. In dieser Publikation wurden keine näheren Angaben zu der Art und Lokalisation der Dystonie der untersuchten Patienten gemacht. Unter der Annahme, dass es sich bei den von Silveira-Moriyama et al. untersuchten Dystonie-Patienten auch um Patienten mit einer zervikalen Dystonie gehandelt hat, werden die Daten verglichen. Das Alter der Dystonie-Patienten war etwas älter als in unserer Studie (Silveira-Moriyama et al.:  $66,7 \pm 6,3$  Jahre; unsere Arbeit:  $61,8 \pm 10,9$  Jahre). Außerdem verwendete die Arbeitsgruppe von Silveira-Moriyama et al. den University of Pennsylvania Smell Test (UPSIT) zur Geruchsidentifikation (bestmöglich erreichbarer Punktwert: 40). Bei der Auswertung der Ergebnisse der Studie von Silveira-Moriyama et al. zeigte sich, dass die

untersuchten Dystonie-Patienten einen niedrigeren und damit schlechteren Punktwert beim UPSIT erreichten ( $27,3 \pm 5,0$  Punkte) als die Kontrollpersonen ( $29,5 \pm 5,3$  Punkte). Diese Differenz war aber nicht statistisch signifikant [Silveira-Moriyama et al. 2009]. Die von Silveira-Moriyama gefundenen Ergebnisse zur Geruchsidentifikation stimmen mit den Ergebnissen unserer Studie tendenziell überein. Eine Untersuchung der Riechschwelle war in der Arbeit von Silveira-Moriyama et al. allerdings nicht erfolgt.

Im Jahr 2013 veröffentlichte Vemula et al. Untersuchungen an Familien mit einer GNAL-Mutation, welche zu einer zervikalen oder segmentalen Dystonie mit Beginn im Erwachsenenalter führt [Vemula et al. 2013]. Der GNAL-Genabschnitt kodiert beim Gesunden das „guanine nucleotide-binding protein, alpha activating polypeptide, olfactory type G $\alpha$ (olf), Golfalpha“ [Vemula et al. 2013]. Es wurden mehrere Familien mit einer GNAL-Mutation mit dem UPSIT untersucht. Dabei fand sich in einer Familie bei Genträgern ein schlechteres Ergebnis beim UPSIT ( $25,5 \pm 2,9$  Punkte) im Vergleich zu Kontrollpersonen ( $33,0 \pm 1,1$  Punkte). Auch in dieser Untersuchung wurden Dystonie-Patienten mit einer möglichen genetischen Komponente (d. h. Patienten mit mindestens einem Familienangehörigen mit zervikaler Dystonie) untersucht; Patienten mit einer nachgewiesenen Mutation (z. B. TOR1A, THAP1, CIZ1 oder einer der DYT-Mutationen) waren allerdings nicht unter den von uns untersuchten den Patienten. Anhand der Korrelationsanalyse in unserer Studie war jedoch kein Unterschied im Hinblick auf das Riechen zwischen den Patienten mit einer genetischen Komponente und Patienten mit einer eher idiopathischen Dystonie zu finden.

Während die Datenerhebung zu dieser Untersuchung noch im Gange war, wurde im Frühjahr 2018 eine weitere Publikation zum Thema Riechen bei zervikaler Dystonie veröffentlicht [Marek et al. 2018]. In der Arbeit von Marek et al. wurden 58 Dystonie Patienten mit Hilfe der Sniffin' Sticks untersucht. Das Alter der Teilnehmer ist vergleichbar mit dem Alter der Teilnehmer dieser Studie (Marek et al.:  $62,2 \pm 11,8$  Jahre; unsere Arbeit:  $61,8 \pm 10,9$  Jahre). Im Gegensatz zu unserer Studie wurden in der Studie von Marek et al. keine Tests zur Erfassung neuropsychologischer Leistungsparameter oder psychiatrischer Komorbiditäten durchgeführt, keine Kontrollpersonen untersucht und Raucher waren ausgeschlossen. Die Ergebnisse von Marek et al. zeigten eine Beeinträchtigung der Riechschwelle, der Geruchsidentifikation und des SDI-Wertes, jedoch keinen Unterschied bei der

Geruchsdiskrimination [Marek et al. 2018]. Die Ergebnisse unserer Studie stimmen mit den Daten von Marek et al. überein.

Bei der Untersuchung des Riechens spielt der Anteil von Patienten mit einer Hyposmie eine Rolle da damit die Daten von verschiedenen Studien eher vergleichbar werden. Für eine Hyposmie gibt es unterschiedliche Kriterien. Marek et al. haben eine Hyposmie angenommen, wenn der SDI-Wert 30 oder kleiner war. Unter Anwendung dieses Kriteriums fanden Marek et al., dass 52% der von ihnen untersuchten Dystonie-Patienten eine Hyposmie hatten [Marek et al. 2018]. Wenn man dieses Kriterium auf unsere Untersuchungen anwendet, findet sich ein ähnliches Ergebnis: 58% der von uns untersuchten Dystonie-Patienten hatten eine Hyposmie.

Im Vergleich dazu findet sich in der Allgemeinbevölkerung eine Hyposmie mit dem eben genannten Kriterium bei ca. 20% [Braemerson et al. 2004, Murphy et al. 2002]. Die Ergebnisse bei den Kontrollpersonen in dieser Studie replizieren diese Ergebnisse interessanterweise.

Neben den Untersuchungen zum Riechen bei Dystonie-Patienten gibt es auch einige andere Publikationen, welche über Riechfunktion bei Patienten mit Bewegungsstörungen berichten. Dabei wurde zumeist eine funktionelle Anosmie als Cut-off angenommen. Eine funktionelle Anosmie wird angenommen, wenn ein SDI-Wert von  $\leq 16$  Punkten vorliegt oder ein SDI-Wert erreicht wird, welcher der geschlechts- und altersentsprechenden 10. Perzentile der Normwerte oder geringer entspricht [Haehner et al. 2009, Hummel et al. 2007]. Unter Anwendung dieses Kriteriums haben etwa 75% der Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom und etwas 25 % der Patienten im Erwachsenenalter mit einem Tourette-Syndrom eine funktionelle Anosmie [Haehner et al. 2009, Kronenbueger et al. 2018]. Unter Gesunden haben ca. 10% eine Hyp- oder Anosmie [Hummel et al. 2007, Kronenbueger et al. 2018]. Demgegenüber haben mit diesem Kriterium etwa 29% der Dystonie-Patienten in dieser Studie eine funktionelle Anosmie. Insgesamt sind die gefundenen Riechstörungen bei den Patienten mit zervikaler Dystonie jedoch eher als mild einzuordnen. Dies zeigt sich auch darin, dass die subjektive Wahrnehmung des Riechens bei den Dystonie-Patienten nur geringfügig schlechter war als bei den gesunden Kontrollpersonen.

Es gibt immer wieder Bedenken, dass die Riechstörungen bei Patienten mit Bewegungsstörungen durch die motorischen Defizite verursacht sind. Beispielsweise kann möglicherweise ein Patient mit einem sehr ausgeprägten Laterocollis seiner zervikalen Dystonie die Atemmuskulatur nicht effektiv zum Einatmen einsetzen und hat eventuell deshalb eine Einschränkung beim Riechen. Um diesen Bedenken nachzugehen, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Der Gedanke dahinter ist, dass wenn die Bewegungsstörung einer Dystonie das Riechen beeinflusst, müsste das Ausmaß der Dystonie mit dem Riechdefizit korrelieren. In unserer Studie zeigte sich keine Korrelation zwischen der Riechfunktion und bestehenden motorischen Defiziten. Zum gleichen Ergebnis kam Marek et al. [Marek et al. 2018]. Es fanden sich auch bei anderen Bewegungsstörungen, wie beim idiopathischen Parkinson-Syndrom, dem Tourette-Syndrom, bei idiopathischen Ataxien und bei Ataxien bedingt durch einen Schlaganfall keine Korrelationen zwischen Riechstörung und motorischer Beeinträchtigung [Abele et al. 2003, Doty et al. 1988, Haehner et al. 2009, Hakyemez et al. 2013, Kronenbuerger et al. 2018, Zobel et al. 2010]. Daher ist anzunehmen das Riechstörungen bei der zervikalen Dystonie wie auch bei anderen neurologischen Bewegungsstörungen unabhängig von den motorischen Defiziten bei Bewegungsstörungen anzutreffen sind.

#### **4.2 Zusammenhang zwischen Riechstörung und der Pathophysiologie der Dystonie**

Wie in der Einleitung geschildert, scheint die Überschneidung von Hirnstrukturen, welche in der Pathophysiologie der zervikalen Dystonie eine Rolle spielen und beim Riechen beteiligt sind, eine mögliche Erklärung für Riechstörungen bei der zervikalen Dystonie zu sein. Darüber hinaus gibt es noch weitere Erklärungsversuche.

Eine mögliche Erklärung der Riechstörungen bei zervikaler Dystonie könnte ein Defekt im GNAL-Gen sein [Marek et al. 2018]. Dieser Genabschnitt kodiert wie oben bereits erwähnt beim Gesunden das „guanine nucleotide-binding protein, alpha activating polypeptide, olfactory type G $\alpha$ (olf), Golfalpha“ [Vemula et al. 2013]. Dieses Signaltransduktionsmolekül findet man unter anderem in den Basalganglien und dem Neuroepithel des Riechsystems [Vemula et al. 2013]. Ein Mangel an G $\alpha$ (olf) im Striatum kann eine Dystonie auslösen durch eine verminderte Aktivierung des direkten, also bewegungsfördernden, Weges der Basalganglien. Ist das G $\alpha$ (olf) im Neuroepithel des Riechsystems vermindert, können

Gerüche nicht mehr über die Riechbahn in das Gehirn weitergeleitet werden, was Riechstörungen verursachen kann [Vemula et al. 2013]. Da dieser genetische Defekt sowohl eine Dystonie als auch eine Riechstörung auslösen kann, wäre dies eine mögliche Erklärung für Riechstörungen bei genetisch bedingter zervikaler Dystonie [Vemula et al. 2013].

Bei Patienten mit zervikaler Dystonie wurden Störungen verschiedener kognitiver Funktionen beschrieben, wie des Arbeitsgedächtnisses oder des Kurzzeitgedächtnisses [Allam et al. 2007, Romano et al. 2014]. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung der hier vorliegenden Untersuchung replizieren die eben genannten Beschreibungen. Diese kognitiven Funktionen sind auch wichtig für die korrekte Wahrnehmung von Gerüchen [Westervelt et al. 2005]. Daraus ergeben sich Bedenken, dass eine Riechstörung bei der zervikalen Dystonie möglicherweise durch neuropsychologische Defizite mitverursacht sein könnte [Marek et al. 2018]. Ähnliche Bedenken gibt es im Hinblick auf psychiatrische Auffälligkeiten der Patienten mit zervikaler Dystonie. Beispielsweise wurde vermehrte Depressivität und Ängstlichkeit bei Patienten mit zervikaler Dystonie gefunden [Smit et al. 2016] und Untersuchungen haben gezeigt, dass depressive oder ängstliche Patienten schlechter riechen können als Gesunde [Hur et al. 2018, Kamath et al. 2018, Kohli et al. 2016]. In unserer Untersuchung fanden sich zwar im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen bei den Patienten mit zervikaler Dystonie schlechtere Ergebnisse bei der neuropsychologischen Testung (z. B. verminderte Wortflüssigkeit, Beeinträchtigung von Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen) und Hinweise für psychiatrische Komorbiditäten (z. B. vermehrte Depressivität oder Angst), jedoch war kein Zusammenhang zwischen neuropsychologischen Leistungsparametern, Komorbiditäten und der Riechstörung bei den Patienten mit zervikaler Dystonie zu finden. Aufgrund unserer Daten ist deshalb nahegelegt, dass Riechstörungen bei der Dystonie eher nicht durch neuropsychologische Defizite oder Komorbiditäten bedingt sind. Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass diese Studie möglicherweise nicht über die erforderliche Patientenzahl und damit die erforderliche Power verfügt, um den Einfluss dieser Ko-Faktoren mit hoher Wahrscheinlichkeit auszuschließen.

Marek et al. diskutieren, dass eine Störung im Kleinhirn die bestehenden Riechstörungen bei der zervikalen Dystonie bedingen könnte [Marek et al. 2018]. Auch die Ergebnisse unserer Untersuchungen stützen diese Hypothese. Bei fokalen Kleinhirnläsionen wurden eine

Beeinträchtigung der Riechschwelle und der Riechidentifikation gefunden [Zobel et al. 2010]. Sowohl die Arbeit von Marek et al. als auch unsere Ergebnisse zeigen, dass die Riechschwelle bei Patienten mit zervikaler Dystonie gestört ist [Marek et al. 2018]. Der Befund einer gestörten Riechschwelle könnte eventuell durch eine Störung der olfaktomotorischen Schleife erklärt werden, bei der das Kleinhirn eine entscheidende Rolle spielt [Kronenbuerger et al. 2009, Mainland et al. 2005, Sobel et al. 1998, Zobel et al. 2010]. Diese Schleife besteht aus verschiedenen Stationen. Es werden unter anderem Informationen aus dem primär olfaktorischen Cortex an das Kleinhirn weitergeleitet [Ikai et al. 1992]. Das Kleinhirn wiederum projiziert zum kontralateral gelegenen ventrolateralen Thalamus, genauer zu dem Nucleus ventrooralis posterior und zu dem Nucleus ventrointermedius [Darian-Smith et al. 1990, Middleton et al. 2000, Sakai et al. 1996]. Diese Kerne geben ihre Informationen weiter zum motorischen Cortex [Darian-Smith et al. 1990, Middleton et al. 2000]. Hier wird anschließend ein Bewegungsbefehl über die Pyramidenbahnen zum Zwerchfell geschickt [Colebatch et al. 1991], was entscheidend für das Einatmen und somit das Riechen ist [Kronenbürger et al. 2009]. Sinn dieser Schleife ist es, das Atemvolumen abhängig von der Duftstoffkonzentration entweder zu steigern oder zu vermindern [Kronenbürger et al. 2009]. Bei einer niedrigen Konzentration atmen wir also tiefer ein, wohingegen bei hohen Konzentrationen eine geringe Einatemtiefe ausreichend ist [Colebatch et al. 1991]. Diese Annahme wäre gut vereinbar mit Befunden von neurophysiologischen und bildgebenden Untersuchungen, welche eine prominente Rolle des Kleinhirns in der Pathophysiologie der Dystonie nahe legt [Burciu et al. 2017, Neychev et al. 2008, Teo et al. 2009,].

Wie oben geschildert, sind neben dem Kleinhirn auch der Motorcortex und die Basalganglien bei der Pathophysiologie der Dystonie beteiligt [Quartarone et al. 2013]. Diese Strukturen sind funktionell eng miteinander verknüpft. Inwieweit neben dem Kleinhirn der Motorcortex und die Basalganglien eine Riechstörung verursachen, ist unklar. Beispielsweise gibt es keine Untersuchungen zu Riechstörungen nach fokalen Basalganglien- oder Motorkortexläsionen. Da diese Strukturen bei der genauen Abstimmung von Bewegungen sehr wichtig sind und für das Riechen (z. B. beim Schnüffeln) ein sehr fein abgestimmter Bewegungsablauf der Atemmuskulatur erforderlich ist, wäre die Beteiligung von Motorcortex und Basalganglien beim Riechen denkbar. Weiterhin sind die beteiligten Strukturen, welche sowohl beim Aufbau des Riechsystems eine Rolle spielen, als auch bei der Pathophysiologie der Dystonie

beteiligt sind, netzwerkartig miteinander verknüpft. Durch diesen komplexen Aufbau sind die gefundenen Riechstörungen wahrscheinlich nicht auf die Veränderung einer einzelnen Struktur, sondern wahrscheinlich eher auf Veränderungen in einem dieser Netzwerke zurückzuführen. Die vorliegenden Ergebnisse stützen also die Annahme, dass es sich bei der zervikalen Dystonie um eine „Netzwerkerkrankung“ handelt [Quartarone et al. 2013].

#### **4.3 Vergleich der Ergebnisse zum Schmecken mit den Ergebnissen in der Literatur und Zusammenhang zwischen Schmeckstörung und der Pathophysiologie der Dystonie**

Nach intensiver Literaturrecherche und unserem besten Wissen gibt es bisher keine anderen Untersuchungen zum Schmecken bei Patienten mit der zervikalen Dystonie. Es fehlen deshalb Vergleichsuntersuchungen. Es wurden jedoch Schmeckstörungen bei anderen Bewegungsstörungen gefunden. Bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom fanden sich geringgradig schlechtere Werte beim Schmecken als bei Gesunden [Lang et al. 2006]. Die Arbeitsgruppe von Lang et al. untersuchten 52 Patienten mit einem Parkinson-Syndrom [Lang et al. 2006]. Die Testung mittels Taste-Strips zeigte, dass Parkinson-Patienten leicht, aber signifikant schlechter schmecken als gesunde Kontrollpersonen [Lang et al. 2006]. Passend dazu fand sich auch bei Patienten mit zervikaler Dystonie eine geringgradige Beeinträchtigung des Schmeckens. Anhand der Ergebnisse können wir nicht genau sagen, durch welche Struktur die Schmeckstörungen bei den Dystonie-Patienten ausgelöst werden. Im Schmecksystem spielen Hirnstamm, Thalamus und Cortex (Insulärer Cortex und weniger sensomotorischer Cortex) eine wichtige Rolle [Frey et al. 1999, Mascioli et al. 2015, Small et al. 1999, Yamamoto 1984, Yeung et al. 2016]. Bei der zervikalen Dystonie ist zwar der sensomotorische Cortex in der Pathophysiologie beteiligt, beim Schmecken ist dieser aber nur gering beteiligt. Daraus ist möglicherweise zu erklären, dass die Schmeckstörungen bei der zervikalen Dystonie nur gering ausfallen. Inwieweit die Verbindungen vom Hirnstamm zum Striatum und anderen Strukturen der Basalganglien beim Schmecken bei der zervikalen Dystonie eine Rolle spielen, bedarf weiterer Untersuchungen. Beispielsweise könnten Untersuchungen zum Schmecken bei Patienten mit zervikaler Dystonie, die mit der tiefen Hirnstimulation der Basalganglien behandelt werden, weiteren Aufschluss darüber geben. Auch wenn das Riechsystem und das Schmecksystem einen sehr unterschiedlichen Aufbau haben, arbeiten beide Systeme in täglichen Leben eng zusammen [Landis et al. 2010]. Es hat



sich gezeigt, dass derjenige der schlecht riechen kann häufig auch schlecht schmecken kann [Landis et al. 2010]. Es ist daher möglich, dass die Schmeckstörung bei den Patienten mit einer zervikalen Dystonie durch die Riechstörung bedingt ist [Landis et al. 2010].

#### **4.4 Bewertung der Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse**

Wie bereits zuvor dargestellt, werden die Riech- und Schmeckfunktionen von bestimmten Variablen beeinflusst. Die Geruchsidentifikation und der SDI-Wert werden vom Alter beeinflusst [Hummel et al. 2007]. Diese Ergebnisse passen gut zu aktuellen Daten, die besagen, dass Menschen mit zunehmendem Alter schlechter riechen [Attems et al. 2015, Murphy et al. 2002]. Bei der Geruchsschwelle scheint der TWSTRS Teil 3 eine Rolle zu spielen. Dieser Wert gibt Auskunft über die Intensität und Dauer der Schmerzen bei der zervikalen Dystonie. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass sich Patienten mit Schmerzen schlechter auf eine Aufgabe konzentrieren können. Da es jedoch auch ein hohes Maß an kognitiven Leistungen benötigt, um bereits niedrigste Konzentrationen eines Duftstoffes wahrzunehmen, ist es nicht verwunderlich, dass Patienten mit stark ausgeprägten Schmerzen eine höhere Geruchsschwelle haben als Patienten ohne Schmerzen. Die Schmeckfunktion der Patienten wird signifikant vom MoCA beeinflusst. Auch hier könnte man annehmen, dass man zur Identifikation von Geschmacksstoffen eine gewisse „kognitive Basis“ aufweisen muss. Da ein geringer MoCA-Wert Hinweise auf eine kognitive Einschränkung bedeuten kann, wäre dies eine mögliche Erklärung, inwiefern das Abschneiden beim MoCA das Schmeckvermögen beeinflusst. Die Ergebnisse bei Parkinson-Patienten und Schmeckstörungen sind mit unseren Ergebnissen vergleichbar [Cecchini et al. 2015]. Die gefundenen Ergebnisse aus der Regressionsanalyse müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da eine Fallzahl von 40 Patienten für 16 beurteilte Ko-Faktoren sehr gering ist. Für validere Ergebnisse müsste eine größere Fallzahl untersucht werden. Die primäre Fragestellung dieser Arbeit, also ob Riechen und Schmecken bei der zervikalen Dystonie beeinträchtigt sind, kann jedoch mit dem vorliegenden Datensatz ausreichend beantwortet werden.

#### 4.5 Stärken und Schwächen der Studie

Jede Studie hat Stärken und Schwächen, die in Abwägung von Machbarkeit, Vor- und Nachteilen, sowie Verbesserungsvorschlägen einer Studie diskutiert werden müssen.

- Die Untersuchungen wurden unverblindet durchgeführt, da durch die zervikale Dystonie sofort erkennbar war, wer Patient war. Dies könnte den Untersucher zu einer schlechteren Beurteilung verleitet haben. Es wurden jedoch etablierte Tests angewendet, welche hohe Gütekriterien erfüllen, wie eine hohe Validität und Reliabilität. Beispielsweise wurden für die Riechuntersuchungen die Sniffin' Sticks verwendet, für die es Normwerte von mehr als 3000 gesunden Personen gibt und die in mehr als 500 Studien eingesetzt wurden [Hummel et al. 2007]. Gleiches gilt für die Schmecktestung, die Tests zur Motorik, zur Neuropsychologie und zu den Komorbiditäten [Benton 1976, Brown et al. 2001, Brown 1958, Comella et al. 2015, Consky et al. 1994, de Paula 2016, Derogatis 1983, Franke 2000, Freitas 2012, Hobson 2015, Landis et al. 2009]. Im Vergleich der Untersuchungen an den gesunden Kontrollpersonen in dieser Studie und Quellen in der Literatur zeigt sich, dass der gleiche Anteil an Gesunden mit einer Hyposmie gefunden wurde [Braemerson et al. 2004, Murphy et al. 2002, Kronenbuerger et al. 2018]. Die Untersuchungen sind also sehr wahrscheinlich nach den anerkannten Standards der Riechtestungen erfolgt, ansonsten wäre eine Replikation der Ergebnisse von anderen Arbeitsgruppen nicht möglich gewesen. Bei zukünftigen Studien könnten objektive Messungen zum Riechen oder Schmecken eingesetzt werden, wie die Erfassung von olfaktorisch oder gustatorisch evozierten Potenzialen [Rombaux et al. 2009], um die Ergebnisse mit anderen, aber objektiveren Untersuchungstechniken zu replizieren.
- In dieser Studie wurden auch Raucher eingeschlossen. Studien zeigen, dass das Rauchen einen negativen Einfluss auf das Riechen hat [Vennemann et al. 2008]. Ebenso legen Studien nahe, dass das Schmecksystem bei starkem Tabakkonsum beeinträchtigt wird (20 Zigaretten pro Tag und mehr) [Vennemann et al. 2008]. In dieser Untersuchung wurden daher genauso viele Raucher mit vergleichbarer „Smoking burden“, in beide Untersuchungsgruppen aufgenommen. Zudem hatten wir uns entschieden, Raucher einzuschließen, um besser die Wirklichkeit abzubilden und um mehr Teilnehmer untersuchen zu können. Andernfalls hätten wir ca. 25% der

Patienten mit zervikaler Dystonie nicht in die Studie aufnehmen können. Ferner legt die Korrelationsanalyse nahe, dass das Rauchen eher keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Untersuchungen hatte.

- Die Aussagekraft der vorliegenden Untersuchungen ist möglicherweise gemindert, da eine kleine Gruppe von Patienten mit wahrscheinlich genetischer Komponente untersucht wurde. Im Vergleich zu anderen Studien [Marek et al. 2018], wurden jedoch mehr Dystonie-Patienten mit genetischer Komponente eingeschlossen (Marek et al. 2018: 8,6%, unsere Studie: 20%) und unsere Patienten wurden sehr gut klassifiziert. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass das Riech- und Schmeckvermögen der Patienten mit einer genetischen Komponente sich eher nicht von denen mit einer idiopathischen Dystonie unterscheidet. Mit den Fortschritten in der genetischen Diagnostik können zukünftig mehr Patienten identifiziert werden, deren Dystonie eine genetische Grundlage hat, sodass mehr Patienten für eine solche Subgruppenanalyse zur Verfügung stehen.
- In der Einleitung wurde bereits diskutiert, dass Patienten mit einer zervikalen Dystonie möglicherweise eine verminderte Riechschwelle haben können. Dies könnte durch eine Störung der olfaktomotorischen Schleife bedingt sein, was jedoch bis heute nur eine vage Theorie ist. Dieser Vorwurf lässt sich nicht vollkommen entkräften. Dass die verminderte Riechschwelle auf eine Störung der olfaktomotorischen Schleife zurückzuführen ist, gründet auf indirekte Hinweise [Fazl et al. 2018, Hoover et al. 1993, Hoover et al. 1999, Hallett 2011, Kronenbuerger et al. 2009, Mainland et al. 2005, Quartarone et al. 2013, Sobel et al. 1998, Zobel et al. 2010]. Eine Beeinträchtigung der Riechschwelle ist auch bei peripheren Riechstörungen zu beobachten. Dazu gehören beispielsweise eine Riechstörung bei Sinusitis, Rhinitis oder strukturellen Läsionen des Riechepithels [Frank et al. 2018, Kohli et al. 2017, Youngentob et al. 1997]. Diese haben wir in der Studie durch eine ausführliche Anamnese und durch eine Rhinoskopie ausgeschlossen. In weiteren Studien zum Riechen bei Patienten mit zervikaler Dystonie könnten olfaktomotorische Messungen durchgeführt werden. Dafür kann eine aufwendige Apparatur verwendet werden, wie von Sobel et al. beschrieben [Sobel et al. 2001].

Dabei kann der Luftstrom durch die Nasen beim Riechen sehr genau in Abhängigkeit von der Geruchsstoffkonzentration gemessen werden.

- Im Gegensatz zu der Gesamtzahl der Patienten, die unter einer zervikalen Dystonie leiden, ist die Untersuchung von 40 Patienten in dieser Studie eher gering. Weiterhin ist die Fallzahl zu gering, um den Einfluss von Ko-Faktoren der zervikalen Dystonie auf das Riechen und Schmecken genau zu erfassen. Die am Anfang der Studie durchgeführte Power Analyse ergab jedoch, dass zur Beantwortung der primären Fragestellung eine Patientenzahl von 18 Teilnehmern ausreichend ist. Zudem konnten für diese Studie erfreulicherweise doppelt so viele Probanden rekrutiert werden um eine bestmögliche Aussage mit den uns zur Verfügung stehenden Patientenkollektiv zu erreichen. Weiterhin ist die bestehende Studie die bisher zweitgrößte Untersuchung zum Thema Riechen und die erste zum Thema Schmecken bei zervikaler Dystonie. Zur sicheren Beantwortung der Frage, ob Ko-Faktoren eine Rolle spielen, müssen in nachfolgenden Studien mehr Patienten untersucht werden.

#### **4.6 Bedeutung der Studie und Ausblick**

Die Ergebnisse dieser Studie, dass Patienten mit einer zervikalen Dystonie Riechstörungen haben (insbesondere eine verminderte Riechschwelle und Riechidentifikation), lassen sich sinnvoll mit den Ergebnissen anderer Studien vereinbaren. Diese Studie erweitert die Befunde anderer Studien durch eine ausführliche Erfassung von neuropsychologischen Leistungsparametern und Komorbiditäten und legt nahe, dass diese Defizite wahrscheinlich nicht die Riechstörung begründen. Diese Studie ist gegenwärtig die erste Arbeit zum Schmecken bei zervikaler Dystonie. Auch hier konnte eine Verminderung des Geschmacks festgestellt werden. Die Beeinträchtigung des Riechens und des Schmeckens bei der zervikalen Dystonie sind sehr leicht und haben keine oder nur eine sehr geringe Alltagsrelevanz. Die Ergebnisse der Arbeit können aber dazu beitragen, die Pathophysiologie der zervikalen Dystonie besser zu verstehen. Die Beeinträchtigung des Riechvermögens scheint am ehesten durch eine Veränderung in einem neuronalen Netzwerk, zum dem unter anderem das Kleinhirn und die Basalganglien gehören, begründet zu sein. Auch die Veränderungen beim Schmecken können durch eine Beeinträchtigung eines solchen

Netzwerks verursacht sein, zu dem der sensomotorischen Kortex gehört. Diese Erkenntnisse können sowohl für Patienten als auch für Forscher zum besseren Verständnis der Ursache bzw. der Pathophysiologie der zervikalen Dystonie hilfreich sein.

Im nächsten Schritt wäre es interessant zu erfassen, ob Therapien zur Besserung der Bewegungsstörung der zervikalen Dystonie wie die Therapie mit Botulinumtoxin oder der tiefen Hirnstimulation einen Einfluss auf das Riechen und Schmecken haben.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Die zervikale Dystonie ist charakterisiert durch eine gesteigerte Muskelkontraktion, welche zu einer Fehlstellung des Kopfes führt. Neben den motorischen Auffälligkeiten haben Patienten auch nicht-motorische Störungen, wie neuropsychologische Defizite oder psychiatrische Komorbiditäten. Eine genaue Krankheitsursache ist bis heute noch nicht abschließend geklärt. Unter anderem könnten eine fehlende laterale Hemmung, sensorische Abweichungen oder eine gestörte neuronale Plastizität in einem Netzwerk unter Einbeziehung von Basalganglien, sensomotorischen Kortex und Kleinhirn ursächlich für die Bewegungsstörung bei der Dystonie sein. Diese Strukturen sind auch beim Riechen und Schmecken beteiligt. Daher wurde angenommen, dass Dystonie-Patienten schlechter riechen und schmecken können als Gesunde Kontrollpersonen.

Es wurden 40 Patienten und 40 Kontrollpersonen untersucht. Das Riechvermögen wurde mit den Sniffin' Sticks beurteilt. Die Schmecktestung erfolgte mittels Taste-Strips. Zur neuropsychologischen Testung wurden der MoCA, der Trail-Making-Test, der Digit-Span-Test sowie der F-A-S-Test eingesetzt; zur Erfassung von Ängstlichkeit und Depressionen wurden Abschnitte aus dem BSI verwendet.

Es fand sich eine Beeinträchtigung der Riechschwelle, der Riechidentifikation und des Gesamtwertes aus Riechschwelle, Diskriminations- und Identifikationsfähigkeit bei Patienten mit einer zervikalen Dystonie. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer, unabhängiger Arbeiten überein. Die Beeinträchtigung der Riechfunktion bei der zervikalen Dystonie ist möglicherweise bedingt durch eine Netzwerkstörung, insbesondere unter Einbeziehung des Kleinhirns. Auch beim Schmecken zeigten sich schlechtere Werte bei den Patienten als bei den gesunden Kontrollpersonen, was möglicherweise auf eine Veränderung eines Netzwerks unter Einbeziehung des sensomotorischen Kortex oder auf die nachgewiesene Riechstörung zurückzuführen ist. Vergleichbare Publikationen zum Schmecken bei zervikaler Dystonie gibt es noch nicht. Die Korrelationsanalyse legt nahe, dass das Alter der Patienten und das Ausmaß der Schmerzen im Rahmen der zervikalen Dystonie das Riechen beeinflusst. Die allgemeine kognitive Leitungsfähigkeit wie sie im MoCA erfasst wird, beeinflusst demgegenüber das Schmecken bei den Patienten. Die gefundenen Veränderungen beim Riechen und Schmecken sind nur gering ausgeprägt, können aber zum besseren Verständnis der Pathophysiologie der zervikalen Dystonie beitragen. Die Ergebnisse stützen die Annahme, dass die zervikale Dystonie eine Netzwerkerkrankung ist.

## **6. DANKSAGUNG**

Das Schreiben dieser Arbeit wäre ohne die Hilfe einiger Personen nicht möglich gewesen. Deshalb möchte ich mich hier herzlich für die große Unterstützung bedanken.

Mein Dank gilt zunächst der Direktorin der Klinik und Poliklinik für Neurologie, Frau Professor Flöel und Herrn Professor Schminke, leitender Oberarzt der neurologischen Klinik, für die Möglichkeit meine Dissertation in der Klinik durchführen zu dürfen. Ich danke ihnen auch für das Rekrutieren der Patienten in der Dystonie-Ambulanz.

Einen großen Dank an Herrn PD Dr. Kronenbürger für das große Engagement an dieser Arbeit und die Unterstützung in jedem Abschnitt der Dissertation. Er war Betreuer und ist Doktorvater dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Marcus Vollmer für die statistische Beratung, die es ermöglichte, die Daten der Studie auszuwerten.

Ich bedanke mich auch bei allen Mitarbeitern der neurologischen Klinik, bei den Poliklinikschwestern und der EMG-Assistentin Frau Stubbe für ihren Einsatz, sowohl Patienten als auch Kontrollpersonen in der neurologischen Ambulanz in Empfang zu nehmen und die Termine so zu koordinieren, dass ein reibungsloser Ablauf möglich war.

Meinen Dank richte ich auch an Herrn Professor Hummel, HNO-Klinik der TU-Dresden und an Herrn Dr. Behrend, HNO-Klinik Universitätsklinik Greifswald für die wichtige fachliche Unterstützung.

Ich danke Verena Armbrust für das Korrekturlesen der Arbeit.

Ich danke von Herzen meiner Familie und meinen Freunden, die mir immer zur Seite standen und mich zu jeder Zeit unterstützt haben. Ich danke meinen Eltern, dass sie mir durch ihre Unterstützung das Medizinstudium ermöglicht haben und mir die uneingeschränkte Möglichkeit geben, meinen Weg zu gehen.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei den wichtigsten Personen dieser Studie bedanken: den Dystonie-Patienten und den Kontrollpersonen, die sich bereit erklärt haben, sich für diese Studie untersuchen zu lassen. Ich bedanke mich für die Zeit und das Fahren der teils weiten Wege, um bei dieser Studie mitzumachen.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

Abbruzzese G, Marchese R, Buccolieri A, Gasparetto B, Trompetto C. Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a Transcranial magnetic stimulation study. *Brain*, 124(3):537-545 (2001)

Abele M, Riet A, Hummel T, Klockgether T, Wüllner U. Olfactory dysfunction in cerebellar ataxia and multiple system atrophy. *J Neurol*, 250:1453-1455 (2003)

Albrecht J, Wiesmann M. Das olfaktorische System des Menschen – Anatomie und Physiologie. *Nervenarzt*, 77:931-939 (2006)

Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, 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):863-873 (2013)

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annu Rev Neurosci*. 9:357-381 (1986)

Allam N, Frank JE, Pereira C, Tomaz C. Sustained attention in cranial dystonia patients treated with botulinum toxin. *Acta Neurol Scand*, 116:196-200 (2007)

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

Attems J, Walker L, Jellinger K A. Olfaction and Aging: A Mini-Review. *Gerontology*,61(6):485-490 (2015)

Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C. Abnormal Somatosensory Homunculus in Dystonia of the Hand. *Ann Neurol*, 44(5):828-831 (1998)

Bara-Jimenez W, Shelton P, Hallett M. Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia. *Neurology*, 55(12):1869-1873 (2000)

Benton A L, Hamsher K D S. *Multilingual Aphasia Examination*. University of Iowa, Iowa City (1976)



Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde Population-Based Study. *Laryngoscope*, 114(4):733-737 (2004)

Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, Hallett M, Hanson PI, Standaert DG. The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev Neurosci*, 9(3):222-234 (2008)

Bressmann SB. Dystonia genotypes, phenotypes, and classification. *Adv Neurol*, 94:101-107 (2004)

Brown C, Tollefson N, Dunn W, Cromwell R, Filion D. The Adult Sensory Profile: Measuring Patterns of Sensory Processing. *Am J Occup Ther*, 55(1):75-82 (2001)

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)

Burciu RG, Hess CW, Coombes SA, Ofori E, Shukla P, Chung JW, McFarland NR, Wagle Shukla A, Okun MS, Vaillancourt DE. Functional Activity of the Sensorimotor Cortex and Cerebellum Relates to Cervical Dystonia Symptoms. *Hum Brain Mapp*, 38(9):4563-4573 (2017)

Burguera JA, Bataller L, Valero C. Action Hand Dystonia After Cortical Parietal Infarction. *Mov Disord*, 16(6):1183-1185 (2001)

Butterworth S, Francis S, Kelly E, McGlone F, Bowtell R, Sawle GV. Abnormal Cortical Sensory Activation in Dystonia: An fMRI Study. *Mov Disord*, 18(6):673-682 (2003)

Byl NN, Merzenich MM, Jenkins WM. A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology*, 47(2):508-520 (1996)

Cecchini M P, Fasano A, Boschi F, Osculati F, Tinazzi M. Taste in Parkinson's disease. *J Neurol*, 262(4):806-813 (2015)

Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic Cervical Dystonia: Clinical Characteristics. *Mov Disord*, 6(2):119-126 (1991)

Chen CC, Kühn AA, Trottenberg T, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Neuronal activity in globus pallidus interna can be synchronized to local field potential activity over 3-12 Hz in patients with dystonia. *Exp Neurol*, 202(2):480-486 (2006)

Cohen LG. A window into the role of inhibitory and excitatory mechanisms of perception? *J Physiol*, 529:283 (2000)

Colebatch JG, Adams L, Murphy K, Martin AJ, Lammertsma AA, Tochon-Danguy HJ, Clark JC, Friston KJ, Guz A. Regional cerebral blood flow during volitional breathing in man. *J Physiol* 443:91–103 (1991)

Comella CL, Fox SH, Bhatia KP, Perlmutter JS, Jinnah HA, Zurowski M, McDonald WM, Marsh L, Rosen AR, Waliczek T, Wright LJ, Galpern WR, Stebbins GT. Development of the Comprehensive Cervical Dystonia Rating Scale: Methodology. *Mov Disord Clin Pract*, 2(2):135–141 (2015)

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

Crowner BE. Cervical Dystonia: Disease Profile and Clinical Management. *Phys Ther*, 87(11):1511-1526 (2007)

Darian-Smith C, Darian-Smith I, Cheema SS. Thalamic Projections to Sensorimotor Cortex in the Macaque Monkey: Use of Multiple Retrograde Fluorescent Tracers. *J Comp Neurol*, 299(1):17–46 (1990)

De Paula JJ, Malloy-Diniz LF, Romano-Silva MA. Reliability of working memory assessment in neurocognitive disorders: a study of the Digit Span and Corsi Block-Tapping tasks. *Braz J Psychiatry*, 38(3):262-263 (2016)

Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, Berardelli A. Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol*, 3(11):673-678 (2004)

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

Ding JB, Guzman JN, Peterson JD, Goldberg JA, Surmeier DJ. Thalamic gating of corticostriatal signaling by cholinergic interneurons. *Neuron*, 67(2):294-307 (2010)

Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*, 38(8):1237-1244 (1988)

Dulac C. The Physiology of Taste, Vintage 2000. *Cell*, 100(6):607-610 (2000)

Fahn S. High-dosage anticholinergic therapy in dystonia. *Adv Neurol*, 37:177-188 (1983)

Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*, 39(2):175-191 (2007)

Fazl A, Fleisher J. Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Semin Pediatr Neurol*, 25:2-9 (2018)

Fernagut PO, Diguët E, Stefanova N, Biran M, Wenning GK, Canioni P, Bioulac B, Tison F. Subacute systemic 3-nitropropionic acid intoxication induces a distinct motor disorder in adult C57Bl/6 mice: behavioural and histopathological characterisation. *Neuroscience*: 114(4):1005-1017 (2002)

Franke GH. BSI. Brief Symptom Inventory – Deutsche Version. Manual. Göttingen: Beltz Test GmbH (2000)

Frank ME, Hettinger TP. Tracking traumatic head injuries with the chemical senses. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 4(1):46-49 (2018)

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)

Frey S, Petrides M. Re-examination of the human taste region: a positron emission tomography study. *Eur J Neurosci*, 11(8):2985-2988 (1999)

Garibotto V, Romito LM, Elia AE, Soliveri P, Panzacchi A, Carpinelli A, Tinazzi M, Albanese A, Perani D. In Vivo Evidence for GABA(A) Receptor Changes in the Sensorimotor System in Primary Dystonia. *Mov Disord*, 26(5):852-857 (2011)

Ghilardi MF, Carbon M, Silvestri G, Dhawan V, Tagliati M, Bressman S, Ghez C, Eidelberg D. Impaired sequence learning in carriers of the DYT1 dystonia mutation. *Ann Neurol*, 54(1):102-109 (2003)

Gottfried J A. Smell: Central Nervous Processing. *Adv Otorhinolaryngol*, 63:44-69 (2006)

Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, Johnston AN, Mellick GD, Herting B, Reichmann H, Hummel T. Prevalence of smell loss in Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*, 15(7):490-494 (2009)

Hakyemez HA, Veyseller B, Ozer F, Ozben S, Bayraktar GI, Gurbuz D, Cetin S, Yildirim YS. Relationship of olfactory function with olfactory bulb volume, disease duration and Unified Parkinson's disease rating scale scores in patients with early stage of idiopathic Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*, 20(10):1469-1470 (2013)

Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406(6792):147-150 (2000)

Hallett M. Pathophysiology of dystonia. *J Neural Transm Suppl*, 70:485-488 (2006)

Hallett M. Neurophysiology of Dystonia: The Role of Inhibition. *Neurobiol Dis*, 42(2): 177-184 (2011)

Hardwick R M, Rottschy C, Miall R C, Eickhoff S B. A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *Neuroimage*, 67:283-297 (2013)

Harms V. Kapitel 16 Durchführung statistischer Testverfahren. Herausgeber: Harms V. *Medizinische Statistik*. Harms Verlag, Mönkeberg, 328-369 (2012)

Heckmann JG, Heckmann SM, Lang CJ, Hummel T. Neurological aspects of taste disorders. *Arch Neurol*, 60(5):667-671 (2003)

Hertler B, Buitrago MM, Luft AR, Hosp JA. Temporal course of gene expression during motor memory formation in primary cortex of rats. *Neurobiol Learn Mem*, 136:105-115 (2016)

Hobson J. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Occup Med (Lond)*, 65(9):764-765 (2015)

Hoover JE, Strick PL. Multiple Output Channels in the Basal Ganglia. *Science*, 259(5096):819-821 (1993)

Hoover JE, Strick PL. The Organization of Cerebellar and Basal Ganglia Outputs to Primary Motor Cortex as Revealed by Retrograde Transneuronal Transport of Herpes Simplex Virus Type 1. *J Neurosci*, 19(4):1446-1463 (1999)

Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the „Sniffin` sticks“ including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory threshold: an upgrade based on a group of more than 3000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264(3):237-243 (2007)

Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. „Sniffin` sticks“: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*, 22(1):39-52 (1997)

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*, 58(1):1-30 (2016)

Hur K, Choi JS, Zheng M, Shen J, Wrobel B. Association of Alterations in Smell and Taste with Depression in Older Adults. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 3(2):94-99 (2018)

Ikai Y, Takada M, Shinonaga Y, Mizuno N. Dopaminergic and non-dopaminergic neurons in the ventral tegmental area of the rat project, respectively, to the cerebellar cortex and deep cerebellar nuclei. *Neuroscience*, 51(3):719–728 (1992)

Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology*, 41(7):1088-1091 (1991)

Johnson BN, Mainland JD, Sobel N. Rapid Olfactory Processing Implicates Subcortical Control of an Olfactomotor System. *J Neurophysiol*, 90(2):1084–1094 (2003)

Jost W, Hefter H, Stenner A, Reichel G. Rating scales for cervical dystonia: a critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum toxin therapy. *J Neural Transm (Vienna)*, 120(3):487-496 (2013)

Kaji R. Basal ganglia as a sensory gating device for motor control. *J Med Invest*, 48(3-4):142-146 (2001)

Kaji R, Rothwell JC, Katayama M, Ikeda T, Kubori T, Kohara N, Mezaki T, Shibasaki H, Kimura J. Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp. *Ann Neurol*, 38(2):155-162 (1995)

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

Kjelvik G, Evensmoen HR, Brezova V, Håberg AK. The human brain representation of odor identification. *J Neurophysiol*, 108(2):645-657 (2012)

Kohli P, Naik AN, Harruff EE, Nguyen SA, Schlosser RJ, Soler ZM. The Prevalence of Olfactory Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 127(2):309-320 (2017)

Kronenbuerger M, Gerwig M, Brol B, Block F, Timmann D. Eyeblink conditioning is impaired in subjects with essential tremor. *Brain*, 130(6):1538-1551 (2007)

Kronenbuerger M, Belenghi P, Ilgner J, Freiherr, Hummel T, Neuner I. Olfactory functioning in adults with Tourette syndrome. *PLoS One*, 13(6):1-11 (2018)

Kronenbuerger M, Konczak J, Ziegler W, Buderath P, Frank B, Coenen VA, Kiening K, Reinacher P, Noth J, Timmann D. Balance and motor speech impairment in essential tremor. *Cerebellum*, 8(3):389-398 (2009)

Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, Eisner W, Wolters A, Müller JU, Deuschl G, Pinsker MO, Skogseid IM, Roeste GK, Vollmer-Haase J, Brentrup A, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Nikkhah G, Vesper J, Naumann M, Volkmann J, Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study Group. Pallidal Deep-Brain Stimulation in Primary Generalized or Segmental Dystonia. *N Engl J Med*, 355(19):1978-1990 (2006)

Kuyper DJ, Parra V, Aerts S, Okun MS, Kluger BM. Nonmotor manifestations of dystonia: a systematic review. *Mov Disord*, 26:1206-1217 (2011)

Landis BN, Scheibe M, Weber C, Berger R, Brämerson A, Bende M, Nordin S, Hummel T. Chemosensory interaction: acquired olfactory impairment is associated with decreased taste function. *J Neurol*, 257(8):1303-1308 (2010)

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, Stöbel C, Heckmann J G, Hummel T. Taste in dementing diseases and Parkinsonism. *J Neurol Sci*, 248(1-2):177-184 (2006)

Levy LM, Hallett M. Impaired brain GABA in focal dystonia. *Ann Neurol*, 51(1):93-101 (2002)

Luft AR, Manto MU, Ben Taib NO. Modulation of motor cortex excitability by sustained peripheral stimulation: the interaction between the motor cortex and the cerebellum. *Cerebellum*, 4(2):90-96 (2005)

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)

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)

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)

Meunier S, Garnero L, Ducorps A, Mazières L, Lehéricy S, du Montcel ST, Renault B, Vidailhet M. Human Brain Mapping in Dystonia Reveals Both Endophenotypic Traits and Adaptive Reorganization. *Ann Neurol*, 50(4):521-527 (2001)

Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev*, 31(2-3):236–250 (2000)

Murase N, Kaji R, Shimazu H, Katayama-Hirota M, Ikeda A, Kohara N, Kimura J, Shibasaki H, Rothwell JC. Abnormal premovement gating of somatosensory input in writer's cramp. *Brain*, 123(9):1813-1829 (2000)

Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl MD. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*, 288:2307-2312 (2002)

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):695-699 (2005)

Naumann M, Magyar-Lehmann S, Reiners K, Erbguth F, Leenders KL. Sensory Tricks in Cervical Dystonia: Perceptual Dysbalance of Parietal Cortex Modulates Frontal Motor Programming. *Ann Neurol*, 47(3):322-328 (2000)

Nelson AJ, Blake DT, Chen R. Digit-Specific Aberrations in the Primary Somatosensory Cortex in Writer's Cramp. *Ann Neurol*, 66(2):146-154 (2009)

Newby Rachel E, Thorpe DE, Kempster PA, Alty JE. A History of Dystonia: Ancient to Modern. *Mov Disord Clin Pract*, 4(4):478-485 (2017)

Neychev VK, Fan X, Mitev VI, Hess EJ, Jinnah HA. The basal ganglia and cerebellum interact in the expression of dystonic movement. *Brain*, 131(9):2499-2509 (2008)

Norgren R. Taste Pathways to Hypothalamus and Amygdala. *J Comp Neurol*, 166(1):17-30 (1976)

Northcutt RG. Taste buds: development and evolution. *Brain Behav Evol*, 64(3):198-206 (2004)

Nutt JG, Muenter MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ. Epidemiology of Focal and Generalized Dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord*, 3(3):188-194 (1988)

Pastor MA, Day BL, Macaluso E, Friston KJ, Frackowiak RS. The Functional Neuroanatomy of Temporal Discrimination. *J Neurosci*, 24(10):2585-2591 (2004)

Patel N, Jankovic J, Hallett M. Sensory aspects of movement disorders. *Lancet Neurol*, 13(1):100-112 (2014)



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

Patel S, Martino D. Cervical dystonia: From pathophysiology to pharmacotherapy. *Behav Neurol*, 26(4): 275-282 (2013)

Price JL. Comparative Aspects of Amygdala Connectivity. *Ann N Y Acad Sci*, 985:50-58 (2003)

Quartarone A, Hallett M. Emerging Concepts in the Physiological Basis of Dystonia. *Mov Disord*, 28(7):958-967 (2013)

Quartarone A, Pisani A. Abnormal plasticity in dystonia: Disruption of synaptic homeostasis. *Neurobiol Dis*, 42(2):162-170 (2011)

Quartarone A, Rizzo V, Morgante F. Clinical features of dystonia: a pathophysiological revisitation. *Curr Opin Neurol*, 21(4):484-490 (2008)

Restuccia D, Valeriani M, Barba C, Le Pera D, Capecchi M, Filippini V, Molinari M. Functional changes of the primary somatosensory cortex in patients with unilateral cerebellar lesions. *Brain*, 124(4):757-768 (2001)

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

Pirio Richardson S. Enhanced dorsal premotor-motor inhibition in cervical dystonia. *Clin Neurophysiol*, 126(7): 1387-1391 (2015)

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):162-165 (2014)

Rombaux P, Collet S, Martinage S, Eloy P, Bertrand B, Negoias S, Hummel T. Olfactory testing in clinical practice. *B-ENT*, 13:39-51 (2009)

Roy AK, Shehzad Z, Margulies DS, Kelly AM, Uddin LQ, Gotimer K, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. Functional connectivity of the human amygdala using resting state fMRI. *Neuroimage*, 45(2):614-626 (2009)

Russchen FT, Price JL. Amygdalostriatal projections in the rat. Topographical organization and fiber morphology shown using the lectin PHA-L as an anterograde tracer. *Neurosci Lett*, 47(1):15-22 (1984)

Russchen FT, Bakst I, Amaral DG, Price JL. The Amygdalostriatal Projections in the Monkey. An Anterograde Tracing Study. *Brain Res*, 329(1-2):241-257 (1985)

Sakai ST, Inase M, Tanji J. Comparison of cerebellothalamic and pallidothalamic projections in the monkey (*Macaca fuscata*): a double anterograde labeling study. *J Comp Neurol*, 368(2):215–228 (1996)

Schramm A, Reiners K, Naumann M. Complex Mechanisms of Sensory Tricks in Cervical Dystonia. *Mov Disord*, 19(4):452-458 (2004)

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)

Silveira-Moriyama L, 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):744-748 (2009)

Skogseid IM. Dystonia – new advances in classification, genetics, pathophysiology and treatment. *Acta Neurol Scand Suppl*, 198:13-19 (2014)

Small DM, Zald DH, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Pardo JV, Frey S, Petrides M. Human cortical gustatory areas: A review of functional neuroimaging data. *Neuroreport*, 10(1):7-14 (1999)

Smit M, Kuiper A, Han V, Jiawan VC, Douma G, van Harten B, Oen JM, Pouwels ME, Dieks HJ, Bartels AL, Tijssen MA. Psychiatric co-morbidity is highly prevalent in idiopathic cervical dystonia and significantly influences health-related quality of life: Results of a controlled study. *Parkinsonism Relat Disord*, 30:7-12 (2016)

Sobel N, Prabhakaran V, Hartley CA, Desmond JE, Zhao Z, Glover GH, Gabrieli JD, Sullivan EV. Odorant-Induced and Sniff-Induced Activation in the Cerebellum of the Human. *J Neurosci*, 18(21):8990–9001 (1998)

Sobel N, Thomason ME, Stappen I, Tanner CM, Tetrud JW, Bower JM, Sullivan EV, Gabrieli JD. An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(7):4154-4159 (2001)

Stahl CM, Frucht SJ. Focal task specific dystonia: a review and update. *J Neurol*, 264(7):1536-1541 (2017)

Stamelou M, Edwards MJ, Hallett M, Bhatia KP. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain*, 135(6):1668-1681 (2012)

Stefanova N, Puschban Z, Fernagut PO, Brouillet E, Tison F, Reindl M, Jellinger KA, Poewe W, Wenning GK. Neuropathological and behavioral changes induced by various treatment paradigms with MPTP and 3-nitropropionic acid in mice: towards a model of striatonigral degeneration (multiple system atrophy). *Acta Neuropathol* 106(2):157-166 (2003)

Steinlechner S, Hagenah J, Rumpf HJ, Meyer C, John U, Bäumer T, Brüggemann N, Kasten M, Münchau A, Klein C, Lencer R. Associations of specific psychiatric disorders with isolated focal dystonia, and monogenic and idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol*, 264(6):1076-1084 (2017)

Stone LM, Finger TE, Tam PP, Tan SS. Taste receptor cells arise from local epithelium, not neurogenic ectoderm. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92(6):1916-1920 (1995)

Tamura Y, Matsushashi M, Lin P, Ou B, Vorbach S, Kakigi R, Hallett M. Impaired Intracortical Inhibition in the Primary Somatosensory Cortex in Focal Hand Dystonia. *Mov Disord*, 23(4):558–565 (2008)

Tang JK, Mahant N, Cunic D, Chen R, Moro E, Lang AE, Lozano AM, Hutchison WD, Dostrovsky JO. Changes in cortical and pallidal oscillatory activity during the execution of a sensory trick in patients with cervical dystonia. *Exp Neurol* 204(2):845-848 (2007)

Tatu L, Jost WH. Anatomy and cervical dystonia „Dysfunction follows form“. *J Neural Transm* (Vienna), 124(2):237-243 (2017)

Teo JT, van de Warrenburg BP, Schneider SA, Rothwell JC, Bhatia KP. Neurophysiological evidence for cerebellar dysfunction in primary focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80(1):80-83 (2009)

Vemula SR, Puschmann A, Xiao J, Zhao Y, Rudzińska M, Frei KP, Truong DD, Wszolek ZK, LeDoux MS. Role of Gα(olf) in familial and sporadic adult-onset primary dystonia. *Hum Mol Genet*, 22(12):2510-2519 (2013)

Vennemann MM, Hummel T, Berger K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol*, 255(8):1121-1126 (2008)

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

Wenzel T, Schnider P, Wimmer A, Steinhoff, Moraru E, Auff E. Psychiatric Comorbidity In Patients With Spasmodic Torticollis. *J Psychosom Res*, 44(6):687–690 (1998)

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)

Yamamoto T. Taste Responses of Cortical Neurons. *Prog Neurobiol*, 23(4):273-315 (1984)

Yatim N, Billig I, Compoin C, Buisseret P, Buisseret-Delmas C. Trigemino-cerebellar and trigemino-olivary projections in rats. *Neurosci Res*, 25(3):267–283 (1996)

Yeung AW, Tanabe HC, Suen JL, Goto TK. Taste intensity modulates effective connectivity from the insular cortex to the thalamus in humans. *Neuroimage*, 135:214-222 (2016)

Yianni J, Bain PG, Gregory RP, Nandi D, Joint C, Scott RB, Stein JF, Aziz TZ. Post-operative progress of dystonia patients following globus pallidus internus deep brain stimulation. *Eur J Neurol*, 10(3):239-247 (2003)

Youngentob SL, Schwob JE, Sheehe PR, Youngentob LM. Odorant Threshold Following Methyl Bromide-Induced Lesions of the Olfactory Epithelium. *Physiol Behav*, 62(6):1241-1252 (1997)

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):2037-2043 (2010)

## 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:

Dauer der Dystonie (falls vorhanden):



## 8.2 Dokumentationsbögen für die Untersuchung mit den Sniffin' Sticks

Schwellentest	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							

Riechschwelle:

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

Summe: /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

Summe: /16

Auswertung:

Schwellentest	
Diskriminationstest	
Identifikationstest	

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

### 8.3 Dokumentationsbogen für die Untersuchung mit den Taste Strips

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:

Süß	Sauer	Salzig	Bitter	Total
-----	-------	--------	--------	-------

## 8.4 Dokumentationsbögen zur neuropsychologischen Untersuchung

### 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:

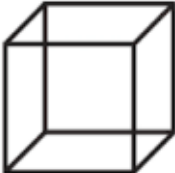
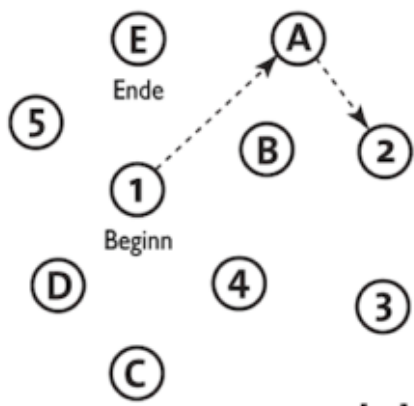
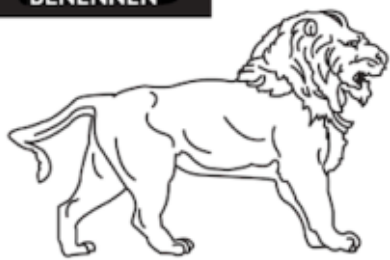
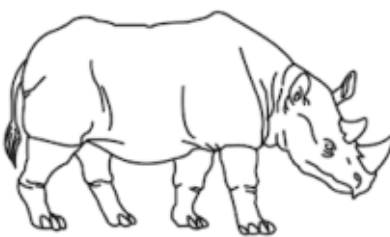
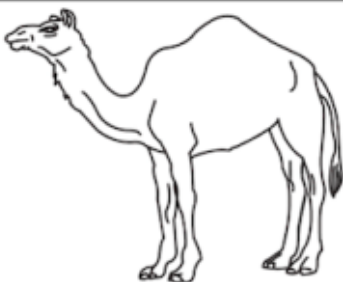
Forward: /16

Backward: /14

**MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)**

NAME :  
 Ausbildung :  
 Geschlecht :

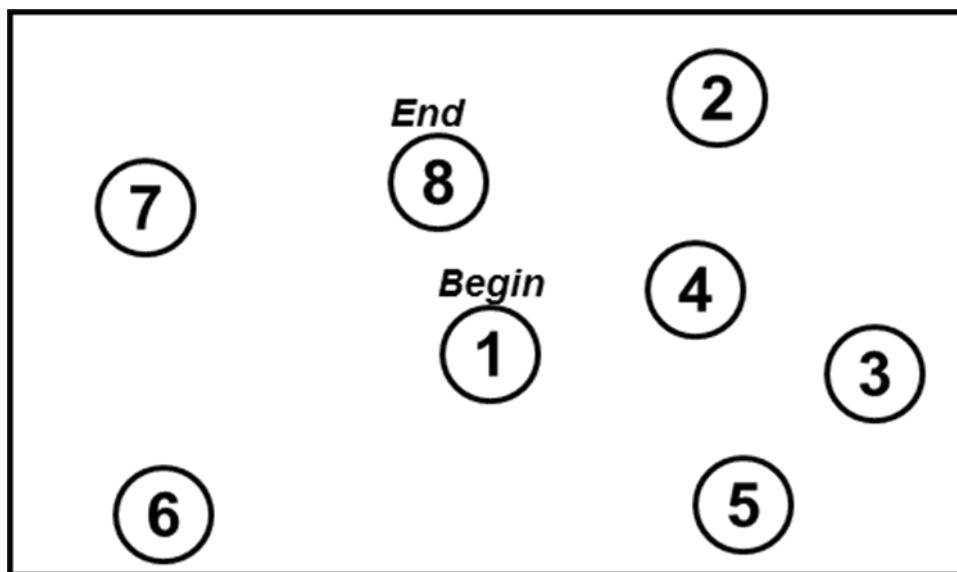
Geburtsdatum :  
 DATUM :

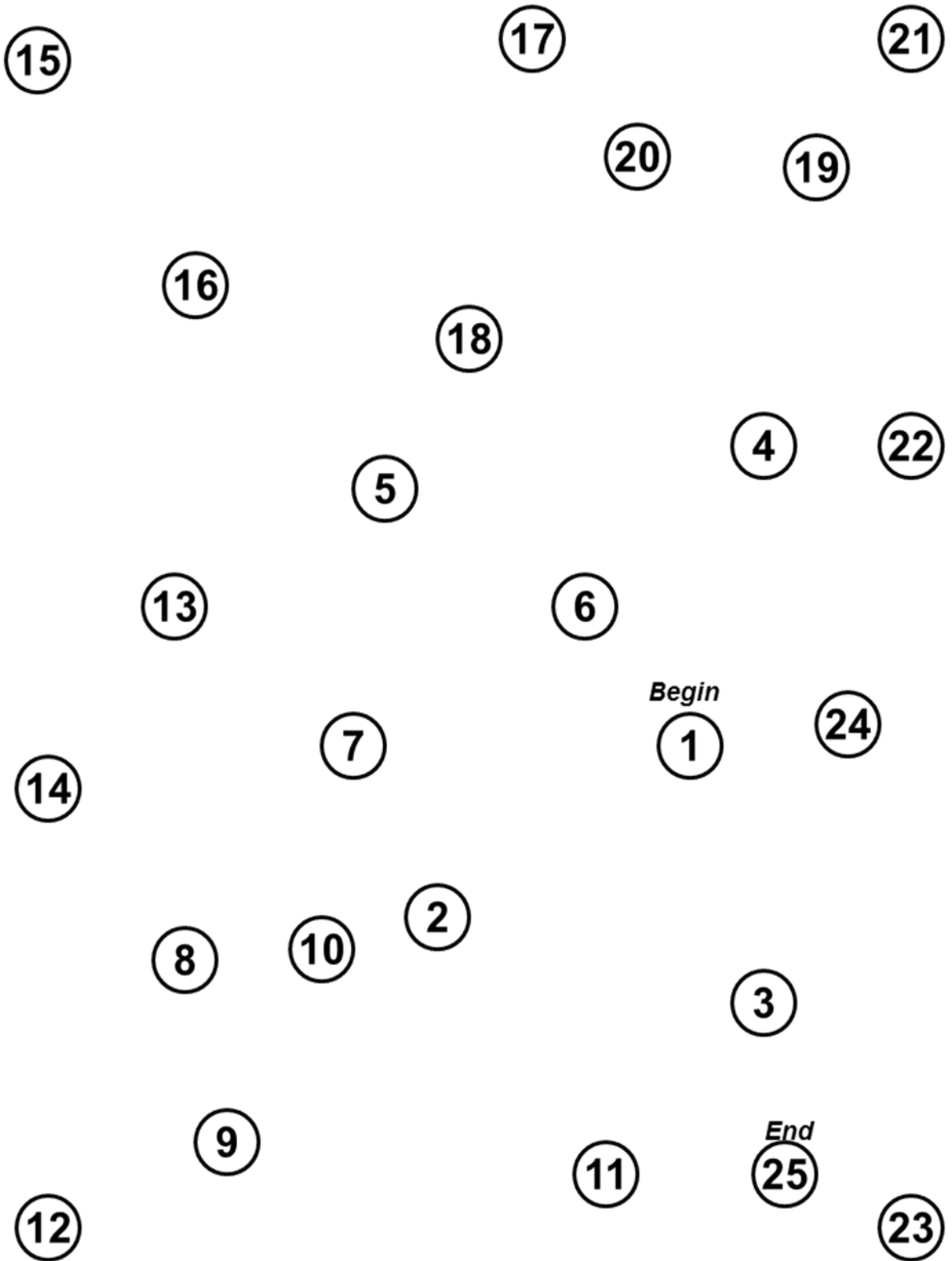
<b>VISUOSPATIAL / EXEKUTIV</b>		 Würfel nachzeichnen [ ]		Eine Uhr zeichnen (Zehn nach elf) ( 3 Punkte )  [ ]      [ ]      [ ] Kontur      Zahlen      Zeiger	PUNKTE  ___/5	
 Ende (E)      Beginn (1)						
<b>BENENNEN</b>		 [ ]		 [ ]	 [ ]	___/3
<b>GEDÄCHTNIS</b>				GESICHT    SAMT    KIRCHE    TULPE    ROT	Keine Punkte	
Wortliste vorlesen, wiederholen lassen. 2 Durchgänge. Nach 5 Minuten überprüfen (s.u.)		1. Versuch [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] 2. Versuch [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]				
<b>AUFMERKSAMKEIT</b>		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 <small>4 oder 5 korrekte Ergebnisse: 3 P. 2 oder 3 korrekt: 2 P. 1 korrekt: 1 P. 0 korrekt: 0 P.</small>				___/3		
<b>SPRACHE</b>		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		
<b>ABSTRAKTION</b>		Gemeinsamkeit von z.B. Banane und Apfelsine = Frucht [ ] Eisenbahn - Fahrrad [ ] Uhr - Lineal		___/2		
<b>ERINNERUNG</b>		Worte erinnern OHNE HINWEIS    GESICHT [ ]    SAMT [ ]    KIRCHE [ ]    TULPE [ ]    ROT [ ]		___/5		
Optional		Hinweis zu Kategorie    [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] Mehrfachauswahl    [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]		Keine Punkte		
<b>ORIENTIERUNG</b>		[ ] Datum    [ ] Monat    [ ] Jahr    [ ] Wochentag    [ ] Ort    [ ] Stadt		___/6		
© Z Nasreddine MD Version 7. Nov. 2004 deutsche Übersetzung: SM Bartusch, SG Zipper		Normal ≥ 26 / 30		<b>TOTAL</b> ___/30 + 1 Punkt wenn ≤ 12 Jahre Ausbildung		
www.mocatest.org    Untersucher: _____						

# Trail Making Test

## Teil A

Beispiel





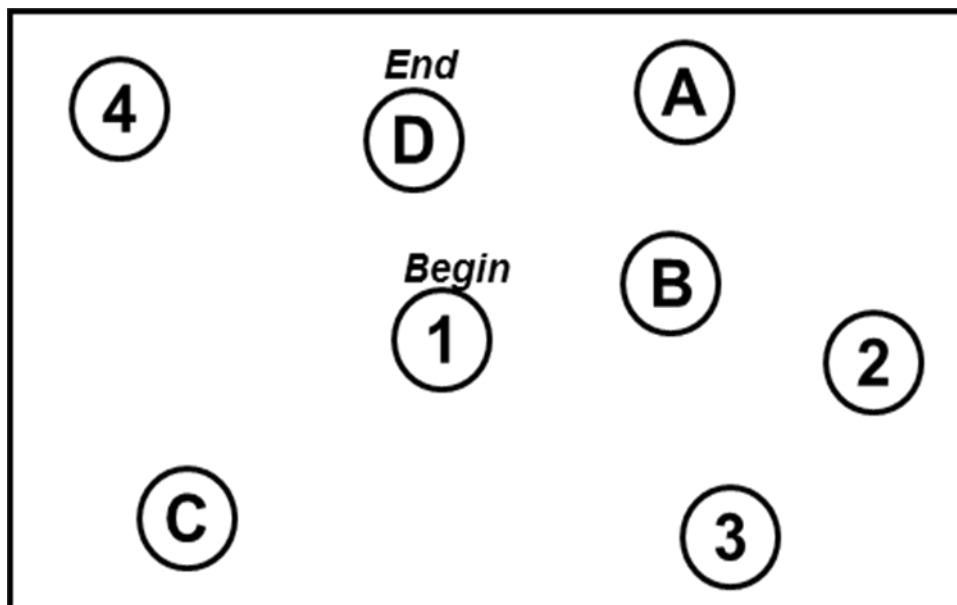
Gesamtzeit Teil A:

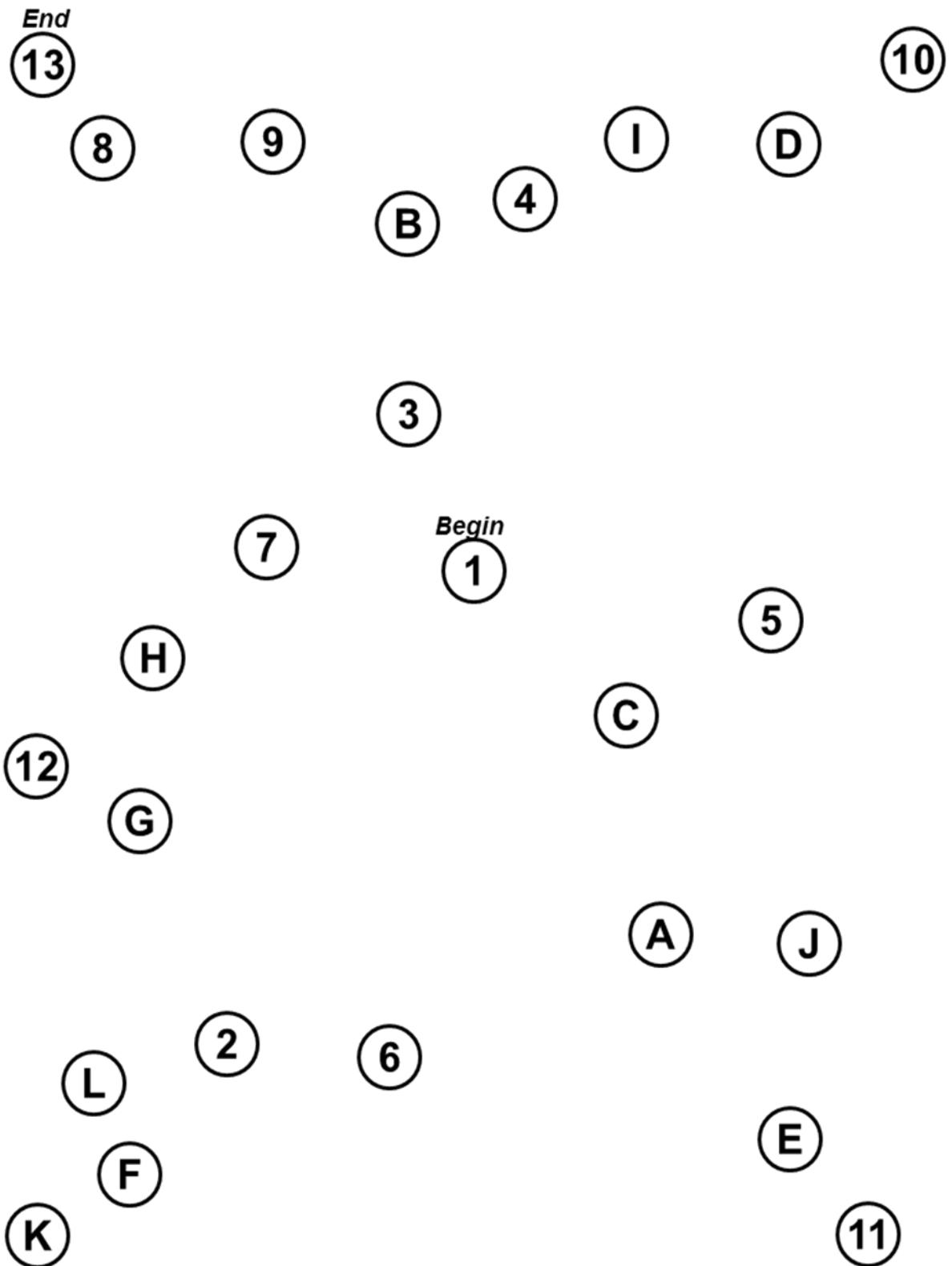


# Trail Making Test

## 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 verärgert 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. Schwermut	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



Veränderung der Erkrankung über die Jahre:            J            N

Wenn Ja, wie:

Veränderung der Wirksamkeit der Therapie:            J            N

Wenn Ja, wie und um wie viel Prozent:

Effekt der Therapie auf Bewegungsstörungen (bezogen auf Gesamttherapie):

- +4    vorübergehende vollständige Beschwerdefreiheit
- +3    vorübergehende deutliche Besserung
- +2    vorübergehende mäßige Besserung
- +1    vorübergehende geringfügige Besserung
- 0     keine Veränderung
- 1    vorübergehende geringfügige Verschlechterung
- 2    vorübergehende mäßige Verschlechterung
- 3    vorübergehende deutliche Verschlechterung
- 4    vorübergehende extreme Verschlechterung

## 8.6 Dokumentationsbogen zur Beurteilung der Schwere der Dystonie

### The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)

#### A. Maximale Abweichung

<u>1. Rotation</u>	keine.....	0
	Geringfügig (<1/4 Umfang) (1-22°).....	1
	Leichte (1/4-1/2 Umfang) (23-45°).....	2
	Mäßige (1/2-3/4 Umfang) (46-67°).....	3
	Starke (>3/4 Umfang) (68-90°).....	4

<u>2. Laterocollis</u>	kein.....	0
	Leichter (1-15°).....	1
	Mäßiger (16-35°).....	2
	Starker (>35°).....	3

#### 3. Anterocollis / Retrocollis

a) Anterocollis	b) Retrocollis	
kein.....	kein.....	0
leichter Vorneigung des Kinns.....	Leichter Rückneigung des Scheitels mit Anhebung.... des Kinns	1
mäßiger Vorneigung des Kinns.....	mäßiger Rückneigung des Scheitels.....	2
(bis ½ möglicher Umfang)	(bis ½ möglicher Umfang)	
Starker Kinn nähert sich Brust.....	starker bis Gesamtumfang.....	3

<u>4. Seitenabweichung</u>	fehlt.....	0
	Vorhanden.....	1

<u>5. Sagittale Abweichung</u>	fehlt.....	0
	Vorhanden.....	1

Wertung: /15

### **B. Dauer**

Keine.....	0
Gelegentliche Neigung (<25% der Zeit), meistens submaximal.....	1
Gelegentliche Neigung (<25% der Zeit), oft maximal oder intermittierende Neigung (25-50% der Zeit), meistens submaximal.....	2
Intermittierende Neigung (25-50% der Zeit), oft maximal oder häufige Neigung (50-75% der Zeit), meistens submaximal.....	3
Häufige Neigung (50-75% der Zeit), oft maximal oder dauerhafte Neigung (>75% der Zeit), meistens submaxima.....	4
Dauerhafte Neigung (>75% der Zeit), oft maximal.....	5

Wertung (x2): /10

### **C. Wirkung sensorischer Tricks**

Vollständiges Verschwinden mit Hilfe von Tricks.....	0
Teilweises oder zeitlich begrenztes Verschwinden.....	1
Kaum oder keine Besserung durch Tricks.....	2

Wertung: /2

### **D. Hebung der Schulter**

Nicht vorhanden.....	0
Leicht (1/3 des möglichen Umfangs), intermittierend oder dauerhaft.....	1
Mäßig (1/3-2/3 des möglichen Umfangs) und dauerhaft (>75% der Zeit) oder stark (>2/3 des möglichen Umfangs) und intermittierend.....	2
Stark und dauerhaft.....	3

Wertung: /3



### E. Bewegungsumfang

Kopfdrehung vollständig zur Gegenseite.....	0
Kopfdrehung über die Mittellinie, aber nicht vollständig zur Gegenseite.....	1
Kopfdrehung kaum über die Mittellinie.....	2
Kopfdrehung bis zur Mittellinie, nicht darüber hinaus.....	3
Kopfdrehung kaum über die abnorme Haltung hinaus möglich.....	4
Wertung:	/4

### F. Zeit

(bis 60 sec), die der Patient den Kopf ohne sensorische Tricks in Neutralstellung (bis 10° Abweichung) halten kann (Mittelwert zweier Versuche)

>60 sec.....	0
46-60 sec.....	1
31-45 sec.....	2
16-30 sec.....	3
<15 sec.....	4
Wertung:	/4

Gesamt: /35

### Einschränkung (0=Keine Einschränkung 5=maximale Einschränkung)

A. Bei der Arbeit	0	1	2	3	4	5
B. Bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens	0	1	2	3	4	5
C. Autofahren	0	1	2	3	4	5
D Lesen	0	1	2	3	4	5
E. Fernseh schauen	0	1	2	3	4	5
F. Aktivitäten außerhalb des Hauses	0	1	2	3	4	5

Gesamt: /30

**Schmerzskala**

(0=keine Schmerzen 10=extreme Schmerzen)

Stärke des Schmerzes: am Besten /10 am Schlechtesten /10 Alltäglich /10

 $(\text{Schlechtestes} + \text{Bestes} + (2 \cdot \text{alltäglich})) / 4$ 

Dauer des Schmerzes 0 1 2 3 4 5

(0=sehr schnell vorübergehend 5=dauerhaft anhaltender Schmerz)

Einschränkung durch den Schmerz 0 1 2 3 4 5

(0=keine Einschränkungen 5=extreme Einschränkungen)

Gesamt: /20

**Gesamtauswertung**

Teil 1 /35

Teil 2 /30

Teil 3 /20

Ergebnis /85

## 9. PUBLIKATION



# Smell and taste in cervical dystonia

Thorsten Herr<sup>1</sup> · Thomas Hummel<sup>2</sup> · Marcus Vollmer<sup>3</sup> · Carsten Willert<sup>4</sup> · Birgitt Veit<sup>5</sup> · Julie Gamain<sup>1</sup> · Robert Fleischmann<sup>1</sup> · Bernhard Lehnert<sup>6</sup> · Jan-Uwe Mueller<sup>7</sup> · Andrea Stenner<sup>8</sup> · Martin Kronenbuerger<sup>1,9</sup>

Received: 15 December 2019 / Accepted: 3 February 2020  
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2020

## Abstract

The pathophysiology of cervical dystonia is not completely understood. Current concepts of the pathophysiology propose that it is a network disorder involving the basal ganglia, cerebellum and sensorimotor cortex. These structures are primarily concerned with sensorimotor control but are also involved in non-motor functioning such as the processing of information related to the chemical senses. This overlap lets us hypothesize a link between cervical dystonia and altered sense of smell and taste. To prove this hypothesis and to contribute to the better understanding of cervical dystonia, we assessed olfactory and gustatory functioning in 40 adults with idiopathic cervical dystonia and 40 healthy controls. The Sniffin Sticks were used to assess odor threshold, discrimination and identification. Furthermore, the Taste Strips were applied to assess the combined taste score. Motor and non-motor deficits of cervical dystonia including neuropsychological and psychiatric alterations were assessed as cofactors for regression analyses. We found that cervical dystonia subjects had lower scores than healthy controls for odor threshold ( $5.8 \pm 2.4$  versus  $8.0 \pm 3.2$ ;  $p = 0.001$ ), odor identification ( $11.7 \pm 2.3$  versus  $13.1 \pm 1.3$ ;  $p = 0.001$ ) and the combined taste score ( $9.5 \pm 2.2$  versus  $11.7 \pm 2.7$ ;  $p < 0.001$ ), while no difference was found in odor discrimination ( $12.0 \pm 2.5$  versus  $12.9 \pm 1.8$ ;  $p = 0.097$ ). Regression analysis suggests that age is the main predictor for olfactory decline in subjects with cervical dystonia. Moreover, performance in the Montreal Cognitive Assessment is a predictor for gustatory decline in cervical dystonia subjects. Findings propose that cervical dystonia is associated with diminished olfactory and gustatory functioning.

**Keywords** Olfaction · Gustatory functioning · Network disorder · Cerebellum · Basal ganglia · Sensorimotor cortex

✉ Martin Kronenbuerger  
martinkro2@hotmail.com

- <sup>1</sup> Department of Neurology, University Medicine Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Strasse, 17475 Greifswald, Germany
- <sup>2</sup> Department of Otorhinolaryngology, TU Dresden, Dresden, Germany
- <sup>3</sup> Institute of Bioinformatics, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany
- <sup>4</sup> Neurology Group Practice, Stralsund, Germany
- <sup>5</sup> Neurology Group Practice, Neubrandenburg, Germany
- <sup>6</sup> Department of Otorhinolaryngology, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany
- <sup>7</sup> Department of Neurosurgery, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany
- <sup>8</sup> Outpatient Department of Neurology, Paracelsus Clinic Zwickau, Zwickau, Germany
- <sup>9</sup> Department of Neurology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

## Introduction

Cervical dystonia (CD) is the most common form of adult onset focal dystonia (Albanese et al. 2013; ESDE 2000). Beside dystonia affecting the head, neck and shoulder muscles as well as action induced tremors, there are numerous non-motor deficits in CD (Kuyper et al. 2011). These include sensory abnormalities, such as pain (Tinazzi et al. 2019), sensory tricks (Sarasso et al. 2020), altered temporal and spatial discrimination (Junker et al. 2019; Conte et al. 2019) and impaired temperature detection threshold (Paracka et al. 2017). Furthermore, there are mild neuropsychological deficits (such as deficits of memory, verbal fluency and executive functioning) as well as psychiatric alterations (such as depression and anxiety) (Kuyper et al. 2011).

The pathophysiology of CD is not completely understood. Current concepts of its pathophysiology propose alterations in a network including the sensorimotor cortex, basal ganglia and cerebellum (Prudente et al. 2014; Quartarone and

Hallett 2013; Shakkottai et al. 2017). While this network is primarily concerned with sensorimotor control (Quartarone and Hallett 2013), the basal ganglia and cerebellum are also important for non-motor functioning (Alexander et al. 1986; Bodranghien et al. 2016; Bostan et al. 2013; Gerwig et al. 2010; Eisinger et al. 2018; Saint-Cyr 2003; Strick et al. 2009; Weintraub and Zoghoul 2013). Additionally, there is evidence for the involvement of basal ganglia and cerebellum in the chemical senses. Tracing studies in animals revealed that basal ganglia receive input from both the primary gustatory cortex (which is primarily the insular cortex) (Fudge et al. 2005) and primary olfactory cortex (which includes olfactory tubercle) (Alexander et al. 1986; Eslinger et al. 1982; Russchen et al. 1985), whereas the cerebellum receives olfactory input via the ventral tegmental area from the piriform cortex (Ikai et al. 1992, 1994). Additionally, functional imaging studies in healthy human subjects showed activation of the cerebellum and the basal ganglia with olfactory tasks (Savic 2002). Furthermore, focal and degenerative cerebellar disease causes olfactory decline (Connelly et al. 2003; Mainland et al. 2005; Zobel et al. 2010). The sensorimotor cortex receives afferent projections from the central gustatory tracts (Heckmann et al. 2003; Mascioli et al. 2015). In addition, functional imaging showed activation of the sensorimotor cortex with gustatory stimulation of the tongue (Mascioli et al. 2015; Wistehube et al. 2018).

Based on the overlap between neuroanatomical regions involved in the pathophysiology of CD and processing of information related to the chemical senses, altered sense of smell and taste may be found in CD. In fact, few studies have explored the sense of smell in dystonia. Compared to a group of healthy controls, odor identification score as assessed by the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) in 14 dystonia subjects was slightly lower than in healthy controls, but the difference was not statistically significant (Silveira-Moriyama et al. 2009). In a different study, a statistically lower odor identification score as assessed by the UPSIT was found in five dystonia subjects with mutations in the GNAL gene of only one family (Vemula et al. 2013). More recently, odor identification, odor discrimination and odor threshold were assessed by the Sniffin Sticks (Hummel et al. 1997) in 58 subjects with CD (Marek et al. 2018). Results were compared to data of healthy controls matched only for age and gender from a database. Subjects with CD had lower scores for odor threshold and odor identification, while their score for odor discrimination was in the normal range.

There are several confounding factors that have not or have been only partially taken into account in past studies of olfaction in CD. Sinusoidal disorders can cause olfactory decline (Hummel et al. 2016). Epidemiological factors such as age and gender effect olfaction, but also education

and tobacco smoking (Vennemann et al. 2008). Additionally, cognitive domains including executive functioning, memory and verbal fluency impact performance on olfactory tests (Hedner et al. 2010; Westervelt et al. 2005). Psychiatric alterations including depression and anxiety have also been found to impede the sense of smell (Croy and Hummel 2017; Kamath et al. 2018). In terms of olfaction in CD, these factors are possibly important as cognitive and psychiatric alterations are non-motor features of CD (Kuyper et al. 2011).

Little is known about the sense of taste in movement disorder subjects (Cecchini et al. 2015; Lang et al. 2006; Shah et al. 2009). To the best of our knowledge, taste has not been assessed in CD so far. This is surprising as, similar to the sense of smell, the sense of taste contributes to quality of life (Croy et al. 2014; Doty 2019).

To contribute to the better understanding of CD, the primary aim of this study was to systematically examine olfactory and gustatory functioning in CD subjects compared to healthy controls matched for epidemiological factors such as age, sex and education. Diseases which could impede the chemical senses such as sinusoidal disorders were exclusion criteria through history and clinical examination. Also, clinical characteristics of dystonia, cognitive functioning and psychiatric alterations were analyzed as cofactors of olfactory and gustatory performance.

## Methods

### Study participants

CD subjects were recruited through the Movement Disorder Center of the Department of Neurology at the University Hospital Greifswald. Inclusion criteria for CD subjects were adult age onset idiopathic cervical dystonia consistent with to established criteria (Albanese et al. 2013; ESDE 2000). Excluding criteria were any central nervous system pathologies other than CD, history of or current radiation and chemotherapy, use of central nervous active medication, anatomical deformities or pathologies of mouth, ear and nose or any medical or surgical condition which could impede smell or taste (Heckmann et al. 2003; Landis et al. 2011; Patel and Pinto 2014), a score below 26 in the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Freitas et al. 2012) as well as history of head trauma and abnormal findings on neuroimaging studies or laboratory work-up as done for routine care. CD subjects treated with botulinum toxin (BTX) were examined at least 3 months after their last BTX treatment. Healthy control subjects were selected to match age, sex, handedness and education of CD subjects. The same exclusion criteria for the selection of CD subjects were applied for the selection of healthy controls. For any CD subject who smoked



tobacco, a control subject with a similar smoking burden (number of cigarettes consumed per day) was included.

### Clinical interview, examination and scores

Demographic as well as clinical data such as onset of dystonia and family history of a movement disorder were collected during an in-person interview in addition to the review of the clinical charts. The test battery applied in all study participants included the MoCA to assess overall cognitive functioning (Freitas et al. 2012) the Trail-Making-Test (TMT) for the assessment of executive functioning (Brown et al. 1958), the Digit Span Test (DST) (De Paula et al. 2016) to assess short-term memory, the FAS-Test to assess verbal fluency (Machado et al. 2009) and the Brief Symptom Inventory (BSI) (Franke 2000) to assess depression and anxiety. A neurological exam in all study subjects was done by a fellowship-trained, senior movement disorders neurologist (MK). The complete Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) (Consky and Lang 1994) was done in all CD subjects in this study. Tremor was assessed using part one of the Clinical Rating Scale for Tremor (Fahn et al. 1988). When tremor in CD affected the head, the tremor was classified as dystonic tremor (DT), whereas when the tremor affected a different body part, such as the arms, it was classified as tremor associated with dystonia (TAWD) (Bhatia et al. 2018). The nose was inspected by anterior rhinoscopy and the oral cavity was inspected by the use of a tongue depressor and an examination light to rule out other causes of olfactory or gustatory decline (Hummel et al. 2016). All study participants were asked to rate their overall olfactory and gustatory functioning on a scale from zero (absence) to ten (excellent), with five representing an average olfactory and gustatory functioning. The participants were requested not to drink, eat or smoke one hour before the beginning of the olfactory and gustatory examination. All study participants were examined in a well-rested state.

### Olfactory testing

The Sniffin Sticks were used to assess olfactory functioning including odor threshold, odor identification and odor discrimination (Hummel et al. 1997). Sniffin Sticks are felt-tip pen-like dispensers that contain odorants. For olfactory testing, the cap was removed and the stick was presented under the nostrils for 3 s. During the entire olfactory assessment, all participants were blindfolded to prevent visual identification.

For odor threshold testing, 16 triplets were used. Each triplet contained one stick with the odorant *n*-butanol and two sticks with a solvent. The three sticks of a triplet were presented to the study participants in a randomized order.

In a three alternative forced choice procedure (3-AFC procedure) they were asked to identify the odor-containing pen. The assessment started with the lowest concentration. If the subjects gave a wrong answer, the triple with the next higher odor concentration was presented. When the stick containing the odor was correctly identified, the same odor concentration was presented again. After two successful trials the next lower concentration was presented. Incorrect answers led to the presentation of the next higher concentration. The reversals between lower to higher or higher to lower concentration were considered inflection points. The odor threshold was defined as the mean concentration of the last 4 of 7 inflection points. To prevent habituation and fatigue, a 30-s break was done between every triplet. Odor discrimination was assessed using 16 triplets with two sticks containing the same odorant and one stick with a different odorant. In a 3-AFC procedure the participants had to choose which pen smelled different to the other two. All triplets were presented in a randomized order and a break of 30 s between every triplet was given. To assess odor identification capability, 16 common odors were presented. The participants could choose one out of four answer options and a 30-3s break was taken between the presentation of the odors. The score range was 0 (poor result) to 16 (excellent result) for each of the three olfactory tests. The sum of the threshold, discrimination, and identification test was added to the composite olfactory score (maximum score 48). A composite olfactory odor score below 30 was defined as hyposmia (Haehner et al. 2009).

### Gustatory assessment

The sense of taste was assessed using the Taste Strips (Mueller et al. 2003). These filter paper strips were impregnated with four different taste qualities (sweet, sour, salty and bitter). Every taste was represented in four concentrations, beginning with the lowest. The taste strips were placed on the anterior part of the tongue. The participants were allowed to take a sip of water between every taste strip presented. In total, 18 strips were presented. Among them were two blanks without a taste quality. All strips were presented in increasing concentration and taste qualities were tested in a predetermined pseudo-randomized order. Every time a strip was presented, the participants had to choose an answer from the following options: “sweet”, “sour”, “salty”, “bitter” or “no taste”. The scores of the four taste qualities tested were added to the composite taste score. The results of the blanks were not counted. The score range was 0 (poor result) to 16 (excellent result). A composite taste score below nine was defined as a hypogeusia (Mueller et al. 2003).

## Statistics

Statistical analysis was performed using SPSS Statistics 25 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The test of Kolmogorov–Smirnov indicated that the data were normally distributed. Independent samples Student *t* test (two-tailed) was used to compare results of the CD subjects to healthy controls. The chi-square test was applied to compare prevalences. In case of statistically significant differences between CD subjects and healthy controls in the tests for the chemical senses, multiple linear regression analysis in the stepwise mode was done to assess whether clinical characteristics of CD predicted performance of the olfactory or gustatory tests. Factors included in these analyses were age, sex, tobacco smoking, education, disease duration, family history of CD, BTX treatment, TWSTRS part one to three, DT and TAWD as assessed with the CRST part one, performance in the cognitive tests as well as depression and anxiety sub-scores of BSI.

## Results

### Study participants

Details on the characteristics of the study participants can be found in Table 1. All participants were Caucasian and righthanded. DT was found in 25 of the 40 CD subjects and 12 of these CD subjects with DT had additionally TAWD. Besides the clinical signs and symptoms of CD in the CD subjects, the clinical neurological exam and exam of the nose and mouth were normal in all study participants. There were eight CD subjects with a family member who had CD as well. Thirty CD subjects had obtained BTX in the past, while ten CD subjects never had BTX before.

### Olfactory ability

The group of CD subjects had lower scores than the group of healthy controls in the composite olfactory score (Table 2), the odor threshold test and the odor identification test, while no statistically significant difference was found in the odor discrimination test (Table 2). There were more CD subjects than healthy controls with hyposmia (52.5% versus 22.5%,  $p=0.003$ ). Subjective olfactory functioning in CD subjects was lower than in healthy controls ( $5.5 \pm 1.9$  versus  $6.4 \pm 1.8$ ,  $p=0.04$ ).

**Table 1** Demographic and clinical data of the study participants

	CD subjects	Healthy controls	<i>p</i> value
<i>n</i>	40	40	1
Age, years	61.8 ± 10.9	61.6 ± 12.2	0.962
Gender (female/male)	23/17	23/17	1*
Education, years	10.0 ± 1.4	10.3 ± 1.7	0.321
Smokers	9	9	1*
Smoking burden in smokers	16.0 ± 4.7	17.0 ± 5.1	0.826
MoCA	28.6 ± 1.4	29.0 ± 1.3	0.287
ΔTMT, seconds	84.2 ± 66.6	50.0 ± 28.7	0.004
DST	15.5 ± 3.4	16.0 ± 3.4	0.511
FAS	32.1 ± 10.3	37.7 ± 14.8	0.052
BSI depression-subscore	2.8 ± 3.8	0.8 ± 1.2	0.002
BSI anxiety-subscore	5.1 ± 4.3	1.9 ± 1.8	<0.001
Family history of CD, <i>n</i>	8	–	–
Disease duration, years	13.1 ± 10.3	–	–
TWSTRS part A	16.2 ± 6.1	–	–
TWSTRS part B	8.9 ± 8.8	–	–
TWSTRS part C	6.8 ± 4.9	–	–

Values are mean ± standard deviation. *p* values marked with \* are based on chi-square test, all other *p* values are based on unpaired *t* test CD cervical dystonia, *n* number of participants, *Smoking burden in smokers* number of cigarettes consumed per day, *MoCA* Montreal Cognitive Assessment (Freitas et al. 2012), *ΔTMT* difference between Trail-Making-Test part B—part A (Brown et al. 1958), *DST* sum of Digit-Span-Test (De Paula et al. 2016), *FAS* FAS-Test (Machado et al. 2009), *BSI* brief symptom inventory (Franke 2000), *TWSTRS* Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (Consky and Lang 1994)

**Table 2** Olfactory and gustatory functioning in cervical dystonia subjects and healthy controls

	CD subjects	Healthy controls	<i>P</i> value
Composite olfactory score	29.5 ± 5.7	33.9 ± 4.9	<0.001
Odor threshold	5.8 ± 2.4	8.0 ± 3.2	0.001
Odor discrimination	12.0 ± 2.5	12.9 ± 1.8	0.097
Odor identification	11.7 ± 2.3	13.1 ± 1.3	0.001
Composite taste score	9.5 ± 2.2	11.7 ± 2.7	<0.001

Values are mean ± SD

CD cervical dystonia, *Composite olfactory score* sum of odor threshold, odor discrimination and odor identification of the Sniffin Sticks test (Hummel et al. 1997), *Composite taste score* result of the Taste Strips test (Mueller et al. 2003), *p*-values as assessed with unpaired *t* test

### Gustatory ability

The combined taste score was lower in CD subjects than in healthy controls (Table 2). There were more CD subjects than healthy controls with hypogeusia (35.0% versus 12.5%,  $p=0.03$ ). Subjective gustatory function in CD



subjects was not statistically different from healthy controls ( $5.9 \pm 1.8$  versus  $6.4 \pm 1.4$ ,  $p = 0.1$ ).

### Clinical characteristics and chemical senses in CD

Multiple linear regression revealed a significant regression coefficient for age to predict low performance in the composite odor score ( $(F(1,38) = -2.4, p = 0.02)$ ,  $R^2 = 0.13$ , standard coefficient beta =  $-0.36$ ) and odor identification ( $(F(1,38) = -2.7, p = 0.01)$ ,  $R^2 = 0.16$ , standard coefficient beta =  $-0.395$ ). Additionally, multiple linear regression showed a significant regression coefficient for lower MoCA score to predict lower performance in the composite taste score in CD subjects ( $(F(1,38) = -2.25, p = 0.03)$ ,  $R^2 = 0.12$ , standard coefficient beta =  $-0.34$ ) and for TWSTRS—part 3 to predict lower performance in the odor threshold test ( $(F(1,38) = -2.4, p = 0.02)$ ,  $R^2 = 0.13$ , standard coefficient beta =  $-0.36$ ). All other regression equations did not reach the level of significance (all  $p$  values  $> 0.05$ ).

### Discussion

This study systematically investigated the sense of smell and taste in 40 adult subjects with idiopathic CD compared with 40 healthy controls matched for age, sex, education and tobacco use. The main findings are that CD subjects had lower odor threshold, lower odor identification and lower composite taste scores than healthy controls.

Details on the neural circuits involved in odor threshold, odor discrimination and odor identification may help to explain findings. Peripheral olfactory structures such as the olfactory neuroepithelium and nerve are important for odor threshold (Hummel et al. 2016). For instance, diminished odor threshold is typically found in sinusoidal disorders (Patel and Pinto 2014; Whitcroft et al. 2017). While we excluded subjects with sinusoidal disorders, BTX can cause dry mouth (Dalton 2004; Dressler and Benecke 2003) and possibly dry nose, which could impede odor threshold. Although we cannot exclude this possibility, we believe it is less likely. The CD subjects on BTX treatment were assessed 3 months after the last BTX injections when the effects of BTX had worn off. Diminished odor threshold can be found with impairment of an olfacto-motor loop (Mainland et al. 2005). Within this circuit, the cerebellum as a structure for sensorimotor control regulates sniff volume inversely proportional to odor concentration in order to optimize sampling of sensory information (Bower 1997; Mainland et al. 2005; Sobel 1998; Zobel et al. 2010). We do not know if this is the case for CD, as we did not measure nasal air flow during the olfactory tests. The use of a fixed-sniff method (Mainland et al. 2005) in future studies may reveal whether

alterations of this loop contributes to diminished odor threshold in CD.

Functional imaging (Positron Emission Tomography and Magnet Resonance Tomography) in healthy subjects was applied to explore neural circuits involved in higher olfactory functions (Savic et al. 2000; Suzuki et al. 2001; Kareken et al. 2003; Kjelvik et al. 2012). Varying paradigms were used in the different studies, which limits comparability of findings. However, it appears that the olfactory system is organized in both a parallel and hierarchal manner (Savic et al. 2000). For example, the olfactory core regions including the right amygdala-piriform cortex, the right orbito-frontal and the prefrontal cortex, the left insular, the cingulum and the right thalamus were mutually activated by passive smelling of odors (= parallel organization) (Savic et al. 2000; Suzuki et al. 2001; Kareken et al. 2003; Kjelvik et al. 2012). In contrast, with increased complexity of the olfactory task, the activated areas were more and more remotely connected with the olfactory core regions (= hierarchical organization) (Savic et al. 2000). For instance, in contrast to passive smelling of an odor, tasks for odor threshold, odor discrimination and odor identification activated the right cerebellum (Savic et al. 2000). Moreover, some regions were only activated with certain tasks (for example, odor discrimination tasks activated the hippocampus (Savic et al. 2000; Kareken et al. 2003) and the caudate nucleus of the basal ganglia (Savic et al. 2000), while odor identification tasks activated the left cerebellum (Savic et al. 2000; Suzuki et al. 2001; Kjelvik et al. 2012), the right temporal as well as the right parietal cortex (Savic et al. 2000; Suzuki et al. 2001). Clinical studies seem to support these observations. For instance, focal cerebellar lesions caused impairment of odor threshold and odor identification (Mainland et al. 2005; Zobel et al. 2010). In a nutshell, several overlapping neural circuits are involved in the processing of higher olfactory functions. CD may be a network disorder (Prudente et al. 2014; Quartarone and Hallett 2013; Shakkottai et al. 2017) and our findings of olfactory decline in CD support this idea rather than pointing to a single site of pathology in CD.

Standardized gustatory testing revealed diminished perception of taste in CD subjects compared to healthy controls. The reason for this is not completely clear. The participation of the sensorimotor cortex in the pathophysiology of CD (Prudente et al. 2014; Quartarone and Hallett 2013; Shakkottai et al. 2017) and the perception of the tactile components of taste (Mascioli et al. 2015; Wistehube et al. 2018) may play a role in gustatory decline in CD. Olfactory decline can lead to lower gustatory functioning (Landis et al. 2010; Rolls et al. 2005) and may have contributed to the present findings as well.

Similar to findings of studies on the chemical sense in aging, the present data analysis suggests that age may a predictor for lower performance in the olfactory tests in



CD (Doty 2018; Hummel et al. 2007; Mueller et al. 2003; Murphy et al. 2002). Also, cognitive functioning may play a role, as lower MoCA scores predicted lower performance with the composite taste score in CD subjects. Interestingly, the TWSTRS—part 3, which assesses the severity of pain in CD, predicted lower performance in the odor threshold test. Confirmation of present findings through additional studies involving more CD subject is warranted.

This study has limitations. Although being the first study on taste in CD and the second largest study on olfaction in CD (Marek et al. 2018) involving a sizable number of subjects to address the primary aim of this study, the number of CD subjects assessed may have been too small to analyze factors with small to moderate impact on the chemical senses. Second, tobacco smokers were allowed into this study. This was done to better reflect the cohort of subjects with CD. However, tobacco smoking (especially  $\geq 20$  cigarettes per day) negatively impacts the chemical senses (Vennemann et al. 2008). To control for this confounding factor, the same number of healthy subjects with the same smoking burden were included. Our analyses suggest that tobacco smoking may not be the main factor for decline of the chemical senses in CD and confirms findings of an independent study on the sense of smell in CD (Marek et al. 2018). A third limitation is that the assessment of the study participants was done unblinded, which could have caused bias. However, established and validated psychophysical assessment tools were applied by trained examiners for the examination of the chemical senses (Hummel et al. 1997; Mueller et al. 2003). Finally, besides the BSI, which is a widely used, reliable and validated questionnaire (Tarescavage and Ben-Porath 2014), the Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID) (Spitzer et al. 1992) may be added in future studies on the chemical senses to more precisely quantify psychiatric alteration in CD.

In conclusion, findings propose that CD is associated with diminished olfactory and gustatory functioning. The assessment of a larger number of CD subjects may confirm present findings and to see if an impairment of the chemical senses is a potential endophenotype of CD. Future studies may also assess whether therapeutic intervention such as deep brain stimulation targeting the basal ganglia or BTX impacts the chemical senses in CD.

**Acknowledgements** We thank Professor Ulf Schminke, Department of Neurology, University of Greifswald, Greifswald, Germany for critical comments on the manuscript. Additionally, we would like to thank Rosalie L. Donaldson-Kronenbuenger for English language editing. The study was funded by internal grants of the Department of Neurology, University of Greifswald, Greifswald, Germany.

**Author contributions** Conceptualization: TH, MK, TH, BL; methodology: TH, MK, TH, BL; formal analysis and investigation: TH, MK,

TH, MV; writing—original draft preparation: TH; writing—review and editing: TH, TH, MV, CW, BV, JG, RF, BL, MJ-U, AS, MK; funding acquisition: MK; resources: TH, MK; supervision: MK.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical standards** All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the University of Greifswald, Faculty of Medicine (study reference number: BB 188/17) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. All study participants gave their informed consent prior to their inclusion in the study.

## References

- Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, Hallett M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK (2013) Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 28:863–873
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9:357–381
- Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, Raethjen J, Stamelou M, Testa CM, Deuschl G, Tremor Task Force of the International Parkinson, and Movement Disorder Society (2018) Consensus statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the international parkinson and movement disorder society. *Mov Disord* 33:75–87
- Bodranghien F, Bastian A, Casali C, Hallett M, Louis ED, Manto M, Mariën P, Nowak DA, Schmähmann JD, Serrao M, Steiner KM, Strupp M, Tilikete C, Timmann D, van Dun K (2016) Consensus paper: revisiting the symptoms and signs of cerebellar syndrome. *Cerebellum* 15:369–391
- Bostan AC, Dum RP, Strick PL (2013) Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. *Trends Cognit Sci* 17:241–254
- Bower JM (1997) Control of sensory data acquisition. *Int Rev Neurobiol* 41:489–513
- Brown EC, Casey A, Fisch RI, Neuringer C (1958) Trial making test as a screening device for the detection of brain damage. *J Consult Psychol* 22:469–474
- Cecchini MP, Fasano A, Boschi F, Osculati F, Tinazzi M (2015) Taste in Parkinson's disease. *J Neurol* 262:806–813
- Connelly T, Farmer JM, Lynch DR, Doty RL (2003) Olfactory dysfunction in degenerative ataxias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1435–1437
- Consky ES, Lang AE (1994) Clinical assessments of patients with cervical dystonia. In: Jankovic J, Hallett M (eds) *Therapy with botulinum toxin*. Marcel Dekker, New York, pp 211–237
- Conte A, Defazio G, Hallett M, Fabbrini G, Berardelli A (2019) The role of sensory information in the pathophysiology of focal dystonias. *Nat Rev Neurol* 15:224–233
- Croy I, Hummel T (2017) Olfaction as a marker for depression. *J Neurol* 264:631–638
- Croy I, Nordin S, Hummel T (2014) Olfactory disorders and quality of life—an updated review. *Chem Senses* 39:185–194
- Dalton P (2004) Olfaction and anosmia in rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 4:230–236
- De Paula JJ, Malloy-Diniz LF, Romano-Silva MA (2016) Reliability of working memory assessment in neurocognitive disorders: a

- study of the Digit Span and Corsi Block-Tapping tasks. *Braz J Psychiatry* 38:262–263
- Doty RL (2018) Age-related deficits in taste and smell. *Otolaryngol Clin N Am* 51:815–825
- Doty RL (ed) (2019) Epidemiology of smell and taste dysfunction. *Handbook of clinical neurology*. Elsevier, Amsterdam, pp 3–13
- Dressler D, Benecke R (2003) Autonomic side effects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia and hyperhidrosis. *Eur Neurol* 49:34–38
- Eisinger RS, Urdaneta ME, Foote KD, Okun MS, Gunduz A (2018) Non-motor characterization of the basal ganglia: evidence from human and non-human primate electrophysiology. *Front Neurosci* 12:385
- Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group (2000) A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 247:787–792
- Eslinger PJ, Damasio AR, Van Hoesen GW (1982) Olfactory dysfunction in man: anatomical and behavioral aspects. *Brain Cogn* 1:259–285
- Fahn S, Tolosa E, Marin C (1988) Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E (eds) *Parkinson's disease and movement disorders*. Urban and Schwarzenberg, Munich, pp 271–280
- Franke GH (2000) BSI: brief symptom inventory—Deutsche version, manual. Beltz, Göttingen
- Freitas S, Simões MR, Marôco J, Alves L, Santana I (2012) Construct validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *J Int Neuropsychol Soc* 18:242–250
- Fudge JL, Breitbart MA, Danish M, Pannoni V (2005) Insular and gustatory inputs to the caudal ventral striatum in primates. *J Comp Neurol* 490:101–118
- Gerwig M, Guberina H, Eßer AC, Siebler M, Schoch B, Frings M, Kolb FP, Aurich V, Beck A, Forsting M, Timmann D (2010) Evaluation of multiple-session delay eyeblink conditioning comparing patients with focal cerebellar lesions and cerebellar degeneration. *Behav Brain Res* 212:143–151
- Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, Johnston AN, Mellick GD, Herting B, Reichmann H, Hummel T (2009) Prevalence of smell loss in Parkinson's disease—a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord* 15:490–494
- Heckmann JG, Heckmann SM, Lang CJG, Hummel T (2003) Neurological aspects of taste disorders. *Arch Neurol* 60:667–671
- Hedner M, Larsson M, Arnold N, Zucco GM, Hummel T (2010) Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *J Clin Exp Neuropsychol* 32:1062–1067
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G (1997) 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 22:39–52
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A (2007) 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* 264:237–243
- 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 (2016) Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology* 58(1):1–30
- Ikai Y, Takada M, Shinonaga Y, Mizuno N (1992) Dopaminergic and non-dopaminergic neurons in the ventral tegmental area of the rat project, respectively, to the cerebellar cortex and deep cerebellar nuclei. *Neuroscience* 51:719–728
- Ikai Y, Takada M, Mizuno N (1994) Single neurons in the ventral tegmental area that project to both the cerebral and cerebellar cortical areas by way of axon collaterals. *Neuroscience* 61:925–934
- Junker J, Paulus T, Brandt V, Weissbach A, Tunc S, Loens S, Reilly RB, Hutchinson M, Baumer T (2019) Temporal discrimination threshold and blink reflex recovery cycle in cervical dystonia—two sides of the same coin? *Parkinsonism Relat Disord* 68:4–7
- Kamath V, Paksarian D, Cui L, Moberg PJ, Turetsky BI, Merikangas KR (2018) Olfactory processing in bipolar disorder, major depression, and anxiety. *Bipol Disord* 20:547–555
- Kareken DA, Mosnik DM, Doty RL, Dziedzic M, Hutchins GD (2003) Functional anatomy of human odor sensation, discrimination, and identification in health and aging. *Neuropsychology* 17:482–495
- Kjelvik G, Evensmoen HR, Brezova V, Håberg AK (2012) The human brain representation of odor identification. *J Neurophysiol* 108:645–657
- Kuyper DJ, Parra V, Aerts S, Okun MS, Kluger BM (2011) Nonmotor manifestations of dystonia: a systematic review. *Mov Disord* 26:1206–1217
- Landis BN, Scheibe M, Weber C, Berger R, Brämerson A, Bende M, Nordin S, Hummel T (2010) Chemosensory interaction: acquired olfactory impairment is associated with decreased taste function. *J Neurol* 257:1303–1308
- Landis BN, Marangon N, Saudan P, Hugentobler M, Giger R, Martin PY, Lacroix JS (2011) Olfactory function improves following hemodialysis. *Kidney Int* 80:886–893
- Lang CJG, Leuschner T, Ulrich K, Stössel C, Heckmann JG, Hummel T (2006) Taste in dementing diseases and Parkinsonism. *J Neurol Sci* 248:177–184
- Machado TH, Fichman HC, Santos EL, Carvalho VA, Fialho PP, Koenig AM, Fernandes CS, Lourenço RA, Paradela EMP, Caramelli P (2009) Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task—FAS. *Dement Neuropsychol* 3:55–60
- Mainland JD, Johnson BN, Khan R, Ivry RB, Sobel N (2005) Olfactory impairments in patients with unilateral cerebellar lesions are selective to inputs from the contralesional nostril. *J Neurosci* 25:6362–6371
- Marek M, Linnepe S, Klein C, Hummel T, Paus S (2018) High prevalence of olfactory dysfunction in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 53:33–36
- Mascioli G, Berlucchi G, Pierpaoli C, Salvolini U, Barbaresi P, Fabri M, Polonara G (2015) Functional MRI cortical activations from unilateral tactile-taste stimulations of the tongue. *Physiol Behav* 151:221–229
- Mueller C, Kallert S, Renner B, Stiassny K, Temmel AF, Hummel T, Kobal G (2003) Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated "taste strips". *Rhinology* 41(1):2–6
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ et al (2002) Prevalence of olfactory impairment in older adults. *J Am Med Assoc* 288:2307–2312
- Paracka L, Wegner F, Blahak C, Abdallat M, Saryyeva A, Dressler D, Karst M, Krauss JK (2017) Sensory alterations in patients with isolated idiopathic dystonia: an exploratory quantitative sensory testing analysis. *Front Neurol* 8:553
- Patel RM, Pinto JM (2014) Olfaction: anatomy, physiology, and disease. *Clin Anat* 27:54–60
- Prudente CN, Hess EJ, Jinnah HA (2014) Dystonia as a network disorder: what is the role of the cerebellum? *Neuroscience* 260:23–35
- Quartarone A, Hallett M (2013) Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov Disord* 28:958–967
- Rolls ET (2005) Taste, olfactory, and food texture processing in the brain, and the control of food intake. *Physiol Behav* 85:45–56

## **10. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift