

Etablierung einer neuen Blinkreflexvariante durch Stimulation
des Ramus auricularis nervi vagi
und
Blinkreflex-Untersuchungen bei Patienten mit idiopathischem
Parkinsonsyndrom

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: **Friedrich Clemens Busch geb. Pargač**
Geburtsdatum/-ort: **25. April 1988 in Dresden**
angefertigt in: **Der Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum
Leipzig, Liebigstraße 20, 04103 Leipzig**
Betreuer: **Prof. Dr. med. Joseph Claßen**

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrads vom: 25.01.2022

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1. Einleitung	4
1.1. Definition und Epidemiologie der Parkinsonerkrankung (Morbus Parkinson)	4
1.2. Neuropathologie des idiopathischen Parkinsonsyndroms	6
1.2.1. Geschichtliche Entwicklungen bis heute	6
1.2.2. Braak'sches Modell.....	6
1.2.3. Beteiligung des Ramus auricularis nervi vagi und der Formatio reticularis im Bereich des Hirnstammes	8
1.3. Blinkreflexe zur Untersuchung des Hirnstammes	9
1.4. Anatomische Grundlagen etablierter Reflexe	10
1.4.1. Prinzip des Blinkreflexes.....	10
1.4.2. Nervus trigeminus-Blinkreflex	10
1.4.3. Nervus medianus-Blinkreflex	11
1.5. Ziele der Arbeit: Etablierung des Ramus auricularis nervi vagi-Blinkreflex und Untersuchung bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom	12
2. Probanden/Patienten und Methoden	13
2.1. Protokollgenehmigung, Rekrutierung und Patienteneinverständnis	13
2.2. Demografie und klinische Daten.....	13
2.3. Stimulation und Aufzeichnung	15
2.4. Die Blinkreflexe im Detail.....	17
2.4.1. Nervus trigeminus-evozierter Blinkreflex.....	17
2.4.2. Nervus medianus-evozierter Blinkreflex.....	18
2.4.3. Nervus vagus bzw. Ramus auricularis nervi vagi-evozierter Blinkreflex	18
2.4.4. Reizanzahl, Reizbreite und Interstimulusintervall.....	19
2.4.5. Ermittlung geeigneter Stimulationsparameter: Beschreibung der Pilotstudie	19
2.5. Statistische Analyse	20
3. Ergebnisse	22
3.1. Pilotstudie zum Ramus auricularis nervi vagi-evozierten Blinkreflex und Evaluation weiterer Testparameter.....	22

3.1.1.	Ermittlung von Reizbreite und -stärke des Ramus auricularis nervi vagi-evozierten Blinkreflex	22
3.1.2.	Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.....	24
3.1.1.	Ergebnisse der Pilotstudie: Relative und absolute Stimulationsstromstärken für alle drei BR	24
3.2.	Hauptexperiment	26
3.2.1.	Demografie und klinische Parameter	26
3.2.2.	Auslösbarkeit der Blinkreflexe.....	26
3.2.3.	Vergleich elektrophysiologischer Parameter zwischen Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom und gesunden Kontrollen	28
4.	Diskussion.....	32
4.1.	Ramus auricularis nervi vagi-evozierter Blinkreflex: Ein neuer Blinkreflex ..	32
4.2.	Führen Hirnstammpathologien zu pathologischen Blinkreflexen?	33
4.3.	Potenzieller Stellenwert der Hirnstammdiagnostik	36
4.4.	Ausblick: Implikationen für geeignetere Nervus vagus Stimulationsorte und weiterführende Studien	36
5.	Zusammenfassung der Arbeit	38
6.	Quellenverzeichnis.....	41
7.	Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	47
8.	Publikation	48

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the Curve
BR	Blinkreflex
FR	Formatio reticularis
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
M.	Musculus
Mm.	Musculi (pl.)
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
Ncll.	Nuclei (pl.)
NM	Nervus medianus
NM-BR	Nervus medianus-Blinkreflex
NT	Nervus trigeminus
NT-BR	Nervus trigeminus-Blinkreflex
PSP	Progressive Supranukläre Palsy (Blickparese)
RANV	Ramus auricularis nervi vagi
RANV-BR	Ramus auricularis nervi vagi-Blinkreflex
RBDSQ	REM-Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire
REM	Rapid Eye Movement
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

1. Einleitung

1.1. Definition und Epidemiologie der Parkinsonerkrankung (Morbus Parkinson)

Der Morbus Parkinson (engl. Parkinson's Disease) bzw. das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) ist eine neurodegenerative Erkrankung überwiegend des zentralen Nervensystems. Die Erstbeschreibung der Erkrankung geht auf James Parkinson zurück, welcher mit seinem „Essay on the shaking palsy“ bereits 1817 die Erkrankung mit seinem klinischen Erscheinungsbild beschrieb¹. Auffälligstes Symptom war für ihn der Ruhetremor, unter dem Betroffene litten, verbunden mit einer Steifigkeit der Gelenke, die er als Lähmung interpretierte. Dies fasste er als „paralysis agitans“ zusammen, was übersetzt in etwa „Schüttellähmung“ bedeutet. Der Begriff des „Morbus Parkinson“ entstand erst im Jahr 1884, als der französische Psychiater Jean-Martin Charcot die Symptome Rigidität, Tremor, posturale Instabilität und Bradykinese unter dem Begriff Parkinson-Syndrom zusammenfasste und damit die Beschreibung Parkinsons ergänzte². Drei dieser vier klinischen Merkmale (mit Ausnahme der posturalen Kontrollstörung) gelten bis heute als die Hauptkriterien des Parkinson-Syndroms. Die posturale Kontrollstörung kann der aktuellsten Definition nach nicht mehr dazu gezählt werden, weil ihr Auftreten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose häufiger mit anderen Ursachen als einer Synukleinopathie (siehe dazu 1.2.1.) assoziiert zu sein scheint³. Die pathologischen Korrelate auf zellulärer Ebene waren zu Charcots Zeiten unbekannt, weshalb er von einer „Névrose“ (französisch für Neurose) sprach. In den aktuell gültigen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2016 wird das Parkinson-Syndrom zum einen als syndromaler Oberbegriff sowie für verschiedene Ätiologien (idiopathisches bzw. nicht-idiopathisches Parkinsonsyndrom) verwendet⁴. In der Leitlinie wird die Akinese als obligates klinisches Symptom genannt, welches gemeinsam mit mindestens einem der folgenden Symptome auftreten muss: Rigor, Ruhetremor und/oder (in ihrer aktuellen Fassung noch inkludiert) posturale Instabilität (i.e. Stabilitätsprobleme beim Stehen). Zusätzlich werden verschiedene nicht-motorische Symptome als fakultativ bewertet, darunter unter anderem Hyposmie, REM-Schlafverhaltensstörung, Obstipation und weitere kognitive, sensorische, vegetative und psychische Symptome (Tabelle 1).

Tabelle 1: Diagnosekriterien sowie fakultative Begleitsymptome des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS)

	Obligates Symptom	+	Mindestens eines der folgenden Symptome
Diagnosekriterien des IPS	Akinesie	+	Rigor
		+	Ruhetremor
		+	Posturale Instabilität*
			*laut der gültigen S3-Leitlinie von 2016

Fakultative Begleitsymptome

Sensorische Symptome	Dysästhesien, Schmerzen, Hyposmie
Vegetative Symptome	Störungen von Blutdruck, Temperaturregulation, Blasen- und Darmfunktion, sexueller Funktion
Psychische Symptome	Schlafstörungen, Depression
Kognitive Symptome	Frontale Störungen, in fortgeschrittenen Verläufen: Demenz

Ätiologisch wird das IPS, welches etwa 75% aller Parkinson-Syndrome ausmacht, von anderen abgegrenzt. Genetische Formen, sog. „atypische“ Parkinsonsyndrome, wie sie im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen auftreten können oder symptomatische Parkinson-Syndrome werden hierbei weiter untergliedert. Auf die Gruppe der nicht-idiopathischen Parkinsonsyndrome soll in dieser Studie nicht weiter eingegangen werden.

Die Prävalenz des IPS liegt in Deutschland bei 100-250 pro 100.000 Einwohnern und in der Bevölkerungsgruppe der über 65-jährigen mit circa 1800 von 100.000 sogar noch darüber⁵. Eine höhere Lebenserwartung hat im Laufe des letzten Jahrhunderts die gesellschaftliche Bedeutung dieser Erkrankung weiter gesteigert.

1.2. Neuropathologie des idiopathischen Parkinsonsyndroms

1.2.1. Geschichtliche Entwicklungen bis heute

Bis der deutsche Neuropathologe Friedrich Lewy 1912 eine Ansammlung von zytoplasmatischen Einschlusskörpern in verschiedenen Hirnregionen entdeckte, gab es wenige Hinweise auf die zugrunde liegende Ursache der Erkrankung. Ein russischer Kollege, Konstantin Nikolaevitch Tretiakoff, entdeckte daraufhin 1919 bei Obduktionen von Parkinsonpatienten degenerierte Areale der Substantia nigra, in welchen ebenfalls die von Lewy beschriebenen Einschlusskörper in größeren Zellpopulationen vorkamen⁶. Tretiakoff benannte sie daraufhin nach ihrem Entdecker in Lewy-Körper bzw. Lewy-Body. Er erkannte, dass ihr Auftreten mit dem „Neuronenuntergang“ dieser Region einherging und daher eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Parkinsonerkrankung spielen musste^{7,8}. In den 1950er Jahren wurde die Bedeutung von Dopamin auf die motorischen Funktionen, vor allem im Bereich der Basalganglien bekannt. Damit war die Grundlage für die Erklärung der Symptome des IPS gelegt. In den 1990er Jahren konnte gezeigt werden, dass ein Hauptbestandteil der Lewy-Körper das aggregierte Protein alpha-Synuklein war, welches normalerweise präsynaptisch abgebaut wird. Bei Erkrankten lagert es sich jedoch in großer Menge gemeinsam mit anderen Bestandteilen als Komplex ab⁹. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass bei gewissen genetischen Parkinsonsyndromen die Gene PARK1-4 so verändert sind, dass deren Genprodukt Parkin (ein Enzym, welches normalerweise für den Abbau geschädigter Neurone zuständig ist), vermindert bzw. nicht gebildet und alpha-Synuklein verstärkt produziert wird¹⁰. Die Anreicherung von Lewy-Körpern wird dadurch begünstigt und der Zelluntergang beschleunigt.

Somit ist die globale Verminderung der Dopamin-Konzentration des Nervensystems eine Ursache für die Symptome des Parkinson-Syndroms. Dieser absolute Mangel an Dopamin kann in frühen Krankheitsstadien kompensiert werden. Erst ab der Zerstörung von etwa 60% der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra pars compacta ist mit Symptomen zu rechnen¹¹.

1.2.2. Braak'sches Modell

Die typische Lewy-Körper-Pathologie bzw. Neurodegeneration startet Braak et al. zufolge in eher kaudalen Anteilen des Hirnstammes, nämlich der Formatio reticularis (FR) sowie in Anteilen des Kernkomplexes des Nervus (N.) vagus wie dem motorischen Nucleus (Ncl.) dorsalis und dem viszeroaffarenten Ncl. solitarius^{12,13}. Nach Ansicht des Anatomen Heiko Braak beginnt die Degeneration der Neurone nicht in der Substantia nigra, sondern im Bereich des Bulbus olfactorius

und des kaudalen Hirnstammes. Besonders betroffen scheinen dabei die dorsalen motorischen Anteile der Kernkomplexe des N. vagus und N. glossopharyngeus (IX. und X. Hirnnerv) zu sein. Es werden demnach insgesamt sechs Stufen durchlaufen: Die erste Stufe beginnt mit pathologischen Veränderungen der Medulla im Bereich der o.g. Hirnnervenkerne, sowie in mittleren Anteilen der FR. Nach Fortschreiten der Degeneration kommen zu den genannten Läsionen in Stufe 2 Veränderungen in den angrenzenden Abschnitten der FR hinzu. Des Weiteren kommt es zu einem Zelluntergang noradrenerger Neurone im Bereich des dorsalen Pons (Locus coeruleus). Ab der dritten Stufe ist die Substantia nigra betroffen, im Besonderen auch die Pars compacta. Die Erkrankung schreitet rostral fort und erreicht ab Stufe 4 zusätzlich kaudale Anteile des Temporallappens (transentorhinale Region) sowie des Allokortex. Der (sensorische) Neokortex und der Frontallappen hingegen sind erst ab Erreichen der 5. Stufe involviert. Ab Stufe 6 finden sich auch leichte Läsionen im präfrontalen und primär-motorischen Kortex^{8,13}.

Aufbauend auf der Erkenntnis, dass sich die Degeneration in kaudalen Anteilen des Hirnstammes zuerst nachweisen lässt, lieferten Braak et al. im Jahr 2006 eine Theorie über die Ursachen dieser pathologischen Veränderungen¹⁴. Mittels immunhistochemischer Färbemethoden wiesen sie dabei nach, dass es alpha-Synuklein-Ablagerungen außerhalb des Hirnstammes bei Parkinsonpatienten auch in großer Zahl im Bereich des Mayer- und Auerbachplexus gab. Diese Plexus liegen intramural und versorgen die Darmwandmuskulatur. Es handelt sich dabei um Projektionsneurone aus dem dorsalen motorischen Vagus Kern. Die Vermutung der Forschungsgruppe um Braak war dabei, dass ein bislang unbekanntes enterales Pathogen die intramuralen Neurone der Darmwand infiltriert (Prion-Hypothese) und sich über die Axone nach kranial ausbreitet¹⁵.

Diese Hypothese wurde 2012 durch Erkenntnisse einer Studie gestützt, in der durch das Insektizid Rotenon im Futter von Mäusen die Entstehung von alpha-Synuklein in der Magen-Mukosa provoziert wurde: Versuchstiere, deren darmwandversorgende Anteile des Truncus vagalis anterior vor Applikation des Giftes operativ durchtrennt worden waren, entwickelten kaum Symptome wie Gleichgewichtsstörungen oder Bewegungsverlangsamungen. Nicht operierte Mäuse zeigten dagegen Einschränkungen der Motorik. Die Darmperistaltik jedoch war in beiden Gruppen nach einigen Monaten signifikant verlangsamt, was unter anderem zu den typischen vegetativen Parkinson-Symptomen gezählt wird^{16,17}. Weiterhin wird diese These der ascendierenden Pathologie durch epidemiologische Daten über Patienten, welche eine Truncus-Vagotomie unterlaufen haben und damit einem geringeren statistischen Risiko der Ausbildung eines IPS unterlagen gestützt¹⁸.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der N. vagus und seine Kerne eine bedeutende Rolle in der Pathogenese des IPS zu spielen scheinen.

1.2.3. Beteiligung des Ramus auricularis nervi vagi und der Formatio reticularis im Bereich des Hirnstammes

Der Aufbau der betroffenen Hirnnervenkerne ist anatomisch komplex und nicht vollständig aufgeklärt. Im Bereich des Hirnstammes lagern sich Kerngebiete unterschiedlicher Nerven und Aufgabenbereiche auf engem Raum zusammen. So besteht der Hirnnervenkomplex des zehnten Hirnnerven aus vier verschiedenen Kernen, welche sich säulenartig von der Mittellinie (motorische Anteile) nach lateral (sensible Anteile) ausbreiten^{19,20}. Den Ncl. dorsalis n. vagi erreichen hierbei afferente Neurone aus dem Bereich von Darm und Lunge, er ist aber vor allem für seine motorische Innervation des Magen-Darm-Traktes sowie im geringeren Maße auch von glatter Muskulatur von Lunge und Herzen bekannt. Dem Ncl. ambiguus werden spezielle Afferenzen der pharyngealen und laryngealen Muskulatur zugesprochen, er versorgt darüber hinaus auch efferent die Herzmuskulatur, da er präganglionäre parasympathische Fasern enthält, welche gemeinsam mit Fasern des Ncl. dorsalis n. vagi die Herzaktivität modulieren²¹. Dem viszerosensiblen Ncl. tractus solitarii werden Efferenzen des Tastsinnes zugesprochen. Dem Ncl. spinalis nervi trigemini werden somatosensible Afferenzen über den Ramus auricularis n. vagi (RANV) als verantwortliches Kerngebiet zugeschrieben²². Anatomisch versorgt der RANV den ventralen äußeren Gehörgang sowie Teile der Ohrmuschel und des Trommelfells sensibel¹⁹. Dieser sensible Ast leitet seine Informationen über das somatosensible Ganglion superius, in welchem er sich mit dem Vagusnerv vereinigt, bis zum Hirnstamm weiter. Eine Umschaltung auf Efferenzen des N. facialis könnte auch im Bereich der FR erfolgen, in der der Ncl. n. facialis verortet wird²³.

Die FR ist eine den gesamten Hirnstamm durchziehende Struktur, bei der die Hauptanteile im kaudalen Bereich der Medulla oblongata liegen. Sie besteht aus grauer Substanz und einer Vielzahl verschiedener Nervenfasern, deren Hauptaufgabe in der Koordination verschiedener Hirnnervenkerne besteht. Afferenzen erhält sie neben den erwähnten Nervenfasern des N. vagus auch aus dem Glomus caroticum und anderen Bereichen des Körpers und verschaltet diese auf Efferenzen, welche für die grundlegenden Funktionen wie die Atmung und die (pharyngealen) Schutzreflexe, aber auch die Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus oder die Hemmung des Schmerzempfindens zuständig sind. Dabei unterscheidet man verschiedene Transmitter: neben noradrenergen und serotonergen Neuronen gibt es auch dopaminerge Neurone mit Projektionen z.B. ins Striatum²⁴.

Aus klinischer Sicht könnte die Degeneration der FR auch ursächlich für die sog. rapid eye movement (REM-) Schlafstörung sein²⁵⁻²⁹. Neben anderen Strukturen sind bei der REM-Schlaf-Verhaltensstörung auch Interneurone der FR betroffen. Ein Hinweis für die frühzeitige Degeneration der FR bei IPS könnten daher Schlafstörungen sein. Diese sind gekennzeichnet durch vermehrte nächtliche

Wachphasen und visuelle Halluzinationen und sie treten typischerweise bei Synukleinopathien (wie dem IPS, aber auch der Lewy-Körper-Demenz) auf³⁰.

1.3. Blinkreflexe zur Untersuchung des Hirnstammes

Der Hirnstamm kann durch verschiedene Weisen auf Läsionen untersucht werden: Neben den bildgebenden Verfahren wie der kranialen Magnetresonanztomographie und der transkraniellen Sonographie kommen auch Blinkreflexuntersuchungen (BR) zur Hirnstammdiagnostik zum Einsatz³¹⁻³⁴. Während die genannten bildgebenden Verfahren mit zunehmender Auflösung zuverlässig auch kleine Hirnstammläsionen nachweisen können, ist ihr Einsatz mit hohem technischem Aufwand verbunden und die Verfügbarkeit häufig begrenzt. Zudem kann keine Aussage über die funktionelle Relevanz einer möglichen Hirnstammläsion getroffen werden. Die Blinkreflexuntersuchung lässt trotz ihrer einfachen Anwendung neben Aussagen zur Funktion auch Aussagen über die anatomische Höhe der Hirnstammläsionen zu, wie Leo et al. im Jahr 2011 in ihrer Studie anhand von N. medianus- (NM-BR) und N. trigeminus-evoziertem Blinkreflexuntersuchungen (NT-BR) zeigen konnten³¹. Der NT-BR ist der am besten untersuchte BR und kommt in der klinischen Anwendung beispielsweise zur Objektivierung des Schweregrades einer Neuropathie des N. facialis zum Einsatz³⁵.

Die Forschungsgruppe um Valls-Solé et al. konnten 1997 in einer Studie zeigen, dass bei Patienten mit progressiver supranukleärer Palsy bzw. Blickparese (PSP) – einer degenerativen Erkrankung des Hirnstammes, einschließlich der pontinen FR – der NM-BR erloschen war, der NT-BR jedoch keine Unterschiede zu Vergleichsprobanden (z.B. Parkinsonpatienten) zeigte. Auch dies legt eine gemeinsame Endstrecke verschieden aufgebauter Reflexbögen nahe. Eine Stimulation verschiedener peripherer und von Hirnnerven ist somit nicht prinzipiell redundant³⁶.

Problematisch stellt sich bislang die direkte Untersuchung des N. vagus dar. Zwar konnten unter anderem Weise et al. im Jahr 2015 zeigen, dass es bei IPS Patienten eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität gibt²⁰. Allerdings gab es hinsichtlich der Modulation der Herzfrequenzvariabilität keine Unterschiede zwischen IPS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden, nachdem man bei beiden Gruppen den RANV stimulierte. Ob also die Veränderungen bei IPS-Patienten wirklich Ausdruck einer Degeneration von Vagusnerv-Anteilen oder eine allgemein pathologisch veränderte sympathische oder parasympathische Innervation des Herzes sind, ließ sich daraus nicht ableiten.

1.4. Anatomische Grundlagen etablierter Reflexe

1.4.1. Prinzip des Blinkreflexes

Als Reflex bezeichnet man eine über Neuronen vermittelte, unwillkürliche, meist rasche Antwort eines Organismus auf einen Reiz. Die Art der Reflexantwort auf den identischen Stimulus läuft dabei stets gleichartig ab. Für Letztgenanntes gilt einschränkend, dass es im Sinne einer Reizgewöhnung bzw. Habituation zu einer Abschwächung der Antwortamplitude kommen kann, wenn der gleiche Stimulationsreiz in kurzen Zeitintervallen hintereinander präsentiert wird. Dies wird als physiologische Anpassung auf gleichartige Reize aufgefasst³⁵. „To blink“ bedeutet übersetzt Blinzeln oder Zwinkern und liefert damit eine näherungsweise Beschreibung für die Reflexantwort in unserem Experiment. Blinzeln hat physiologische Funktionen wie etwa die Verteilung des Tränenfilms zum Schutz der Hornhaut oder als Schutzreflex vor physischen Schäden des Augapfels. Bei verschiedenen BR kommt es nach Stimulationen von afferenten sensiblen Fasern auch zu einer reflektorischen Aktivierung efferenter, motorischer Fasern des N. facialis. Dieser Nerv innerviert über seine Rami temporales et zygomatici die mimische Muskulatur und damit auch die Anteile des Musculus orbitalis oculi, welche für das Zusammenkneifen und den Lidschluss der Augenmuskulatur notwendig sind. Die FR ist auch ein Bestandteil des polysynaptischen Interneuronsystems des BR-Reflexbogens. Bekanntermaßen sind spontanes und reflexartiges Blinzeln beim IPS und anderen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen verändert^{23,37,38}. Dies zeigt sich in einer verminderten Frequenz des spontanen Blinzeln und einer verminderten Amplitude in Kombination mit einer langsameren Blinzeln-Spitzengeschwindigkeit und enthemmtem Glabellareflex^{38,39}. Die Verschaltung der Afferenz auf die Efferenz ist anatomisch komplex und abhängig von auslösenden Reizen. Dies wird in den folgenden Abschnitten für die stimulierten Nerven separat erläutert. So kommt es nach Stimulation eines (peripheren) Nervs mit einer gewissen Latenz – bedingt durch afferente und efferente Nervenleitgeschwindigkeiten sowie (poly-)synaptische Verschaltung - zu einer Kontraktion des M. orbicularis oculi. Diese Kontraktion wird mittels eines Oberflächen-Elektromyogramms aufgezeichnet und als Kurve im zeitlichen Verlauf dargestellt.

1.4.2. Nervus trigeminus-Blinkreflex

Der NT-BR (genauer: Nervus supraorbitalis nervi trigemini) kann auch als „klassischer Blinkreflex“ bezeichnet werden. Dabei handelt es sich um einen Fremdreiflex mit der Beteiligung des N. trigeminus (Afferenz), verschiedener Strukturen im Bereich des Hirnstammes und des N. facialis (Efferenz). Seine Verschaltung im Hirnstamm ist komplex. Der Reflexbogen wird wie folgt

angenommen: Der elektrische Reiz läuft über den N. ophthalmicus bzw. den N. supraorbitalis als Endast zum Ganglion trigeminale, wo die Perikaryen der sensiblen Fasern liegen. Von hier aus läuft der Reiz ohne Umschaltung zum einen über den Tractus spinalis n. trigemini bis zur FR, wo sie auf das zweite Neuron umgeschaltet werden und dann zum ipsi- und kontralateralen Ncl. n. facialis Efferenzen abgeben. Hier werden nun bilateral motorische Efferenzen des N. facialis aktiviert und es kommt zum klinisch apparenten „Blink“ (oder englisch „Response“) durch ein unwillkürliches Zusammenkneifen der Augen, also zu einer messbaren Potentialdifferenz in den Oberflächenelektroden des M. orbicularis oculi³⁵. Zum anderen gibt es Interneurone, die ohne Überkreuzung in der FR nur efferente Neurone des ipsilateralen N. facialis aktivieren und somit eine ipsilaterale, klinisch inapparente „early response“ hervorrufen. In der Literatur werden diese beiden Blinkantworten auch mit R1 (schnelle, rein ipsilateral auftretende Antwort) und R2 (längere Latenz, beidseitig als R2i – ipsilateral - und R2c – kontralateral - bezeichnet) abgekürzt. Die R1 Antwort dient vermutlich der ipsilateralen Fazilitierung der R2 Antwort³⁵.

1.4.3. Nervus medianus-Blinkreflex

Der N. medianus-evozierte Blinkreflex wird auch als somatosensorisch-evozierter Blinkreflex bezeichnet⁴⁰. Auch bei ihm handelt es sich um einen Fremdre reflex. Der N. medianus besteht aus Nervenfasern des Plexus brachialis. Dieser wiederum wird von den Rückenmarkssegmenten C5 bis etwa Th1 gebildet. Der N. medianus gehört somit zum peripheren Nervensystem. Sein Verlauf folgt der Innenseite des Oberarmes und zieht dann unter dem M. pronator teres zur Handinnenfläche.

Sensible Anteile des N. medianus leiten die Erregung zum Gehirn. Die Perikaryen des ersten sensiblen Neurons liegen im Spinalganglion. Der Eintritt ins Rückenmark erfolgt über die hintere Wurzel. Die Umschaltung auf das zweite Neuron erfolgt im Hinterhorn bzw. im Ncl. cuneatus der Medulla oblongata. Das Axon des zweiten Neurons kreuzt im Hirnstamm und zieht als Lemniscus medialis zum Ncl. ventralis posterolateralis. Nach Umschaltung verlaufen die Axone des dritten Neurons zum Gyrus postcentralis. Vermutlich schon im Bereich der FR der Pons erfolgt über Interneurone eine Umschaltung auf Efferenzen des N. facialis, was wiederum zu einem „blink“ führt. Die genaue Verschaltung dieses Reflexbogens ist noch nicht abschließend geklärt. Der längere Weg zwischen Stimulationsort im Bereich des Unterarms und des M. orbicularis oculi als Effektor bedingen die längeren Latenzen im Vergleich zum NT-BR. Die abgeleitete Potentialdifferenz entspricht der „R2“-Antwort von Blinkreflexen bei Stimulation nicht-peripherer Nerven⁴⁰.

1.5. Ziele der Arbeit: Etablierung des Ramus auricularis nervi vagi-Blinkreflex und Untersuchung bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom

Wir stellten die Hypothese auf, dass sich ein Blinkreflex auch durch Stimulation des N. vagus, genauer des RANV am äußeren Gehörgang auslösen ließe.

Die Studie verfolgte neben der Etablierung des RANV-BR auch die Klärung der Frage, ob sich mittels dieser neurophysiologischen Untersuchung Schädigungen des N. vagus und/oder der FR im Bereich des Hirnstamms bei Patienten mit IPS nachweisen lassen.

Hirnstammpathologien könnten sich durch Stimulation der sensiblen Anteile des RANV nachweisen lassen, indem potentiell vorhandene Blinkreflexabweichungen in Form von Latenz- und/oder Area-Under-The-Curve (AUC)-Veränderungen zwischen Gesunden und Erkrankten messbar gemacht werden. Damit wäre der RANV-Blinkreflex eine sensiblere Methode, da die Ergebnisse bei Studien zum N. medianus und N. trigeminus evozierten Blinkreflex bei IPS und anderen neurodegenerativen Erkrankungen uneinheitliche Ergebnisse lieferten^{36,41-43}.

2. Probanden/Patienten und Methoden

2.1. Protokollgenehmigung, Rekrutierung und Patienteneinverständnis

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Leipzig genehmigt (Referenznummer 130-11-180420) und alle Teilnehmer haben ihr schriftliches Einverständnis nach umfassender Studienaufklärung gegeben. Die Datenerfassung erfolgte digital und anonymisiert.

2.2. Demografie und klinische Daten

In einer Pilotstudie wurden zunächst neun gesunde junge Probanden untersucht, um geeignete Stimulationsparameter für die drei verschiedenen Blinkreflexarten zu ermitteln. Das sich daraus resultierende Studienprotokoll wurde an 20 gesunden, jungen Probanden evaluiert, von denen neun Probanden als Teilnehmer der ersten Pilotserie ebenfalls erneut eingeladen wurden.

Im Zeitraum von September 2012 bis November 2013 wurden im Rahmen der Hauptversuchsreihe 30 Patienten mit der klinischen Diagnose eines IPS nach Kriterien der British Brain Bank über die ambulante Tagesklinik der Abteilung für Neurologie der Universität Leipzig rekrutiert^{44,45}. Dort erfolgte auch die Evaluation des aktuellen Schweregrades anhand der Hoehn & Yahr-Stadien und des dritten Teils der Unified Parkinsons Disease Rating Scale (UPDRS-3) zur Quantifizierung der motorischen Defizite^{46,47}. Ausschlusskriterien waren eine tiefe Hirnstimulation, ein früherer Schlaganfall oder traumatischen Hirnverletzungen (Tabelle 2). Alle Patienten erhielten zu dieser Zeit eine Parkinsonmedikation, befanden sich also im ON-Stadium ihrer Therapie. Die aktuell Behandlung wurde in eine Levodopa-äquivalente Dosis umgerechnet⁴⁸.

Als Kontrollgruppe wurden ebenfalls 30 Probanden rekrutiert, welche geschlechts- und altersentsprechend zur Patientengruppe waren. Die Rekrutierung erfolgte über Aushänge und persönliche Rekrutierung. Sie mussten altersentsprechende Normalbefunde in der neurologischen Untersuchung zeigen. Die Ausschlusskriterien in der Kontrollgruppe waren analog der Patientengruppe (Tabelle 2).

Zur Kognitionstestung wurde das Montreal Cognitive Assessment (MoCA) verwendet. Als Screening auf pathologische Veränderungen des Schlafverhaltens kam der REM-Schlafverhaltensfragebogen im Anschluss an die Untersuchung zum Einsatz. Der MoCA-Test wurde vom Team um Nasreddine et al. entwickelt. Er kann innerhalb von etwa 10 Minuten durchgeführt werden und wird mit maximal 30

Punkten quantifiziert⁴⁹. Er dient zur Detektion kognitiver Defizite und differenziert zwischen milder kognitiver Einschränkung (engl. Mild Cognitive Impairment, MCI) und Demenz^{50,51}. Bei Parkinsonpatienten ist er dem Mini Mental State Examination (MMSE) überlegen^{50,52,53}.

Der REM-Schlafverhaltensfragebogen (REM-Sleep-Behavior-Disorder-Screening-Questionnaire, RBDSQ) stellt ein einfaches Tool zur Detektion von Schlafstörungen dar. Seine Sensitivität ist davon abhängig, ob Patienten vor der Befragung über den Zweck der Befragung hin informiert wurden und liegt zwischen 63% und 87%^{54,55}. Er besteht aus 10 dichotomen Fragen mit einer maximal erreichbaren Punktzahl von 12 und einem Cut-off-Wert von 5 für pathologische Ergebnisse⁵⁶. Dieser Test wurde allen Probanden im Anschluss an die Untersuchung ausgehändigt.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten und Kontrollen

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Gesunde Kontrollen (bzw. Studenten)	<ul style="list-style-type: none"> • Alter zwischen 40 und 80 Jahren (galt <i>nicht</i> für Studenten der Vorversuche) • Schriftliche Einwilligung • Selbstständige Anreise möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsbedürftige neuropsychiatrische (Vor-) Erkrankungen* • Auffälliger Befund der klinisch-neurologischen Untersuchung
Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose des Idiopathischen Parkinsonsyndroms am Universitätsklinikum Leipzig (UKL)** • Alter zwischen 40 und 80 Jahren • Schriftliche Einwilligung • Selbstständige Anreise möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen eines nicht-idiopathischen Parkinsonsyndroms • Andere neuropsychiatrische (Vor-)Erkrankungen*

* pharmakologisch-behandelte Depressionen, Schizophrenie, Angststörungen, weitere psychiatrische Erkrankungen, strukturelle Hirnschädigungen in der Anamnese

** Zum Untersuchungszeitpunkt in regelmäßiger Behandlung durch Ärzte des UKL

2.3. Stimulation und Aufzeichnung

Die Probanden wurden in einem temperierten Raum (24 Grad Celsius) auf einem bequemen Untersuchungssessel platziert und gebeten, die Augen entspannt geschlossen zu halten und die mimische Muskulatur ebenfalls zu entspannen. Das Schließen der Augen führte zum Ausschluss von Störquellen wie dem periodischen Blinzeln. Im Rahmen dieser Studie ist der Blinkreflex also weniger als Blinzeln und mehr als ein Zusammenkneifen der bereits geschlossenen Augenlider zu verstehen.

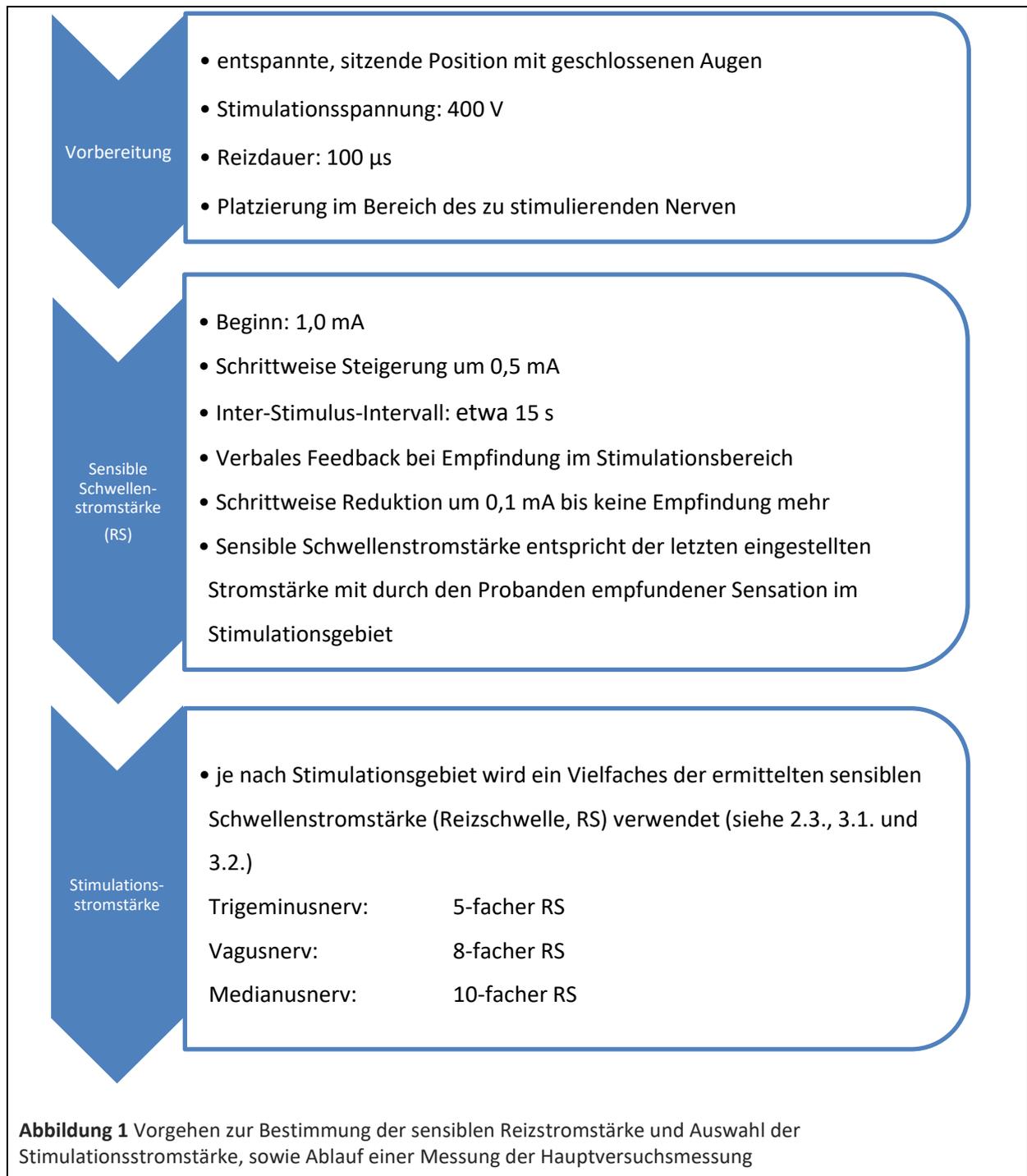
Zur transkutanen Elektrostimulation wurden speziell gefertigte feine Silberdrahtelektroden (N. vagus) sowie standardisierte Blockelektroden (Trigeminus- und Medianusnerv) verwendet. Diese wurden an einen Digitimer DS7A Stimulator (Firma Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, Vereinigtes Königreich) angeschlossen.

Die Stimulationselektroden für den RANV-BR wurden mit Hilfe von EEG-Kontakt-Gel auf die Haut des äußeren, ventralen Gehörgangs unmittelbar auf der Rückseite des Tragus gebracht. Der NT-BR sowie der NM-BR wurden entweder am Foramen supraorbitales (Kathode kaudal platziert) bzw. der Innenseite des Handgelenks (Kathode proximal platziert) respektive stimuliert. Eine genauere Beschreibung der stimulierten Areale folgt in Kapitel 2.4.

Oberflächenelektroden zur Einmalverwendung (Ambu Neuroline 710, Ambu GmbH, Bad Nauheim, Deutschland) auf beiden Mm. orbicularis oculi kamen zur Potentialableitung aller Blinkreflexe zum Einsatz. Sie wurden auf den unteren Teil des jeweiligen Muskels beidseitig angebracht und eine Referenzelektrode auf die Stirn geklebt.

Das eingehende Rohsignal wurde durch einen Signalmodulierer des Typs CED 1902 verstärkt (Cambridge Electronics Design, Cambridge, Vereinigtes Königreich) und das Frequenzspektrum zwischen 1 Hz und 2 kHz herausgefiltert. Die elektromyografischen Signale wurden auf 5 kHz von einem Analog/Digital-Konverter digitalisiert (Modell 1401 plus, Cambridge Electronics Designs, Cambridge, Vereinigtes Königreich) und auf einem Laborcomputer zur Anzeige gebracht und zur späteren Analyse gespeichert. Das komplementäre Computerprogramm war „Signal“ (v4, Cambridge Electronic Design Ltd.). Die intermittierende Aufzeichnung des Kurvenverlaufs startete jeweils 50 ms vor der Stimulation und endete 300 ms danach. Da die Schwelle für die sensible Wahrnehmung [sensible Schwellenstromstärke bzw. Reizschwelle (RS)] und die eigentliche Stromstärke zur Stimulation bei jedem Probanden individuell verschieden ist, musste zunächst eine Testung durchgeführt werden. Die Analyse beinhaltete die Erfassung des ipsilateralen R1 (nur bei NT-BR zu erwarten) und R2 sowie des kontralateralen R2, dazu noch die Area-Under-The-Curve (AUC) jeweils R2i und R2c. Zur statistischen Auswertung wurde der Untersucher für Identität und klinischen Status

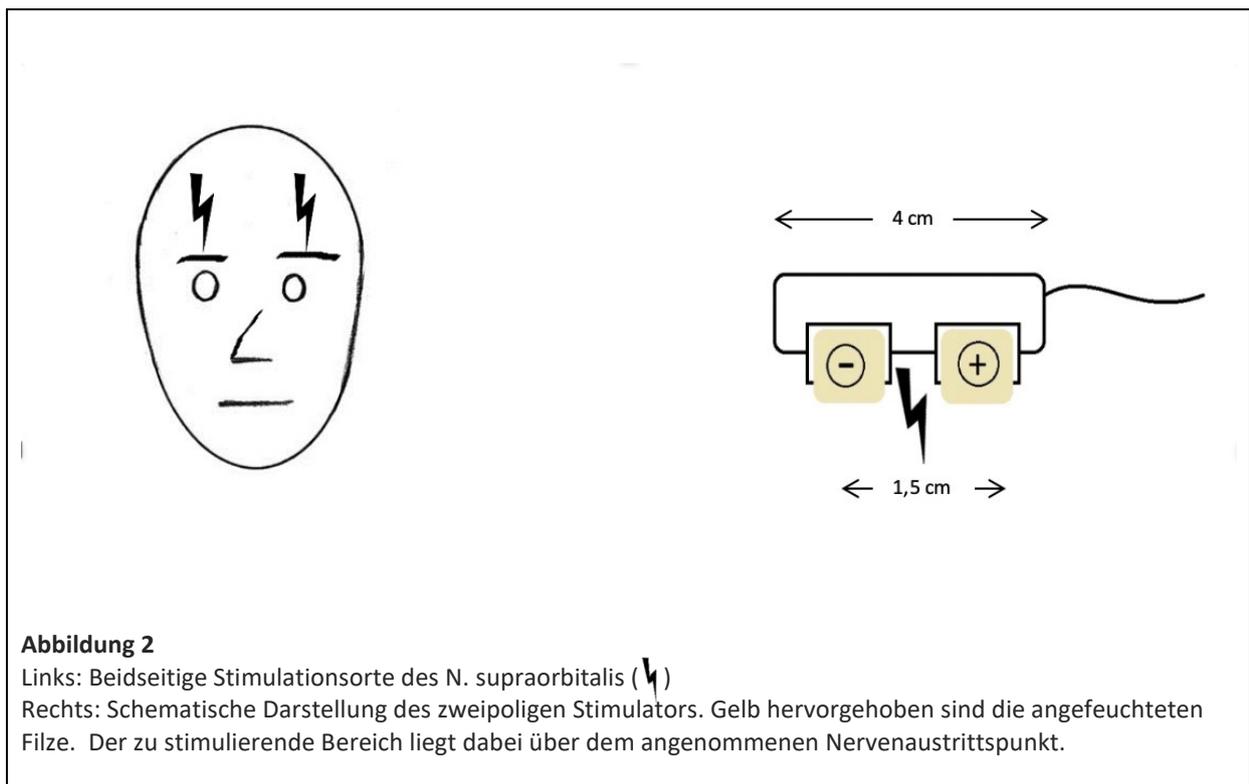
des Studienteilnehmers verblindet und die o.g. Messwerte erfasst. Abbildung 1 gibt einen Überblick über den Ablauf einer Messung.



2.4. Die Blinkreflexe im Detail

2.4.1. Nervus trigeminus-evozierter Blinkreflex

Zur Stimulation eignet sich der N. supraorbitalis als Endast des N. ophthalmicus bzw. dessen Ramus intermedius. Er tritt durch das Foramen supraorbitale an die Schädeloberfläche. Dieses Foramen ist als Vertiefung gut zu tasten und von wenig Haut bedeckt. In der Regel befindet sich diese knapp oberhalb des medialen Augenbrauendrittels (Abbildung 2). Ein zweipoliger Stimulator wird mit Hilfe eines elastischen Kopfbandes auf die ertastete Einkerbung so platziert, dass der zu stimulierende Nerv so sicher wie möglich zwischen beiden Polen unter Hautniveau liegt. Die Ausbreitung des N. supraorbitalis nach seinem Austritt aus dem Schädel ist individuell sehr unterschiedlich. Seine Position ist deshalb nur an seiner Durchtrittsstelle als sicher anzunehmen. Der Stimulator besteht aus Anode und Kathode, welche über angefeuchtete Filze den elektrischen Strom auf die Hautoberfläche übertragen. Dabei ist zu vermeiden, dass durch zu viel Nässe der Kontakt zwischen beiden Polen oberhalb des Hautniveaus entsteht.



2.4.2. Nervus medianus-evozierter Blinkreflex

Als Stimulationsort eignet sich der Bereich des Handgelenkes, wo der N. medianus zwischen den Sehnen der Handbeuger verläuft. Der Stimulator wird hierzu in eine Loge gesetzt, welche von den Sehnen der Mm. flexor pollicis longus und flexor digitorum superficialis gebildet wird. Hier wird er ebenfalls mit elastischen Kunststoffbändern fixiert. Durch die Stimulation werden sowohl motorische Anteile des Ramus muscularis wie auch die sensiblen Anteile der Nn. digitales palmares communes et proprii erregt. Dadurch lässt sich der korrekte Sitz der Stimulationselektrode durch zweierlei Feedback des Probanden verifizieren: Zum einen durch eine sicht- und spürbare Opposition des Daumens zum anderen durch eine Kribbelsensation im Bereich der Finger I-III.

2.4.3. Nervus vagus bzw. Ramus auricularis nervi vagi-evozierter Blinkreflex

Der in dieser Studie stimulierte Bereich befand sich an der ventralen Wand des äußeren Gehörgangs hinter dem Tragus. Zur Stimulation wird ein Gleichstromstimulator verwendet. Die Pole sind hierbei wenige Zehntel-Millimeter dicke isolierte Silberdrähte, welche über zwei separate Kontaktgel-Depots mit einem Abstand von ca. 0,5 cm im beschriebenen Bereich im äußeren Gehörgang aufgebracht werden. An den Enden der Drähte wurde die Isolation wenige Millimeter entfernt und der freiliegende Silberdraht im jeweiligen Kontaktgel-Depot eingebracht (Abbildung 3).

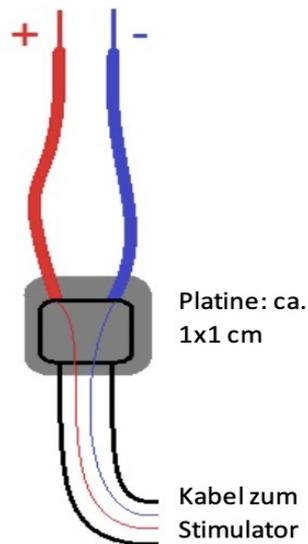


Abbildung 3 Schematische Darstellung der RANV-Stimulations-Elektrode:

Die Platine wird mittels Klebebandes im Bereich des Kieferwinkels befestigt. Im Bereich der Vorderwand des äußeren Gehörganges ca. 1,5 cm hinter dem Tragus werden zwei Kontaktgel-Depots aufgetragen, in welche die isolationsfreien Enden von Anode und Kathode platziert werden. Dabei entsteht kein oberflächlicher Kontakt zwischen den beiden Polen, wodurch ein Kurzschluss vermieden wird.

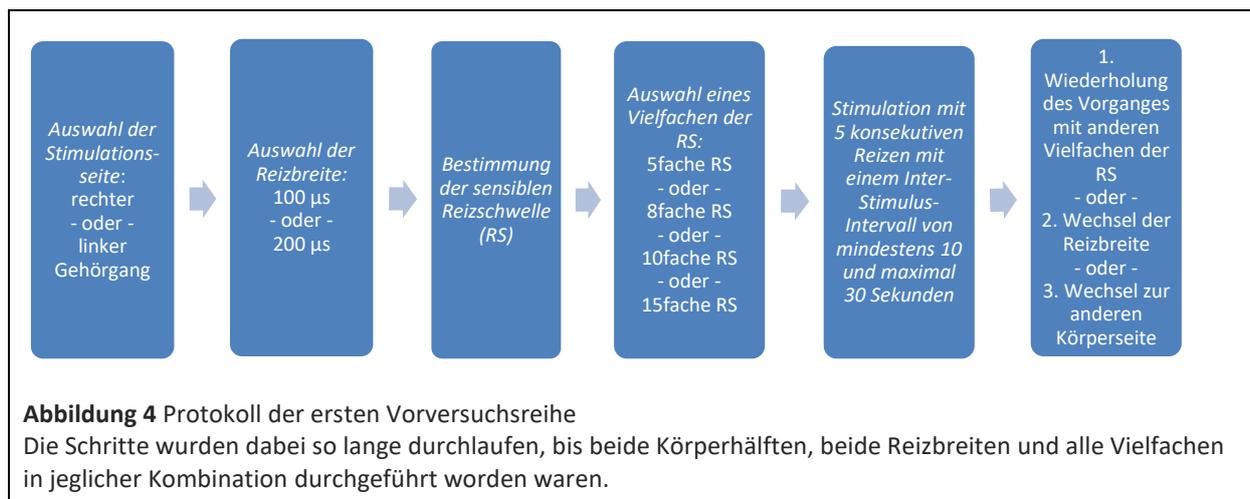
2.4.4. Reizanzahl, Reizbreite und Interstimulusintervall

Fünf aufeinanderfolgende Reize pro Seite wurden mit einem randomisierten Interstimulusintervall von 20 ± 10 s appliziert, um eine Habituation zu vermeiden. Es wurde eine Reizbreite von $100 \mu\text{s}$ verwendet.

2.4.5. Ermittlung geeigneter Stimulationsparameter: Beschreibung der Pilotstudie

Da es, im Gegensatz zu etablierten BR-Methoden, für den RANV-BR bislang keine Literatur und somit auch keine Stimulationsparameter gibt, mussten geeignete Stimulationsparameter zunächst in einer Pilotversuchsreihe an 9 gesunden Studenten evaluiert werden (Abbildung 4). Es wurde je Stimulationsseite für jeden Probanden die sensible Reizschwelle bestimmt und dann für die Stimulation die 5-, 8- und 10- oder 15-fache Reizstromstärke eingestellt. Als Reizbreite wurde

entweder 100 μs oder 200 μs gewählt. Die entsprechende Reizbreite und ob zuerst linksseitig oder rechtsseitig stimuliert wurde, wurde anhand eines Münzwurfs randomisiert. Um Reihenfolgeeffekte zu vermeiden wurde pseudorandomisiert durch den Untersucher auch das entsprechende Vielfache der sensiblen Reizschwelle variiert. In Anlehnung an eine andere Studie wurde für einen ausgelösten Blinkreflex eine „Peak-To-Peak“-Amplitude von $\geq 20 \mu\text{V}$ über mindestens 5 μs vorausgesetzt³¹. Bei der Auslösbarkeit des Blinkreflexes wurde zwischen „beidseitig ausgelöstem Blinkreflex“, „einseitig auslösbar“ und „nicht auslösbar“ unterschieden. „Einseitig auslösbar“ bedeutet hierbei, dass nur nach Stimulation einer Gesichtseite ein Blinkreflex ausgelöst werden konnte. Die aus der Literatur bekannten Stimulationsparameter für den NT- und NM-BR wurden übernommen (s. 3.1.3.) und ebenfalls getestet. An der gleichen Kohorte wurde nach einigen Wochen eine erneute Messung durchgeführt, um die Zuverlässigkeit der Ergebnisse i.S. einer Test-Retest-Validität zu überprüfen. Dabei konnten acht von neun Probanden erneut eingeladen werden, ein Proband schied aus persönlichen Gründen aus. Zur (Dis-)Komforterfassung nutzen wir eine Numerische Rating Skala (NRS) von 0 bis 10 mit einer Abstufung in 0,5-Schritten.



2.5. Statistische Analyse

Da die Daten eine nicht normative Verteilung im Kolmogorov-Smirnov- sowie im Shapiro-Wilk-Test zeigten, wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test zur Berechnung von Unterschieden hinsichtlich der Latenzen und AUC zwischen den Gruppen verwendet. Für den Gruppenvergleich hinsichtlich Vorhandenseins bzw. Nicht-Vorhandenseins entsprechender Reflexantworten auf RANV-BR, NT-BR und NM-BR verwendeten wir den χ^2 Test. Zusätzlich wurden eine multiple Regressionsanalyse mit Latenzen und AUC durchgeführt mit den unterschiedlichen Blinkreflexen als

abhängige Variable und Anpassung an Ergebnisse des RBD Screening Fragebogens und des MoCA. Des Weiteren nutzen wir eine multiple, lineare Regressionsanalyse um den Einfluss von Alter, Krankheitsdauer und dem UPDRS-3 auf Latenzen und AUC darzustellen. Alle Werte wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Ergebnisse wurden als signifikant gewertet, wenn $p < 0.05$ war. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 24.0 (IBM Corporation; New York, NY, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Pilotstudie zum Ramus auricularis nervi vagi-evozierten Blinkreflex und Evaluation weiterer Testparameter

3.1.1. Ermittlung von Reizbreite und -stärke des Ramus auricularis nervi vagi-evozierten Blinkreflex

Für die Pilotstudie wurden neun Probanden, davon fünf Frauen, zu zwei Untersuchungsterminen im Abstand von mehreren Wochen eingeladen. Das mittlere Alter lag bei $23,9 \pm 3,4$ Jahren. Es zeigten sich ein proportionaler Zusammenhang zwischen gewähltem Vielfachen der sensiblen Reizschwellenstromstärke und den gemessenen Spitze-Spitze-Amplituden sowie ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen den gewählten Vielfachen und Latenzen (Abbildung 5a und b). Dabei lieferte eine Reizbreite von 100 μs insgesamt signifikant höhere Amplituden sowie kürzere Latenzen als eine Reizbreite von 200 μs . Bereits ab einer Stimulationstromstärke in Höhe des Achtfachen der sensiblen Schwellenstromstärke ließen sich ausreichend sichere Blinkreflexe auslösen (5 / 8 / 10 / 15-fach vs. 89% / 100% / 100% / 100% auslösbare Blinkreflexe).

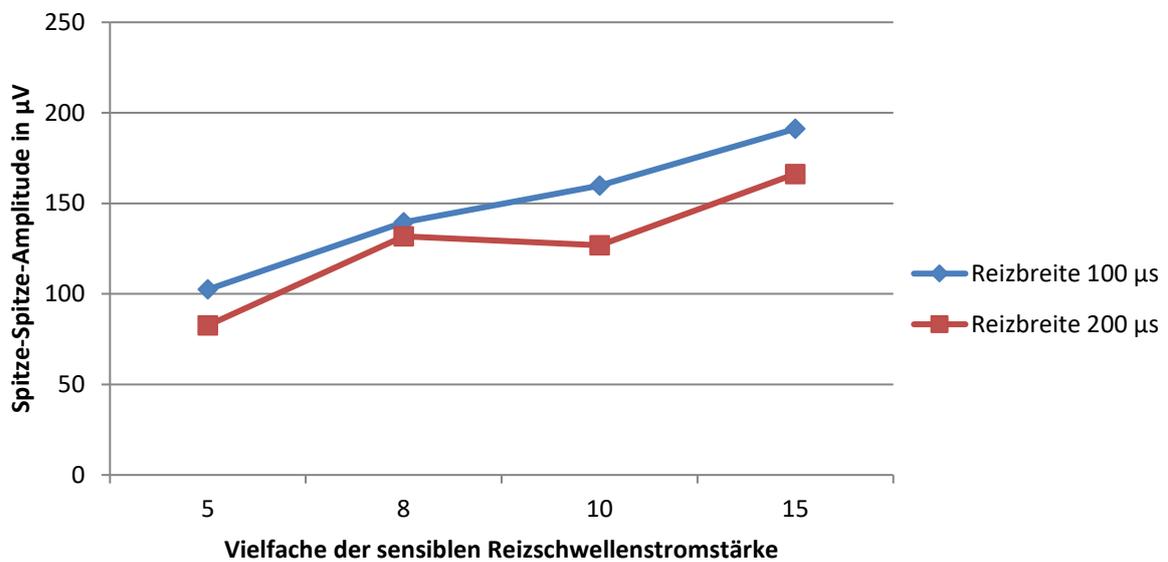


Abbildung 5a Ergebnisse der Bestimmung der geeigneten Stimulationsparameter (n = 9)
 Zusammenhang zwischen gewähltem Stimulationsvielfachem und der Spitze-Spitze-Amplitude des abgeleiteten Blinkreflexes. Die Unterschiede zwischen Reizbreite 100 µs vs. 200 µs sind dabei für alle Vielfache signifikant ($p < 0,05$).

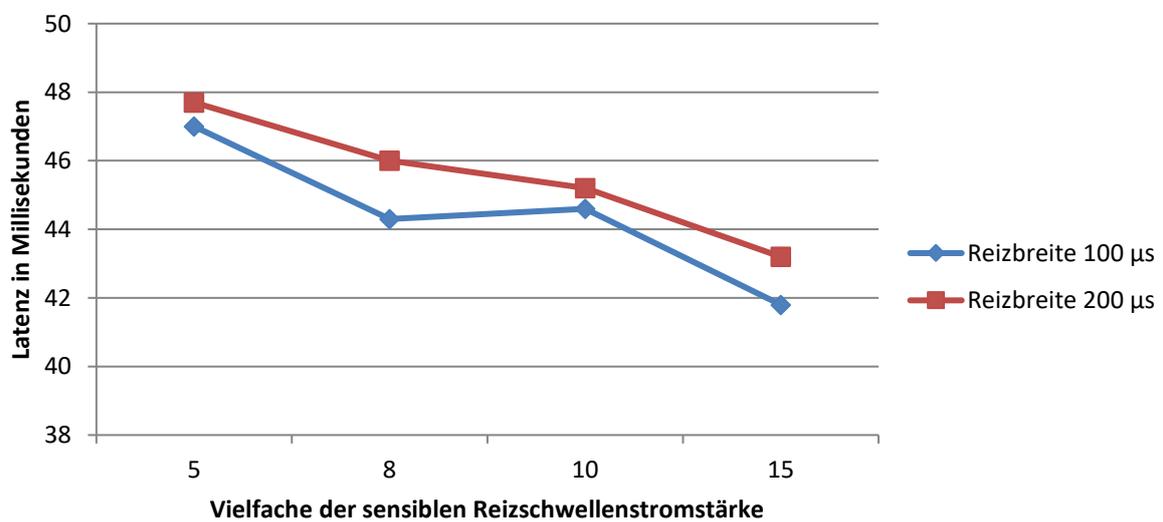


Abbildung 5b Ergebnisse der Bestimmung der geeigneten Stimulationsparameter (n = 9)
 Zusammenhang zwischen gewähltem Stimulationsvielfachem und den gemessenen, kürzesten Latenzen des abgeleiteten Blinkreflexes. Die Unterschiede zwischen Reizbreite 100 µs vs. 200 µs sind dabei für alle Vielfache signifikant ($p < 0,05$).

3.1.2. Reproduzierbarkeit der Ergebnisse

Die Probanden wurden ein weiteres Mal nach mehreren Wochen eingeladen und gaben nach erneutem Testdurchlauf bei 8-facher Stimulation ein signifikant niedrigeres Schmerzniveau als bei dem 10-fachen der sensiblen Reizschwelle an (NRS $3,76 \pm 1,3$ vs. $4,18 \pm 1,3$, $p = 0,007$). Die 5-fache und die 15-fache Stimulation sowie 200 μs Reizbreite wurden nicht erneut verwendet, da diese Werte, wie oben erwähnt, weder Vorteile bei der Auslösbarkeit und Spitze-Spitze-Amplitude (5-fach, 200 μs) noch ein akzeptables Schmerzniveau boten (15-fach).

Die Amplituden zeigten im Mittel in einer zweiten Versuchsdurchführung an den gleichen Testpersonen keinen signifikanten Unterschied bei Stimulation mit dem 8-fachen ($p = 0,217$) bzw. 10-fachen ($p = 0,345$) der sensiblen Reizschwelle. Bei Durchführung einer linearen Regressionsanalyse ergaben sich Korrelationskoeffizienten von $R = 0,63$ für die 8-fache Stimmulationsstärke zwischen erstem und zweitem Versuch, ein $R = 0,64$ für die 10-fache Stimmulationsstärke.

Auch bei den Latenzen ergaben sich zwischen den beiden Testdurchführungen keine signifikanten Unterschiede (1. vs. 2. Durchführung; 8-fach: $p = 0,587$, 10-fach: $p = 0,169$) und Korrelationskoeffizienten von $R = 0,94$ (8-fach) bzw. $R = 0,70$ (10-fach) (Abbildung 6).

Zusammenfassend ergab sich aus der Pilottestreihe durch signifikant kürzere Latenzen (Reizbreite 100 μs vs. 200 μs , $p = 0,027$), zuverlässige Auslösbarkeit (100%) und niedrigerer Schmerzintensität eine vorzugsweise Stimulation des RANV-BR mit der 8-fachen sensiblen Reizschwelle bei einer Reizbreite von 100 μs . Diese Parameter wurden für das Hauptexperiment verwendet.

3.1.1. Ergebnisse der Pilotstudie: Relative und absolute Stimmulationsstromstärken für alle drei BR

Die Stimmulationsintensität für den RANV-BR wurde auf das 8-fache der sensiblen Reizschwelle ($20,0 \pm 7,5$ mA), das 5-fache für den NT-BR ($17,2 \pm 4,0$ mA) und das 10-fache für den NM-BR ($50,6 \pm 13,6$ mA) eingestellt. Die in Klammern dargestellten Mittelwerte mit Standardabweichungen geben einen Überblick über die dabei eingestellten absoluten Stromstärken. In der Pilotstudie (siehe 2.4.5., 3.1.1. bis 3.1.2.) an gesunden Freiwilligen erwiesen sich diese Werte als zuverlässig bei minimalem Diskomfort.

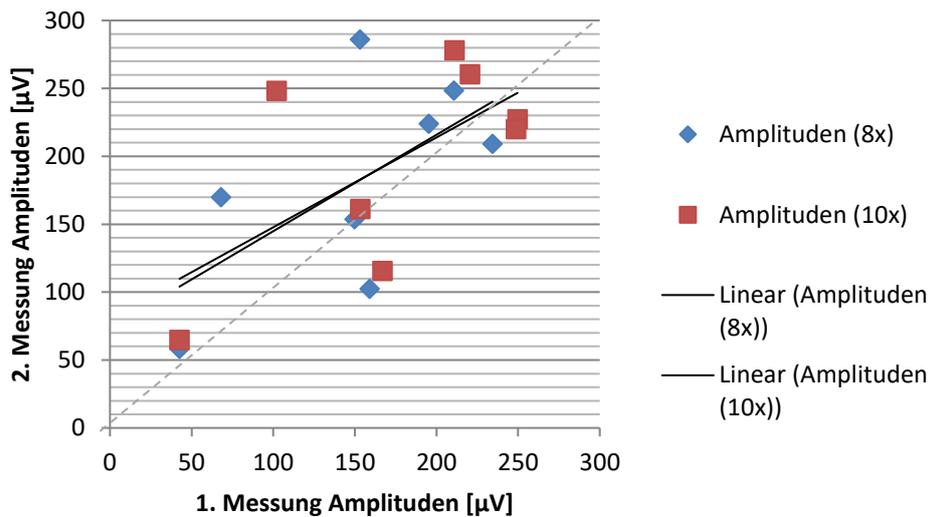


Abbildung 6a Validitätstestung durch Test-Retest-Analyse von Amplituden

Die x-Koordinate der Datenpunkte beschreibt den gemessenen Wert der ersten Testdurchführung und die y-Koordinate den Wert der zweiten Testdurchführung bei 8 Probanden der Vorversuchsreihe zur Etablierung geeigneter Stimulationsparameter für den RANV-evozierten Blinkreflex. Die Gerade stellen die Korrelationsgeraden zwischen erster und zweiter Messung dar.

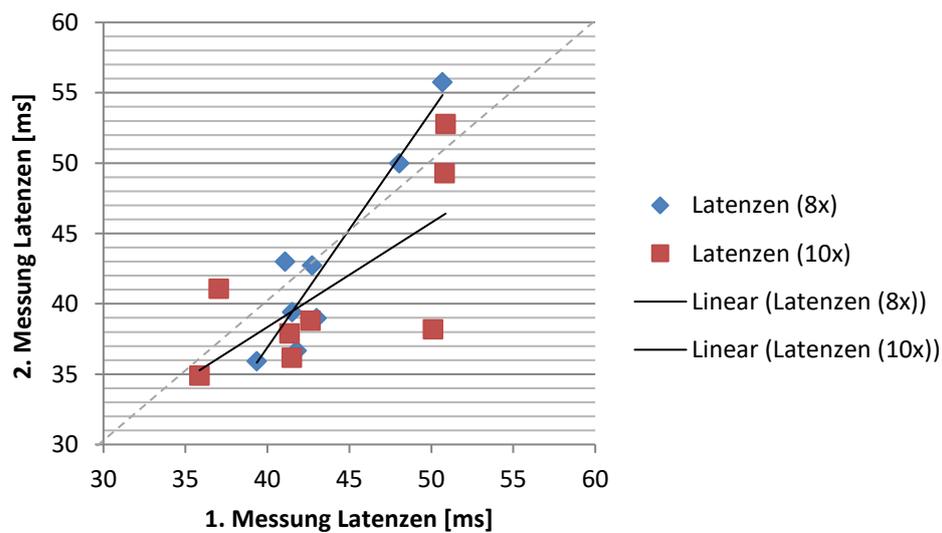


Abbildung 6b Validitätstestung durch Test-Retest-Analyse von Latenzen

Die x-Koordinate der Datenpunkte beschreibt den gemessenen Wert der ersten Testdurchführung und die y-Koordinate den Wert der zweiten Testdurchführung bei 8 Probanden der Vorversuchsreihe zur Etablierung geeigneter Stimulationsparameter für den RANV-evozierten Blinkreflex. Die Gerade stellen die Korrelationsgeraden zwischen erster und zweiter Messung dar.

3.2. Hauptexperiment

3.2.1. Demografie und klinische Parameter

Patienten- und Kontrollgruppe entsprachen einander in der Alters- ($63,7 \pm 9,2$ vs. $62,0 \pm 12,1$ Jahre) und Geschlechterverteilung (jeweils 13 Frauen und 17 Männer pro Gruppe). Die Patienten mit einem IPS hatten eine durchschnittliche Krankheitsdauer von $7,5 \pm 3,9$ Jahren, einen mittleren UPDRS-3-Score von $19,9 \pm 7,4$ und eine mittlere Levodopa-äquivalente Dosis von 744 ± 340 mg. Der mittlere Hoehn und Yahr-Score lag bei $2,3 \pm 0,4$ (Tabelle 3). Es gab keine Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisse des MoCA ($26,9 \pm 2,8$ vs. $27,7 \pm 1,6$; Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,482$) und des RBD Screening Fragebogens ($4,9 \pm 2,8$ vs. $3,3 \pm 1,8$; Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,062$) zwischen Patienten- und Kontrollgruppe.

3.2.2. Auslösbarkeit der Blinkreflexe

Der RANV-BR (R2i und R2c) konnte bei 26 von 30 gesunden Probanden (bei 22 dieser 26 nach links- und rechtsseitiger Stimulation, bei 4 von 26 nur nach links- oder rechtsseitiger Stimulation) sowie bei 26 von 30 IPS-Patienten (bei 16 dieser 26 nach links- und rechtsseitiger Stimulation, bei 10 von 26 nur nach links- oder rechtsseitiger Stimulation) ausgelöst werden. Beim NM-BR kam es bei 22 von 30 gesunden Probanden (bei 19 dieser 22 nach links- und rechtsseitiger Stimulation, bei 3 von 22 nur nach links- oder rechtsseitiger Stimulation) und bei 24 von 30 Patienten (bei 15 dieser 24 nach links- und rechtsseitiger Stimulation, bei 9 von 24 nur nach links- oder rechtsseitiger Stimulation) zur Auslösung. Bei allen Probanden der Studie konnte ein NT-BR ausgelöst werden, wobei dies bei einem IPS-Patienten nur nach linksseitiger Stimulation gelang. Bei keiner Blinkreflexart gab es Unterschiede zwischen den Gruppen (jeweils $p > 0,05$, Chi² Test).

Tabelle 3: Demografische und klinische Parameter der Patienten , Diagnose (ÄT = Äquivalenztyp, AR = akinetisch-rigider Typ, TD = Tremor-dominanter Typ), H&Y = Hoehn & Yahr-Score, UPDRS III = Unified Parkinson Disability Rating Scale Teil III, MoCa = Montreal Cognitive Assessment, LED = Levodopa-äquivalente Dosis, RBDSQ = REM-Sleep-Behavior Disorder Screening Questionnaire

n°	Alter [Jahre]	Geschlecht	Diagnose	betroffene Seite	Krankheitsdauer [Jahre]	H&Y	UPDRS III	MoCa	LED	RBDSQ
1	66	weiblich	ÄT	rechts	3	2,5	15	28	625	7
2	50	männlich	AR	rechts	3	2	29	30	300	2
3	65	weiblich	ÄT	rechts	6	2,5	21	26	466	4
4	64	männlich	ÄT	rechts	8	2	35	27	585	7
5	66	männlich	ÄT	rechts	5	2	24	25	615	2
6	70	männlich	ÄT	rechts	5	2,5	20	27	660	1
7	67	weiblich	ÄT	links	6	2	16	29	450	3
8	75	weiblich	AR	links	6	2,5	13	30	440	5
9	66	weiblich	TD	links	13	3	32	28	515	4
10	69	männlich	AR	links	10	3	26	25	632	5
11	70	männlich	ÄT	rechts	9	2	18	27	560	2
12	73	männlich	AR	rechts	16	3	30	27	698	7
13	69	männlich	AR	links	6	3	29	27	1150	12
14	52	männlich	ÄT	links	7	2	18	25	565	10
15	79	männlich	AR	rechts	18	2,5	24	19	750	1
16	68	männlich	AR	rechts	6	2	15	30	420	2
17	60	männlich	AR	links	6	2,5	23	30	785	4
18	60	männlich	AR	rechts	9	2	11	28	1235	5
19	49	männlich	ÄT	rechts	3	2	15	30	1147	3
20	75	männlich	ÄT	links	6	2,5	20	27	1185	3
21	59	weiblich	AR	rechts	7	3	31	30	569	9
22	64	weiblich	AR	rechts	7	3	31	30	1479	9
23	64	weiblich	AR	gleich	4,25	1,5		22	200	6
24	75	weiblich	ÄT	rechts	2,5	2,5	8	23	53	4
25	66	männlich	AR	links	5	2	5	27	400	3
26	48	weiblich	AR	links	7	1,5	9	30	825	5
27	64	weiblich	ÄT	rechts	3	2,5	16	29	271	3
28	40	männlich	ÄT	links	10	2	15	27	258	9
29	55	weiblich	ÄT	links	5	2	22	29	780	3
30	52	weiblich	ÄT	rechts	9	2	8	22	385	7

3.2.3. Vergleich elektrophysiologischer Parameter zwischen Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom und gesunden Kontrollen

Sowohl die ipsi- und kontralateralen Latenzen (R2i und R2c) als auch die ipsi- und kontralateralen AUC (R2i und R2c) unterschieden sich *nicht* zwischen IPS- und Kontrollgruppe (Mann-Whitney-U-Test, jeweils $p \geq 0,05$). Dies galt auch, durch multiple Regressionsanalyse bestätigt, nach Anpassung an die Ergebnisse des RBDSQ Fragebogens und des MoCA. Darüber hinaus fand sich auch kein Zusammenhang zwischen Latenzen bzw. AUC und dem Alter, der Krankheitsdauer, UPDRS-3-Score oder dem RBD Screening Score innerhalb der Gruppe der IPS Patienten.

Tabelle 4 zeigt die mittleren Latenzen (1.) und AUC (2.) und dazugehörigen Standardabweichungen nach rechts- und linksseitiger Stimulation der einzelnen Blinkreflexe und vergleicht diese Werte zwischen Parkinsonpatienten und Kontrollen jeweils für die ipsi- wie auch die kontralaterale gemessene Reflexantwort.

Tabelle 5 zeigt die Korrelation zwischen elektrophysiologischen Messwerten der einzelnen Blinkreflexe NT-BR, NM-BR und des neuen RANV-BR und Alter, Krankheitsdauer, motorischen Funktionen (UPDRS Part III) sowie den Ergebnissen des rapid eye movement sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) nach multipler Regressionsanalyse. Da ipsi- und kontralaterale R2-Antworten (R2i und R2c) jeweils nicht signifikant unterschiedlich waren ($p > 0,05$, Mann-Whitney-U), wurden die Ergebnisse nach rechtsseitiger und linksseitiger Stimulation zusammengefasst. Dargestellt sind die Beta-Koeffizienten mit dazugehörigen p-Werten (in Klammern).

Abbildung 7 zeigt eine beispielhafte grafische Darstellung aller BR nach erfolgreichem Auslösen bei einem Probanden.

Tabelle 4: Elektrophysiologische Messwerte nach rechts- und linksseitiger Nervenstimulation im Vergleich zwischen Parkinsonpatienten und Kontrollen bei seitengetrennter Betrachtung der Reflexantworten

Blinkreflex	Seite	R2i [ms]			R2c [ms]		
		Parkinson	Kontrollen	P-Wert	Parkinson	Kontrollen	P-Wert
1. Latenzen							
RANV	Rechts	45,4 ± 6,8	45,4 ± 8,8	0,83	47,2 ± 7,3	46,0 ± 8,0	0,56
RANV	Links	44,7 ± 6,2	47,2 ± 7,3	0,72	47,3 ± 7,7	45,4 ± 6,8	0,13
NT	Rechts	37,8 ± 4,3	39,0 ± 5,0	0,59	37,6 ± 4,0	38,3 ± 5,6	0,43
NT	Links	37,3 ± 3,1	38,3 ± 5,6	0,60	38,6 ± 4,8	39,0 ± 5,0	0,81
NM	Rechts	60,1 ± 13,8	56,4 ± 7,0	0,51	61,9 ± 13,0	58,2 ± 7,7	0,40
NM	Links	58,6 ± 7,4	54,6 ± 4,3	0,08	60,5 ± 8,7	56,9 ± 5,2	0,10
2. Area Under Curve							
RANV	Rechts	1141 ± 993	1229 ± 1044	0,991	703 ± 451	1051 ± 1025	0,317
RANV	Links	1080 ± 716	1654 ± 2307	0,804	979 ± 1364	1328 ± 1577	0,349
NT	Rechts	2529 ± 2485	2267 ± 1516	0,994	2062 ± 2789	1644 ± 816	0,810
NT	Links	2049 ± 1214	2128 ± 1275	0,813	1800 ± 1455	1930 ± 1272	0,585
NM	Rechts	1054 ± 763	918 ± 485	0,818	848 ± 719	845 ± 605	0,778
NM	Links	1111 ± 1052	952 ± 607	0,866	907 ± 640	864 ± 483	0,918

4. Diskussion

4.1. Ramus auricularis nervi vagi-evozierter Blinkreflex: Ein neuer Blinkreflex

In der vorliegenden Studie stellen wir eine Methode vor, mit der ein Blinkreflex nach RANV-Stimulation hervorgerufen werden kann. Obwohl wir zusätzlich noch andere Methoden der Blinkreflex-Testung verwendeten, konnten wir keine abnormen Latenzen bzw. AUC in einer Population von moderat betroffenen IPS-Patienten finden. Darüber hinaus zeigten weder gesunde Kontrollprobanden noch Patienten mit oder ohne REM-Schlafverhaltensstörung signifikante Unterschiede bei den Parametern der einzelnen Blinkreflexarten. Auch fand sich kein Zusammenhang mit dem Alter, der Krankheitsdauer oder Schwere der motorischen Symptome.

Ein Grund für ein weniger erfolgreiches Auslösen des RANV-BR im Vergleich zum „klassischen“ NT-BR könnte in der komplizierteren Anbringung der Stimulationselektrode im äußeren Gehörgang liegen. Da hierfür auf sehr kleinem Raum bei der Anbringung von zwei Stimulatorendrähnen bzw. -polen agiert werden muss, differieren die Distanzen der Anode und Kathode mitunter um einige Millimeter, so dass eine schwankende Stromdichte denkbar ist. Dieses Problem besteht bei NT- und NM-Blinkreflexen nicht, da die verwendete, industriell gefertigte Stimulationselektrode fixe Distanzen zwischen Anode und Kathode gewährleistet. Daher wären industriell angefertigte Stimulatoren mit fixer Distanz zwischen beiden Polen oder intrakutane Nadelelektroden für zukünftige Studien des RANV-BR vorzuziehen. Als alleinige Ursache einer leicht unterlegenen Auslösbarkeit kommt diese Ursache aber nicht in Frage, da der NM-BR trotz dieser kommerziell hergestellten Stimulationselektrode unzuverlässiger auszulösen war als die beiden anderen Blinkreflexe.

Vielleicht sind anatomische Besonderheiten eine weitere Ursache: So sind die Übergänge der Innervation des Gehörganges zwischen Ramus auricularis nervi vagi, N. auriculotemporalis (einem Ast des N. trigeminus) sowie des N. facialis und Ästen des Plexus cervicalis nicht abschließend geklärt. Diese individuellen Unterschiede haben entwicklungsgeschichtliche Ursachen, da die sensible Versorgung der Ohrregion auf einer Grenze zwischen den Schlundbogensnerven 4 und 5 (den embryonalen Vorläufern der Hirnnerven) und Ästen der zervikalen Nerven liegt¹⁹. Dies legt die Vermutung nahe, dass größere interindividuelle Unterschiede der Innervation bestehen.

Der Blinkreflex nach Stimulation des NT hingegen und die betroffene afferenten und efferenten Verschaltungen sind gut erforscht⁴¹. Der Reflexbogen der R1 Komponente besteht aus afferenten mittelgradig myelinisierten (A- β) Fasern des N. supraorbitales und wird oligosynaptisch im Pons auf

die Motoneurone des N. facialis umgeschaltet^{57,58}. Die R2 Komponente des BR verfolgt eine komplexere Verschaltung. Die Afferenzen der R2 Komponente werden im Tractus spinalis der dorsolateralen Regionen von Pons und Medulla oblongata auf den kaudalen Anteil des Ncl. spinalis n. trigemini weitergeleitet⁵⁸⁻⁶⁰. Die Überleitung erfolgt dann ipsi- und kontralateral über eine polysynaptisch verschaltete Interneuronenkette im Bereich der bulbopontinen und pontomedullären FR, um daraufhin Synapsen mit den gleichen Motoneuronen des N. facialis zu bilden, wie das bei der R1 Komponente der Fall ist.

Über den Reflexbogen des NM-BR ist weniger bekannt^{61,62}. Dadurch, dass die Afferenzen im Gegensatz zum NT-BR anderen Pfaden folgen (Lemniscus medialis beim NT-BR und Tractus spinothalamicus bei NM-BR), wird davon ausgegangen, dass unterschiedliche Hirnstammpathologien auch unterschiedlich sensitiv durch NM-BR und NT-BR abgebildet werden^{31,40}. So zeichnen sich Pathologien des oberen Hirnstamms wie etwa bei Patienten mit PSP oder vaskuläre Läsionen durch ein Nichtvorhandensein des NM-BR aus, wohingegen der NT-BR weiter auslösbar bleibt^{31,36}. Pathologien des unteren Hirnstamms bieten dabei das genau umgekehrte Bild der Auslösbarkeit, d.h. der NM-BR war ausgefallen, während der NT-BR erhalten blieb^{31,58}.

In dieser Studie konnte man nachweisen, dass eine zuverlässige Evozierung von Blinkreflexen auch nach Stimulation von Hautnervenfasern des RANV möglich ist. Im Gegensatz zum NM-BR und NT-BR verlaufen die Afferenzen des RANV über das Ganglion jugularis superior in den Ncll. spinalis n. trigemini et solitarius der dorsomedialen Medulla⁶³. Die Signaltransmission erfolgt daraufhin vermutlich polysynaptisch, gemeinsam mit den trigeminalen Afferenzen des NT-BR zur pontomedullären FR. Darüber hinaus ziehen Projektionsfasern des Ncl. solitarius bekanntermaßen zum Ncl. ambiguus und Ncl. dorsalis n. vagi sowie zur lateralen FR⁶⁴. Ob sie tatsächlich Teil des Blinkreflexbogens sind, ist jedoch gegenwärtig nicht hinreichend bewiesen.

4.2. Führen Hirnstammpathologien zu pathologischen Blinkreflexen?

Die FR auf Höhe des Hirnstammes scheint als eine Art Schaltstelle zu dienen, wo Signale polysynaptisch auf Motoneurone verschalten werden⁴⁰. Es wird als hinreichend belegt angenommen, dass Strukturen des Hirnstammes, insbesondere die FR, bei der Pathologie des IPS eine Rolle spielen. Außerdem scheinen die Blinkreflexe von den Basalganglien kontrolliert zu werden, welche Verbindungen zu den Kerngebieten der FR besitzen⁶⁴. Daher könnte die eingeschränkte inhibitorische

Funktion der Basalganglien auf die Erregbarkeit des Hirnstammes bei Parkinsonpatienten zu pathologischen Hirnstammblinkreflexen führen⁶⁵.

Klinisch wird angenommen, dass der verstärkte Glabella-Klopf-Reflex vermutlich das klinische Korrelat zum NT-BR ist, sowie der verstärkte palmomentale Reflex eventuell das klinische Korrelat zum NM-BR^{66–68}. Es wird vermutet, dass diese durch eine verminderte absteigende Hemmung auf den Hirnstamm verursacht werden⁶⁹. Diese verminderte Hemmung wird einer Degeneration der inhibitorischen Projektionsfasern, wie sie beim IPS und auch anderen neurodegenerativen Erkrankungen vorgefunden wird, angelastet³⁹.

Die auditorische Schreck- oder „Startle“-Reaktion, ein weiterer Hirnstammreflex, dessen Verschaltungswege die FR involviert, wurde als verändert bei IPS-Patienten und Patienten mit PSP beschrieben. Diese Veränderungen bestanden bei der Auslösewahrscheinlichkeit, der Latenz oder der Amplitude der gemessenen Reaktion^{70,71}. Zusätzlich wird angenommen, dass die erhöhte Sturzinzidenz bei IPS in Zusammenhang mit einer eingeschränkten Habituation dieser Startle-Reaktion gebracht werden kann³⁷. Andererseits konnte eine weitere Studie diese Veränderungen des NM-BR nur bei Patienten mit PSP nachweisen, jedoch nicht bei IPS-Patienten³⁶. Dies stimmt mit den normalen NM-BR überein, welche in unserer Studie gefunden wurden. Verzögerte NT-BR konnten bei Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz gefunden werden, aber nicht bei Patienten mit IPS, unabhängig davon, ob eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung vorlag oder nicht⁴³. Eine weitere Studie konnte verzögerte Latenzen nur bei IPS-Patienten nachweisen, jedoch nicht bei Patienten mit atypischen Parkinsonsyndromen wie der Multisystematrophie oder der PSP. Die mittleren Latenzen entsprachen dabei aber der normalen zu erwartenden Streuung⁷².

Die hier durchgeführte Studie erweiterte die Untersuchung der afferenten Bahnen der BR nun um die Messung des RANV-BR, dessen sensorische Afferenzen entlang des Vagusnerven zur FR gelangen, wo sie dann polysynaptisch auf eine Kette von Interneuronen verschalten werden. Es gelang nicht, mit dem RANV-BR Pathologien der Hirnstammverschaltungen bei IPS aufzudecken. In einer vorangegangenen elektrophysiologischen Studie, bei der nach RANV-Stimulation somatosensorisch evozierte Potentiale und cutaneo-autonome Verschaltungen im Sinne einer veränderten Herzfrequenzvariabilität untersucht wurden, zeigten sich auch normale Werte für IPS-Patienten²⁰. Beide Studien gemeinsam betrachtet sprechen dafür, dass die (somato)sensorischen Teile des Vagus-Kernkomplexes und seine Verbindungen zu anderen Hirnstammkerngebieten, auch im Bereich der FR, beim IPS funktionell nicht betroffen sind. Histopathologische Studien stützen diese Erkenntnis, dass der efferente Ncl. ambiguus und die afferenten somatosensorischen Kerne bei IPS-Patienten nicht von der Neuronendegeneration betroffen sind⁷³. Dennoch kann die Möglichkeit nicht außer

Acht gelassen werden, dass die Methode des RANV-BR nicht sensitiv genug ist, um potentiell vorhandene Pathologien der somatosensorischen Fasern oder der FR aufzudecken, obwohl die Verbindungen zwischen den Vagus-Kernkomplexen und der FR als substantiell ausgeprägt betrachtet werden^{64,74}. Bis heute kann die Beteiligung des N. vagus nur indirekt durch eine veränderte Herzfrequenzvariabilität objektiviert werden, wobei die Veränderungen möglicherweise hauptsächlich durch eine Denervation sympathischer Fasern und weniger von parasympathischen Fasern des Herzens begründet liegt⁷⁵. Sonographische Studien zum N. vagus könnten dabei eine weitere Möglichkeit darstellen, pathologische Veränderungen des Nervens in vivo darzustellen⁷⁶.

Es kann diskutiert werden, ob die Ergebnisse dieser Studie dadurch beeinflusst wurden, dass sich alle Patienten im ON-Stadium ihrer Medikation befanden. Allerdings scheint Levodopa nur das spontane Blinzeln zu beeinflussen, kinetische Parameter von Blinkreflexen dabei aber nicht⁷⁷. Da nicht-motorische Symptome in unserer Studie nicht explizit untersucht wurden, kann man auch keine indirekten Schlüsse über den Grad der Hirnstamm- oder Vagusnervepathologie der untersuchten Population ziehen. Des Weiteren wurden weder die Habituation - durch ein Inter-Stimulus-Intervall nachweislich ausgeschlossen - noch die prä-Stimulus-Modalitäten eines BR-Schaltkreises gemessen, wodurch sich Schlussfolgerungen dahingehend verbieten. Allerdings war es Ziel dieser Studie, eventuelle Pathologien von N. vagus oder FR aufzudecken, und nicht die von inhibitorischen Projektionsfasern der Basalganglien, welche bekanntermaßen bei IPS beeinträchtigt sind.

Zusammengefasst haben wir eine neuartige Variante eines BR mittels RANV-Stimulation beschrieben. Obwohl anzunehmen ist, dass Hirnstammstrukturen wie die FR und die Kerne des N. vagus in den Verschaltungen der BR involviert sind und im Rahmen eines IPS verändert sein könnten, konnten wir diese Veränderungen bei IPS-Patienten weder bei NT-, noch bei NM- oder RANV-BR aufdecken. Damit scheint der RANV-BR keine geeignete Technik zu sein, um die funktionelle Integrität des Vagusnervens bei IPS darzustellen. Ob die Technik wiederum geeignet sein könnte, Differenzierungen zwischen dem idiopathischen und atypischen Parkinson-Syndromen vornehmen zu können, muss noch in weiterführenden Studien gezeigt werden. Die Ergebnisse dieser Studie stimmen mit Erkenntnissen überein, dass die Hirnstammpathologien einem hoch-spezifischen Muster beim IPS folgen und die BR Schaltkreise nicht involvieren, welche in unmittelbarer anatomischer Nähe zu bekannten Pathologien in dieser Region liegen. Die räumliche Nähe intakter Reflexbahnen zu nachgewiesenen Pathologien unterstützt indirekt die Hypothese, dass sich die Pathogenese des IPS entlang synaptischer Verbindungen ausbreiten könnte, dabei aber umgebende Strukturen ausspart⁷⁸.

4.3. Potenzieller Stellenwert der Hirnstammdiagnostik

Der Diagnostik von pathologischen Veränderungen des Hirnstammes kommt auch bei Parkinsonpatienten ein hoher Stellenwert zu. Häufig leiden Betroffene bereits vor der Parkinsondiagnose an vegetativen Symptomen. Einer Früherkennung der Ursache könnte daher den Leidensdruck frühzeitig reduzieren und die Patienten einer Behandlung zuführen. Neben den Auswirkungen einer Früherkennung für den einzelnen Patienten mit Beginn einer effizienten symptomatischen Therapie lassen sich durch diese auch die gesamtgesellschaftlichen Kosten senken.

In einer Studie aus dem Jahr 2005 wurde die Zahl der Parkinsonpatienten in Europa auf über eine Million Betroffene beziffert⁷⁹. Des Weiteren erwarten die Autoren bis 2030 eine Verdopplung dieser Zahl, hervorgerufen durch die prognostizierte Alterung der Gesellschaft Westeuropas. Damit liegt der Morbus Parkinson auf dem zweiten Platz der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen nach der Demenz vom Alzheimer Typ. Durch die lebenslang notwendige symptomatische Behandlung entstehen hohe Kosten für Gesellschaft und Betroffene gleichermaßen. Europaweit wurden diese Kosten im Jahr 2010 auf etwa 13,9 Milliarden Euro beziffert⁸⁰. Für diese Summe gilt zusätzlich, dass die Behandlungskosten mit dem Schweregrad der Erkrankung stark ansteigen. Einer Studie aus dem Jahr 2010 nach sind die Kosten bei leichteren Schweregraden (entspricht in etwa Hoehn & Yahr 1-2) mit durchschnittlich 18.660€ pro Jahr wesentlich geringer als bei Patienten, die höhere Schweregrade (Hoehn & Yahr 3-5) erreicht haben. Neben der stärker eingeschränkter Lebensqualität beliefen sich die jährlichen Kosten 2010 laut dieser Studie auf 31660€^{46,81,82}. Obwohl die Krankheit bislang nicht heilbar ist, ist es möglich, mittels einer individuell angepassten (pharmakologischen) Therapie in frühen Krankheitsstadien den Leidensdruck der Betroffenen zu senken und potentielle Komplikationen (wie z.B. Stürze) zu vermeiden.

4.4. Ausblick: Implikationen für geeignetere Nervus vagus Stimulationsorte und weiterführende Studien

Weitere Studien mittels nicht-invasiver RANV-Stimulation sind nötig, um eine abschließende Aussage über Effektivität einer Hirnstammuntersuchung mit dieser Methode treffen zu können. Es können damit weitere Kenntnisse darüber wie sich die Hirnhemisphären unterschiedlich auf Nervenstimulation verhalten gewonnen werden. In Tierversuchen an Ratten konnte bereits gezeigt werden, dass es hemisphärielle Unterschiede in der Anreicherung von radiomarkierten Molekülen nach Vagusnervstimulation gibt: Linkshemisphäriell zeigten sich im Corpus striatum und rechtshemisphäriell in der Substantia nigra Aktivitätsunterschiede in der gemessenen Strahlung

zwischen Ratten, die mittels stimuliert wurden und solchen ohne Stimulation⁸³. Dies spricht dafür, dass dem rechten und linken Vagusnerven unterschiedliche Funktionen zugesprochen werden könnten und dementsprechend auch unterschiedliche Verschaltungen möglich wären. Damit wäre auch ein Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen unterschiedlicher Volumina bei der sonographischen Ausmessung und Funktionalität des rechten und linken Vagusnerven gegeben⁸⁴.

5. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med. an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Titel: Etablierung einer neuen Blinkreflexvariante durch Stimulation des Ramus auricularis nervi vagi und Blinkreflex-Untersuchungen bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom

eingereicht von Friedrich Clemens Busch geb. Pargáč

angefertigt in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Leipzig, AÖR

betreut von Prof. Dr. med. Joseph Claßen

Monat und Jahr (der Einreichung): Dezember 2020

Zusammenfassung:

Die vorliegende Studie beschreibt eine neuartige Methode der Auslösung eines Blinkreflexes (BR), welcher ein unwillkürliches Zusammenkneifen der Augenringmuskulatur darstellt, wie sie nach elektrophysiologischer Reizung des somatosensiblen Anteils des Vagus Kernkomplexes am äußeren Gehörgang am Ramus auricularis nervi vagi (RANV) und anderen Stimulationsorten auftritt. Durch den Vergleich dieser neuen Methode mit ähnlichen, bereits etablierten Methoden wurde diese validiert. Etablierte Methoden sind dabei die Stimulation des Nervus (N.) trigeminus (NT) über dem Auge oder des N. medianus (NM) am Handgelenk. Darüber hinaus wurde geklärt, ob diese Methode geeignet ist, bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) Veränderungen im Bereich des Hirnstammes abzubilden, wie sie bereits durch histopathologische Untersuchungen gezeigt werden konnten und diskutiert, in wie weit ausbleibende Veränderungen Rückschlüsse auf anatomische Besonderheiten in den Reflexbahnen der einzelnen Blinkreflexe zulassen und ob derartige Blinkreflexuntersuchungen in Zukunft einen Stellenwert in der Diagnostik von Hirnstammläsionen haben könnten.

Das Studienprotokoll inklusive geeigneter Testparameter wurden für den neuen Blinkreflex an einem Kollektiv aus 9 Studenten erprobt, der gesamte Studienablauf unter Hinzunahme der etablierten

Blinkreflexe an weiteren 11 Studenten erneut getestet. Nach Abschluss dessen wurden für die Hauptversuchsreihe über die Klinik und Poliklinik für Neurologie 30 Patienten mit IPS rekrutiert, der Schweregrad der motorischen Symptome wurde dabei erhoben (Unified Parkinsons Disease Rating Scale Part III, UPDRS-3). Als Vergleichsgruppe wurden 30 altersentsprechende Kontrollprobanden angeworben, welche nicht an IPS erkrankt waren. Allen Teilnehmern wurde zudem ein Fragebogen bezüglich der subjektiven Schlafqualität (REM-Schlafverhaltens-Fragebogen, RSBQ) ausgehändigt und ein Demenzscreening wurde durchgeführt (Montreal Cognitive Assessment, MoCA). Neben Area-Under-Curve (AUC) und Latenzwerten nach Stimulation wurde zudem erfasst, wie oft ein Blinkreflex auslösbar war. Stimuliert wurde pro Nerv jeweils fünfmal mit einem zufälligem Inter-Stimulus-Intervall von mindestens 20 Sekunden, nachdem für jede Stimulationsart und -seite eine sensible Reizschwelle manuell bestimmt wurde.

Der neuartige RANV-BR konnte in dieser Studie in beiden Vergleichsgruppen wesentlich zuverlässiger als der NM-, aber etwas weniger zuverlässig als der NT-BR ausgelöst werden. Nach statistischen Vergleichen konnte in den Latenz- und AUC-Werten zwischen den IPS Patienten und Kontrollprobanden in keinem der BR-Varianten ein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Dies galt auch, durch multiple Regressionsanalyse bestätigt, nach Anpassung an die Ergebnisse des RBDSQ Fragebogens und des MoCA. Darüber hinaus fand sich auch keinen Zusammenhang zwischen Latenzen bzw. AUC und dem Alter, der Krankheitsdauer, UPDRS-3-Score oder dem RBDSQ Ergebnis innerhalb der Gruppe der IPS Patienten.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der RANV-BR eine zuverlässige Methode zum Auslösen eines BR ist. Er ist nicht geeignet, um Pathologien entsprechend der anatomisch angenommenen Läsionsorte im Hirnstammbereich bei motorisch mäßig schwer betroffenen IPS Patienten nachzuweisen. Auch die etablierten BR-Varianten des NT und NM konnten keine Unterschiede aufdecken. Dies könnte beim RANV-BR an der unterschiedlichen sensiblen Versorgung des äußeren Gehörgangs liegen, welche aufgrund der embryonalen Entwicklung verschiedene Hirnnerven involviert. Eine weitere Begründung liegt daran, dass die Läsionsorte zwar in anatomischer Nähe zu bekannten Reflexbahnen liegen, aber diese nicht involvieren, da von einer Entwicklung des IPS entlang synaptischer Bahnen ausgegangen wird. Somit wären die Blinkreflexbahnen nicht unmittelbar betroffen. In weiterführenden Studien muss geklärt werden, ob schwerer betroffenen Patienten in Phasen ohne Medikation (sog. OFF-Phase) Anomalien der BR zeigen. Ein nicht untersuchter Aspekt stellte die Habituation an wiederkehrende BR dar, welche bei IPS verändert sein könnte. Hinweise auf eine gewisse Lateralität des N. vagus geben Studien, welche unterschiedliche Volumina des sonographisch dargestellten Nervens zeigten, zudem ein reduziertes Volumen bei Patienten mit IPS. Dieser Aspekt

könnte in weiterführenden Studien ebenfalls in Zusammenhang mit BR evaluiert werden. Zudem muss erforscht werden, ob BR-Untersuchungen geeignete Tools darstellen, um zwischen IPS und atypischen Parkinsonsyndromen zu unterscheiden.

6. Quellenverzeichnis

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2):223-236; discussion 222. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11983801>. Accessed January 7, 2015.
2. Goetz CG. Charcot on Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1986;1(1):27-32. doi:10.1002/mds.870010104
3. Postuma RB, Berg D, Adler CH, et al. The new definition and diagnostic criteria of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2016;15(6):546-548. doi:10.1016/S1474-4422(16)00116-2
4. Neurologie DG für. S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson Syndrom. 2016. https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2016/PDFs_Download/030010_LL_kurzfassung_g_ips_2016.pdf.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizin. S3-Leitlinie: Parkinson-Syndrome, Diagnostik und Therapie. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010l_S2k_Parkinson-Syndrome_Diagnostik_und_Therapie_2012_verl%C3%A4ngert.pdf. Published 2012. Accessed April 14, 2015.
6. Holdorff B. Friedrich Heinrich Lewy (1885-1950) and his work. *J Hist Neurosci*. 2002;11(1):19-28. doi:10.1076/jhin.11.1.19.9106
7. Lees AJ, Selikhova M, Andrade LA, Duyckaerts C. The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. *Mov Disord*. 2008;23(6):777-783. doi:10.1002/mds.21855
8. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(1):13-24. doi:10.1038/nrneurol.2012.242
9. Baba M, Nakajo S, Tu PH, et al. Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol*. 1998;152(4):879-884. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1858234&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed February 16, 2015.
10. Yasuda T, Mochizuki H. The regulatory role of α -synuclein and parkin in neuronal cell apoptosis; possible implications for the pathogenesis of Parkinson's disease. *Apoptosis*. 2010;15(11):1312-1321. doi:10.1007/s10495-010-0486-8
11. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm Suppl*. 2006;(70):9-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17017502>. Accessed April 16, 2015.
12. Sulzer D, Surmeier DJ. Neuronal vulnerability, pathogenesis, and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(6):715-724. doi:10.1002/mds.25187
13. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos R a I, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24:197-211. doi:10.1016/S0197-4580(02)00065-9
14. Braak H, De Vos R a I, Bohl J, Del Tredici K. Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain

- pathology. *Neurosci Lett*. 2006;396:67-72. doi:10.1016/j.neulet.2005.11.012
15. Visanji NP, Brooks PL, Hazrati L-N, Lang AE. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta Neuropathol Commun*. 2013;1(1):2. doi:10.1186/2051-5960-1-2
 16. Pan-Montojo F, Schwarz M, Winkler C, et al. Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. *Sci Rep*. 2012;2:898. doi:10.1038/srep00898
 17. Kamel F. Epidemiology. Paths from pesticides to Parkinson's. *Science*. 2013;341(6147):722-723. doi:10.1126/science.1243619
 18. Liu B, Fang F, Pedersen NL, et al. Vagotomy and Parkinson disease. *Neurology*. 2017;88(21):1996-2002. doi:10.1212/WNL.0000000000003961
 19. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. *Prometheus - Lernatlas Der Anatomie, Kopf Und Neuroanatomie*. 1st ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006.
 20. Weise D, Adamidis M, Pizzolato F, Rumpf J-J, Fricke C, Classen J. Assessment of brainstem function with auricular branch of vagus nerve stimulation in Parkinson's disease. Chen R, ed. *PLoS One*. 2015;10(4):e0120786. doi:10.1371/journal.pone.0120786
 21. Nosaka S, Yamamoto T, Yasunaga K. Localization of vagal cardioinhibitory preganglionic neurons within rat brain stem. *J Comp Neurol*. 1979;186(1):79-92. doi:10.1002/cne.901860106
 22. Heimer L. *The Human Brain and Spinal Cord - Functional Neuroanatomy and Dissection Guide*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag New York; 1995.
 23. Smit AE, Buisseret P, Buisseret-Delmas C, De Zeeuw CI, VanderWerf F, Zerari-Mailly F. Reticulo-collicular and spino-collicular projections involved in eye and eyelid movements during the blink reflex. *Neurosci Res*. 2006;56(4):363-371. doi:10.1016/j.neures.2006.08.005
 24. Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur Und Funktion*. 5th ed. München: Elsevier Urban&Fischer; 2011.
 25. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006;5(7). doi:10.1016/S1474-4422(06)70476-8
 26. Luppi P-H, Clément O, Sapin E, et al. The neuronal network responsible for paradoxical sleep and its dysfunctions causing narcolepsy and rapid eye movement (REM) behavior disorder. *Sleep Med Rev*. 2011;15(3):153-163. doi:10.1016/j.smrv.2010.08.002
 27. Scherfler C, Frauscher B, Schocke M, et al. White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: A diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Ann Neurol*. 2011;69(2):400-407. doi:10.1002/ana.22245
 28. Postuma RB, Gagnon J-F, Montplaisir JY. REM sleep behavior disorder: from dreams to neurodegeneration. *Neurobiol Dis*. 2012;46(3):553-558. doi:10.1016/j.nbd.2011.10.003
 29. Boucetta S, Salimi A, Dadar M, Jones BE, Collins DL, Dang-Vu TT. Structural Brain Alterations Associated with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease. *Sci Rep*. 2016;6(1):26782. doi:10.1038/srep26782

30. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord*. 2001;16(4):622-630. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11481685>. Accessed February 15, 2016.
31. Leó N L, Casanova-Molla J, Lauria G, Valls-Solé J. The somatosensory blink reflex in upper and lower brainstem lesions. *Muscle and Nerve*. 2011;43(January):196-202. doi:10.1002/mus.21810
32. Valls-Solé J. Assessment of excitability in brainstem circuits mediating the blink reflex and the startle reaction. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(1):13-20. doi:10.1016/j.clinph.2011.04.029
33. Raimund Firsching, Dieter Woischneck, Michael Diedrich, et al. Early magnetic resonance imaging of brainstem lesions after severe head injury. June 2009. <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/jns.1998.89.5.0707>. Accessed June 10, 2015.
34. Walter U, Skoloudík D, Berg D. Transcranial sonography findings related to non-motor features of Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2010;289(1-2):123-127. doi:10.1016/j.jns.2009.08.027
35. Berardelli A, Cruccu G, Kimura J, Ongerboer de Visser BW, Valls-Solé J. The orbicularis oculi reflexes. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;52:249-253. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10590992>. Accessed January 22, 2015.
36. Valls-Solé J, Valdeoriola F, Tolosa E, Martí MJ. Distinctive abnormalities of facial reflexes in patients with progressive supranuclear palsy. *Brain*. 1997;120:1877-1883. doi:10.1093/brain/120.10.1877
37. Nieuwenhuijzen PHJA, Horstink MW, Bloem BR, Duysens J. Startle responses in Parkinson patients during human gait. *Exp Brain Res*. 2006;171(2):215-224. doi:10.1007/s00221-005-0270-0
38. Agostino R, Bologna M, Dinapoli L, et al. Voluntary, spontaneous, and reflex blinking in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(5):669-675. doi:10.1002/mds.21887
39. Brodsky H, Vuong KD, Thomas M, Jankovic J. Glabellar and palmomental reflexes in parkinsonian disorders. *Neurology*. 2004;63(6):1096-1098. doi:10.1212/01.WNL.0000140249.97312.76
40. Miwa H, Nohara C, Hotta M, Shimo Y, Amemiya K. Somatosensory-evoked blink response: investigation of the physiological mechanisms. *Brain*. 1998;121 (Pt 2):281-291. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9549506>. Accessed March 2, 2015.
41. Cruccu G, Deuschl G. The clinical use of brainstem reflexes and hand-muscle reflexes. *Clin Neurophysiol*. 2000;111(3):371-387. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699396>. Accessed April 4, 2019.
42. Peshori KR, Schicatano EJ, Gopalaswamy R, Sahay E, Evinger C. Aging of the trigeminal blink system. *Exp Brain Res*. 2001;136(3):351-363. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11243477>. Accessed April 4, 2019.
43. Bonanni L, Anzellotti F, Varanese S, Thomas A, Manzoli L, Onofri M. Delayed blink reflex in dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(September):1137-1139. doi:10.1136/jnnp.2006.113746

44. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-184. doi:10.1136/jnnp.55.3.181
45. National Collaborating Centre for Chronic Conditions U. *Diagnosing Parkinson's Disease*. Royal College of Physicians (UK); 2006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48502/>. Accessed February 15, 2016.
46. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology*. 1998;50:318 and 16 pages following. doi:10.1212/WNL.50.2.318
47. Goetz CG, Poewe W, Stern MB, Fahn S, Martinez-Martin P. MDS-UPDRS. 2008:41. http://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/MDS-UPDRS_German_Official_Translation_FINAL.pdf. Accessed February 15, 2016.
48. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:2649-2653. doi:10.1002/mds.23429
49. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
50. Chou KL, Lenhart A, Koeppe RA, Bohnen NI. Abnormal MoCA and normal range MMSE scores in Parkinson disease without dementia: cognitive and neurochemical correlates. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(10):1076-1080. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.07.008
51. Liew TM, Feng L, Gao Q, Ng TP, Yap P. Diagnostic utility of montreal cognitive assessment in the fifth edition of diagnostic and statistical manual of mental disorders: major and mild neurocognitive disorders. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(2):144-148. doi:10.1016/j.jamda.2014.07.021
52. Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, et al. Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(2):304-308. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.02096.x
53. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 2009;73(21):1738-1745. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c34b47
54. Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Uemura Y, Nakashima K. Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) in Parkinson's disease patients. *Sleep Med*. 2011;12(7):711-713. doi:10.1016/j.sleep.2011.01.015
55. Stiasny-Kolster K, Sixel-Döring F, Trenkwalder C, et al. Diagnostic value of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire in Parkinson's disease. *Sleep Med*. 2015;16(1):186-189. doi:10.1016/j.sleep.2014.08.014
56. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzl-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Mov Disord*. 2007;22(16):2386-2393. doi:10.1002/mds.21740
57. Kimura J, Daube J, Burke D, et al. Human reflexes and late responses. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;90(6):393-403.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7515783>. Accessed June 27, 2019.
58. Cruccu G, Iannetti GD, Marx JJ, et al. Brainstem reflex circuits revisited. *Brain*. 2005;128(2):386-394. doi:10.1093/brain/awh366
 59. Kimura J, Lyon LW. Orbicularis oculi reflex in the Wallenberg syndrome: alteration of the late reflex by lesions of the spinal tract and nucleus of the trigeminal nerve. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1972;35(2):228-233. doi:10.1136/jnnp.35.2.228
 60. Ongerboer de Visser BW, Kuypers HGJM. LATE BLINK REFLEX CHANGES IN LATERAL MEDULLARY LESIONS. *Brain*. 1978;101(2):285-294. doi:10.1093/brain/101.2.285
 61. Valls-Solé J, Cammarota A, Alvarez R, Hallett M. Orbicularis oculi responses to stimulation of nerve afferents from upper and lower limbs in normal humans. *Brain Res*. 1994;650(2):313-316. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7953697>. Accessed February 16, 2015.
 62. Alvarez-Blanco S, Leon L, Valls-Solé J. The startle reaction to somatosensory inputs: different response pattern to stimuli of upper and lower limbs. *Exp Brain Res*. 2009;195(2):285-292. doi:10.1007/s00221-009-1784-7
 63. Nomura S, Mizuno N. Central distribution of primary afferent fibers in the Arnold's nerve (the auricular branch of the vagus nerve): a transganglionic HRP study in the cat. *Brain Res*. 1984;292(2):199-205. doi:10.1016/0006-8993(84)90756-x
 64. Aminoff MJ (Michael J). *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. Elsevier Churchill-Livingstone; 2005.
 65. Basso MA, Powers AS, Evinger C. An explanation for reflex blink hyperexcitability in Parkinson's disease. I. Superior colliculus. *J Neurosci*. 1996;16(22):7308-7317. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8929437>. Accessed June 30, 2019.
 66. Kugelberg E. Facial Reflexes. *Brain*. 1952;75(3):385-396. doi:10.1093/brain/75.3.385
 67. Dehen H, Bathien N, Cambier J. The Palmo-Mental Reflex. *Eur Neurol*. 1975;13(5):395-404. doi:10.1159/000114695
 68. Gündüz A, Uyanık Ö, Ertürk Ö, Sohtaoglu M, Kızıltan ME. Mentalis muscle related reflexes. *Neurol Sci*. 2016;37(5):789-792. doi:10.1007/s10072-015-2455-z
 69. Pearce J, Aziz H, Gallagher JC. Primitive reflex activity in primary and symptomatic Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1968;31(5):501-508. doi:10.1136/jnnp.31.5.501
 70. Vidailhet M, Rothwell JC, Thompson PD, Lees AJ, Marsden CD. The auditory startle response in Steele-Richardson-Olszewski-Syndrome and Parkinson's Disease. *Brain*. 1992;115(4):1181-1192. doi:10.1093/brain/115.4.1181
 71. Kofler M, Müller J, Wenning GK, et al. The auditory startle reaction in parkinsonian disorders. *Mov Disord*. 2001;16(1):62-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11215594>. Accessed June 30, 2019.
 72. Szmidsztal E, Gawel M, Jamrozik Z, Salkowska-Wanat J, Gawel D, Kaminska A. Diagnostic value of blink reflex in multisystem atrophy, progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *Neurol Neurochir Pol*. 2016;50(5):336-341. doi:10.1016/j.pjnns.2016.06.001

73. Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Bohl JRE, Braak H. Where does parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002;61(5):413-426. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12030260>. Accessed January 24, 2016.
74. Ulusoy A, Rusconi R, Pérez-Revuelta BI, et al. Caudo-rostral brain spreading of α -synuclein through vagal connections. *EMBO Mol Med*. 2013;5(7):1119-1127. doi:10.1002/emmm.201302475
75. Shibata M, Morita Y, Shimizu T, Takahashi K, Suzuki N. Cardiac parasympathetic dysfunction concurrent with cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2009;276(1-2):79-83. doi:10.1016/j.jns.2008.09.005
76. Pelz JO, Belau E, Fricke C, Classen J, Weise D. Axonal degeneration of the vagus nerve in Parkinson's disease-a high-resolution ultrasound study. *Front Neurol*. 2018;9(NOV). doi:10.3389/fneur.2018.00951
77. Bologna M, Fabbrini G, Marsili L, Defazio G, Thompson PD, Berardelli A. Facial bradykinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(6):681-685. doi:10.1136/jnnp-2012-303993
78. Klingelhoefer L, Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease--the gut-brain axis and environmental factors. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(11):625-636. doi:10.1038/nrneurol.2015.197
79. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007;68(5):384-386. doi:10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03
80. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(10):718-779. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.08.008
81. Winter Y, Balzer-Geldsetzer M, Spottke A, et al. Longitudinal study of the socioeconomic burden of Parkinson's disease in Germany. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1156-1163. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.02984.x
82. European Parkinson's Disease Association. European Parkinson's Disease Standard of Care Consensus Statement, Vol.II. <http://www.epda.eu.com/en/resources/european-parkinsons-disease-standard-of-care-consensus-statement/>. Published 2012. Accessed April 16, 2015.
83. Szczerbowska-Boruchowska M, Krygowska-Wajs A, Ziomber A, et al. The influence of electrical stimulation of vagus nerve on elemental composition of dopamine related brain structures in rats. *Neurochem Int*. 2012;61(2):156-165. doi:10.1016/j.neuint.2012.04.018
84. Pelz JO, Belau E, Henn P, Hammer N, Classen J, Weise D. Sonographic evaluation of the vagus nerves: Protocol, reference values, and side-to-side differences. *Muscle Nerve*. 2018;57(5):766-771. doi:10.1002/mus.25993

7. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

Datum

Unterschrift

8. Publikation

Weise, D., Pargac, C., Pelz, J. O., Rumpf, J.-J., Fricke, C., & Classen, J. (2019):

Assessing blink reflex circuits by three different afferent routes in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 130(4), 582–587. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.12.009>