

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin



**Untersuchung somatosensorischer
Repräsentationen bei Schreibkrampfpatienten
während taktiler Stimulation mittels fMRT**

Verena Charlotte Wilzeck



Neurologische Klinik
des Klinikums rechts der Isar

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Neurologische Klinik des Klinikums rechts der Isar

**Untersuchung somatosensorischer
Repräsentationen bei Schreibkrampfpatienten
während taktiler Stimulation mittels fMRT**

Verena Charlotte Wilzeck

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. B. Haslinger
2. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer

Die Dissertation wurde am 11.05.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.06.2016 angenommen.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Dystonie	1
1.2	Schreibkrampf	1
1.3	Bisherige pathophysiologische Erkenntnisse	3
1.3.1	„Loss of inhibition“	4
1.3.2	Veränderte kortikale Plastizität	5
1.3.3	Anomalien des sensorischen Systems	6
1.4	Bisherige Ergebnisse bildgebender Studien.....	8
1.5	Zentrale somatosensorische Reizverarbeitung	9
1.6	Funktionelle Magnetresonanztomographie	11
1.6.1	BOLD-Effekt	11
1.6.2	EPI- und 3D-Sequenzen.....	12
1.7	fMRT-Experimentdesigns.....	13
1.8	Stimulationsanlagen für fMRT-Experimente.....	14
1.9	Ziele der Studie	14
2	Material und Methoden	16
2.1	Patienten und Probanden.....	16
2.1.1	Klinische Beurteilungsskalen	16
2.2	Design und Ablauf des Experiments	17
2.2.1	Berührungs- und Schmerzschwellen	18
2.2.2	Stimulationseinheit	19
2.2.3	MRT-Messungen.....	20
2.2.4	Verhaltensdaten	22
2.3	Datenauswertung	22
2.3.1	Vorverarbeitung („Preprocessing“) der fMRT-Daten.....	22
2.3.2	Statistische Analyse auf der ersten Ebene	23

2.3.3	Statistische Analyse auf der zweiten Ebene.....	26
2.3.4	Korrelationsanalysen.....	27
3	Ergebnisse	28
3.1	Verhaltensdaten	28
3.2	Klinische Beurteilungsskalen.....	30
3.3	Gruppenvergleiche der funktionellen Daten	31
3.3.1	Effekte innerhalb der Gruppen	31
3.3.2	Vergleich der Gruppen	35
3.3.3	Korrelationsanalysen.....	41
4	Diskussion	42
4.1	Somatosensorische kortikale Repräsentationen	42
4.2	Überaktivität im primär somatosensorischen Handareal	43
4.2.1	Mögliche Ursachen der Überaktivität in S1.....	45
4.3	Überaktivität im sekundär somatosensorischen Rindenareal.....	49
4.3.1	Mögliche Ursachen der Überaktivität in S2.....	51
4.4	Korrelation der Aktivierungen mit Erkrankungsschwere und -dauer.....	52
4.5	Endophenotypisches Merkmal oder Folge der Dystonie?	53
4.6	Fazit	54
4.7	Limitationen der Methode.....	55
5	Zusammenfassung	58
6	Abbildungsverzeichnis	59
7	Tabellenverzeichnis	61
8	Anhang	62
9	Literaturverzeichnis	64
	Danksagung	72

Abkürzungsverzeichnis

ADDS	-	Arm Dystonia Disability Scale
ant.	-	anterior
BA	-	Brodmann Areal
BOLD	-	blood oxygen level dependency
(r)CBF	-	(regionaler) zerebraler Blutfluss
CONTR	-	Kontrollen
CRBO ₂	-	zerebrale metabolische Rate des Sauerstoffs
CT	-	Computertomographie
Dig	-	Finger/Digitus
EPI	-	echo-planar imaging
Ext.	-	Extension
FHD	-	fokale Handdystonie
Flex.	-	Flexion
FWE	-	family-wise-error-rate
GLM	-	General Linear Model
Ha	-	Stimulationsbedingung Hand
HRF	-	hemodynamic response function
IFC	-	inferiorer frontaler Kortex
IHI	-	interhemispherische Hemmung
IPC	-	inferiorer parietaler Kortex
L	-	Stimulationsseite links
LAI	-	long afferent inhibition
lat.	-	lateral
LICI	-	long-interval intracortical inhibition
LTP	-	Langzeitpotenzierung (long term potentiation)
M1	-	primär motorischer Kortex
MEG	-	Magnetenzephalographie
MEP	-	motorisch evoziertes Potential
MFC	-	mittlerer frontaler Kortex
MP-RAGE	-	magnetization prepared rapid gradient echo
MR	-	Magnetresonanz
(f)MRT	-	(funktionelle) Magnetresonanztomographie
MTC	-	mittlerer temporaler Kortex
MW	-	Mittelwert
PAS	-	paired-associative stimulation

PAT	-	Patienten
PET	-	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	-	präfrontaler Kortex
PMC	-	prämotorischer Kortex
post.	-	posterior
PPC	-	posterior parietale Rindenfelder
R	-	Stimulationsseite rechts
Rad.-Abd.	-	Radialabduktion
ROI	-	region of interest
S1	-	primär somatosensorischer Kortex
S2	-	sekundär somatosensorischer Kortex
SAI	-	short afferent inhibition
SD	-	Standardabweichung (standard deviation)
SEP	-	sensorisch evoziertes Potential
SICI	-	short-interval intracortical inhibition
SK	-	Schreibkrampf
SP	-	silent period
(r)TMS	-	(repetitive) transkranielle Magnetstimulation
Uln.-Abd.	-	Ulnarabduktion
V1	-	Stimulationsbedingung Stirn
V2	-	Stimulationsbedingung oberhalb der Oberlippe
WCRS	-	Writer's Cramp Rating Scale

1 Einleitung

Schreibkrampf (Graphorospasmus) ist eine fokale, Aufgaben-spezifische Dystonie der Hand, die zu unwillkürlichen Muskelkontraktionen beim Schreiben führt.

1.1 Dystonie

Der Begriff „Dystonie“ geht auf Hermann Oppenheim zurück, der 1911 die Dystonia musculorum deformans als „eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters“ (Oppenheim, 1911) beschrieb. Heut meint man damit eine Erkrankung, bei der es zur gleichzeitigen, unwillkürlichen Kontraktion agonistischer und antagonistischer Muskelgruppen, Drehbewegungen und ungewöhnliche Körperhaltungen kommt, die von Tremor begleitet sein können (Masuhr et al., 2007). Klassifizieren kann man die Dystonie nach der Ätiologie, dem Verteilungsmuster und dem Alter des erstmaligen Auftretens (Berlit, 2007). Je nach betroffener Körperregion kann eine generalisierte (ganzer Körper betroffen), multifokale (mehrere nicht benachbarte Körperregionen betroffen), segmentale (zwei benachbarte Muskelgruppen betroffen) und fokale (eine Körperregion betroffen) Form klassifiziert werden. Fokale Dystonien können durch bestimmte Tätigkeiten („Tasks“) hervorgerufen werden, Schreibkrampf und laryngeale Dystonie sind die häufigsten dieser sogenannten „Task-spezifischen“ Formen (Cho et al., 2009).

1.2 Schreibkrampf

Von Schreibkrampf (SK) betroffene Patienten leiden unter Krämpfen und unwillkürlichen Bewegungen beim Schreiben, die während des Schreibens oder auch schon beim Greifen des Stiftes einsetzen und schmerzhaft sein können. Es kommt zu Kokontraktionen agonistischer und antagonistischer Muskulatur, die zu einer anormalen Haltung der Finger, der Hand und/oder des Handgelenks führen (Sheehy et al., 1982). **Abbildung 1.1** zeigt dystone Schreibhaltungen einer Schreibkrampf-Patientin.



Abbildung 1.1 Dystone Handhaltungen bei einer Patientin mit Schreibkrampf. Gut sichtbar ist die verstärkte Flexion im Handgelenk, sowie der erhöhte Anpressdruck auf den Stift.

Der Schreibkrampf beeinträchtigt den Schreibfluss der Patienten, führt zu Unterbrechungen und zur Verlangsamung des Schreibens und kann mit einem Tremor vergesellschaftet sein.

Meist tritt der Schreibkrampf zuerst an der dominanten Hand auf und kann sich im Verlauf auf die andere Hand ausweiten. Dies geschieht häufig wenn Patienten das Schreiben auf die untergeordnete Hand umlernen. Bei Schreibkrampfpatienten können nach einiger Zeit auch bei anderen feinmotorischen Tätigkeiten Probleme auftreten, wie zum Beispiel beim Tippen auf einer Tastatur oder Haushaltstätigkeiten. Je nachdem, ob die Symptome auf das Schreiben beschränkt sind, unterscheidet man zwischen der einfachen (ausschließlich Schreiben betroffen) und dystonen (auch andere Tätigkeiten betroffen) Form des Schreibkrampfs (Sheehy et al., 1982).

Insgesamt ist der Schreibkrampf eine relativ seltene Erkrankung und macht nur 2,2% der fokalen Dystonien aus (Castelon Konkiewitz et al., 2002). Frauen und Männer erkranken gleichermaßen, am häufigsten zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr (Sheehy et al., 1982; Sheehy et al., 1988). Im Vergleich zu anderen fokalen Dystonien liegt das Erkrankungsalter damit relativ niedrig.

1.3 Bisherige pathophysiologische Erkenntnisse

Die Ätiologie und Pathophysiologie Task-spezifischer Dystonien sind bisher nicht eindeutig geklärt. Aktuell geht man von einem Zusammenspiel bestimmter vorbestehender, prädisponierender Faktoren des Patienten und Umweltfaktoren aus (Lin et al., 2009). Genetische Veränderungen wurden vor allem für generalisierte Dystonien nachgewiesen (Ozelius et al., 1997; Risch et al., 1995), doch auch für fokale Dystonien gibt es Hinweise auf eine genetische Komponente, die Defazio et al. bei Patienten mit zervikaler Dystonie und Blepharospasmus fanden (Brancati et al., 2003; Defazio et al., 2003).

Die Ergebnisse bisheriger Studien legen nahe, dass es sich bei primärer Dystonie um eine Basalganglienerkrankung handelt (Berardelli et al., 1998). Diese spielen in bisherigen pathophysiologischen Konzepten eine zentrale Rolle. Es wird vermutet, dass primäre Funktionsstörungen der Basalganglien zu weiteren sekundären Veränderungen auf kortikaler und subkortikaler Ebene führen können (Berardelli et

al., 1998; Peller et al., 2006), wie beispielsweise zu einer eingeschränkten Funktion inhibierender kortikaler Netzwerke (Hallett, 2011).

Neben einem Verlust neuronaler Inhibierung („Loss of inhibition“), lassen sich maladaptive Plastizität, sowie Anomalien des sensorischen Systems als die wichtigsten pathophysiologischen Erkenntnisse bisheriger Studien zusammenfassen (Hallett, 2006). Die Gewichtung dieser und ob es einen kausalen Zusammenhang zwischen den einzelnen Beobachtungen gibt, ist bisher nicht eindeutig geklärt.

1.3.1 „Loss of inhibition“

Ein „Loss of inhibition“ ist für verschiedene Ebenen des zentralnervösen Systems beschrieben und fasst die Unterfunktion verschiedener hemmender Prozesse zusammen, die unterschiedliche Arten von Interneuronen umfassen. Diese Prozesse sind wichtig um andere aktuell nicht benötigte Neurone „ruhigzustellen“, also für eine Fokussierung auf bestimmte Reize oder Funktionen.

Bei Dystoniepatienten scheint ein „Loss of inhibition“ unter anderem in den Basalganglien vorzuliegen. Neurophysiologisch sind die Basalganglien in einen komplexen Regelkreislauf eingebunden, der vom Kortex zu den Basalganglien und über den Thalamus zurück zum (frontalen) Kortex zieht. Sie spielen in der Prozessierung motorischer Handlungsmuster eine wesentliche Rolle und haben darüber hinaus eine wichtige Filterfunktion für höhere integrative Handlungsmuster (Alexander et al., 1990). Innerhalb der Basalganglien geht man von zwei parallel verschalteten synaptischen Pfaden aus, die auf den nachgeschalteten Thalamus eine exzitatorische und eine inhibitorische Wirkung ausüben können. Bei Patienten mit fokaler Handdystonie¹ gibt es Hinweise, dass die direkte exzitatorische Verbindung der Basalganglienkerne im Vergleich zum indirekten inhibitorischen Pfad überaktiv ist und so das Gleichgewicht der beiden Schleifen nicht mehr stimmt (Blood et al., 2004). Über den Regelkreislauf könnte dies Auswirkungen auf den Kortex haben und beispielsweise zu Veränderungen kortikaler inhibierender Netzwerke führen (Hallett, 2011).

¹ Fokale Handdystonie (FHD): Dystonie mindestens einer Hand, umfasst Task-spezifische Dystonieformen, wie Schreibkrampf und Musikerdystonie, sowie Task-unabhängige Handdystonie in Ruhe.

Ein weiteres Beispiel für Veränderungen hemmender Netzwerke bei Dystoniepatienten ist die reziproke Umfeldinhibition („surround inhibition“ oder „lateral inhibition“), ein Prozess, der auf verschiedenen Ebenen im zentralen Nervensystem dazu beiträgt, neuronale Aktivität zu fokussieren. Dies geschieht indem der zentrale Impuls verstärkt und umliegende Impulse unterdrückt werden. Erstmals ist diese „surround inhibition“ von Blakemore für das visuelle System beschrieben worden (Blakemore et al., 1970), jedoch spielt sie auch im sensorischen System eine wichtige Rolle, in dem sie zu einer Kontrastverschärfung neuronaler Aktivität führt. Studien konnten für sensorische Prozesse einen Verlust der räumlichen und zeitlichen „surround inhibition“ bei Dystoniepatienten zeigen (Frasson et al., 2001; Tinazzi et al., 2000). Im motorischen System trägt „surround inhibition“ dazu bei, dass Muskeln, die nicht in eine spezifische Bewegung involviert sind aktiv gehemmt werden und so die Ausführung bestimmter Bewegungen erleichtert wird (Hallett, 2011). Sohn und Hallett zeigten 2004 eine Dysfunktion dieser motorischen „surround inhibition“ bei Patienten mit fokaler Handdystonie (Sohn et al., 2004).

Weitere Fehlfunktionen inhibierender Prozesse auf kortikaler Ebene wurden mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) für motorische Funktionen nachgewiesen. Es zeigte sich bei Schreibkrampfpatienten meist eine kürzere Dauer der short-interval intracortical inhibition (SICI) (Huang et al., 2010; McDonnell et al., 2007), der long-interval intracortical inhibition (LICI) (Chen et al., 1997), sowie der silent period (SP) (Chen et al., 1997; Kimberley et al., 2009) und damit Dysfunktionen verschiedener kortiko-kortikal inhibierender Prozesse. Nicht in allen Studien konnten diese Veränderungen bei Dystoniepatienten nachgewiesen werden (Brighina et al., 2009; Stinear et al., 2005), jedoch zeigten auch Patienten mit anderen Bewegungsstörungen, wie beispielsweise Morbus Parkinson, eine eingeschränkte Funktion dieser Netzwerke (Ridding et al., 1995).

1.3.2 Veränderte kortikale Plastizität

Plastizität beschreibt die Fähigkeit des zentralen Nervensystems sich in Abhängigkeit des Inputs zu reorganisieren, d.h. die Bereitschaft des Gehirns zur strukturellen und funktionellen Flexibilität und ist die Grundlage aller Lernprozesse. Beispielsweise kommt es zu Anpassungen kortikaler Repräsentationen nach Amputationen (Cohen

et al., 1991), jedoch auch nach intensivem Training (Jenkins et al., 1990). Eine der wichtigsten Mechanismen des Lernens und Gedächtnisbildens, stellt dabei die synaptische Langzeitpotenzierung (LTP) dar. Diese bezeichnet die Verstärkung einer synaptischen Verbindung durch repetitive Impulse (Bliss, 1990; Bliss et al., 1993).

Bei Dystoniepatienten legt die Tatsache, dass repetitive Bewegungen über einen längeren Zeitraum als Trigger für die Entwicklung einer Dystonie wirken können (Hallett, 2006), die Vermutung einer erhöhten Plastizität nahe. Unterstützt wird die These durch Studien an Primaten, die nach mehreren Wochen Training eines motorischen Tasks Schwierigkeiten mit der Bewegungsausführung bekamen. Zudem kam es zu Veränderungen der somatotopen Repräsentationen (Byl et al., 1996b). Umgekehrt kann eine Rehabilitationstherapie zu einem Remodelling und einer „Normalisierung“ der somatosensorischen Repräsentationen führen (Bleton et al., 2011).

Untersucht wurde das Phänomen der Plastizität in Studien mittels paired-associative stimulation (PAS), eine Kombination aus Stimulation eines peripheren Nervens und TMS des primär motorischen bzw. sensorischen Kortex, mit anschließender Ableitung motorisch bzw. sensorisch evozierter Potentiale (MEPs bzw. SEPs). Es wurde nachgewiesen, dass TMS zu veränderter Erregbarkeit des Kortex führen kann (Quartarone et al., 2003; Tamura et al., 2008). Diese PAS-induzierten Veränderungen ähneln Lerneffekten durch synaptische Langzeit-Potenzierung (Stefan et al., 2000) und stützen die Vermutung einer vermehrten Plastizität bei Dystoniepatienten.

1.3.3 Anomalien des sensorischen Systems

Obwohl Dystonie eigentlich als eine Bewegungsstörung betrachtet wird, ist die Trennung zwischen motorischen und sensorischen Störungen im zentralen Nervensystem schwierig (Hallett, 1995). Normalerweise stehen bei Dystoniepatienten subjektive sensorische Beschwerden weniger im Vordergrund, jedoch deuten viele Studien daraufhin, dass eine (subklinisch) veränderte Verarbeitung sensorischer Reize in der Pathophysiologie der Dystonie eine wichtige Rolle spielt (Tinazzi et al., 2003). Ein weiterer Hinweis für die Beteiligung des sensorischen Systems ist die sogenannte „geste antagonistique“, ein sensorischer Trick mit dem dystone

Symptome bei zervikaler Dystonie und Blepharospasmus vermindert werden können. Eine Berührung im Gesicht kann bei diesen Dystonieformen die Beschwerden bessern. Der physiologische Mechanismus dieses Phänomens ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Der sensorische Input scheint Veränderungen in Reflexbahnen zu erzeugen, die zu dystonen Muskelaktivitäten beitragen (Gomez-Wong et al., 1998). Bei Schreibkrampf werden veränderte Schreibhaltungen oder simultane Stimulationen der Hand manchmal ebenfalls als „gestes antagoniques“ bezeichnet (Braun et al., 2003).

Erste Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen repetitiven Bewegungen und Veränderungen sensorischer kortikaler Repräsentationen lieferte das Primatenmodell von Byl et al. 1996. Nachdem die Primaten einen schnellen repetitiven Bewegungstask intensiv über mehrere Monate trainierten zeigten sich vergrößerte und überlappende rezeptive Felder in den sensorischen Rindenarealen (Byl et al., 1996b). Bei Patienten mit fokaler Handdystonie konnte sowohl mittels SEP-Mapping der betroffenen Hand, also auch mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) gezeigt werden, dass die primär somatosensorischen Repräsentationsareale der Finger näher beieinander liegen als bei Gesunden und eine veränderte Topographie aufweisen (Bara-Jimenez et al., 1998; Butterworth et al., 2003; Nelson et al., 2009). Später konnte eine Desorganisation des Handareals auch für die nichtbetroffene Hand bei Schreibkrampfpatienten nachgewiesen werden (Meunier et al., 2001).

Weitere sensorische Anomalien bei Dystonieklienten sind Einschränkungen des Bewegungssinns, der sogenannten Kinästhesie (Putzki et al., 2006), der sensomotorischen Integration, d.h. der Kooperation des sensorischen und motorischen Systems (McDonnell et al., 2007; Murase et al., 2000), und das verminderte räumliche und zeitliche Unterscheidungsvermögen („spatial and temporal discrimination capability“) (Bara-Jimenez et al., 2000a; Bara-Jimenez et al., 2000b; Molloy et al., 2003; Scontrini et al., 2009). Dies konnte bei Patienten mit fokaler Handdystonie auch für die nicht dominante Hand (Molloy et al., 2003) und asymptotische enge Verwandte nachgewiesen werden (O'Dwyer et al., 2005).

1.4 Bisherige Ergebnisse bildgebender Studien

Funktionelle Bildgebungsstudien wurden mittels fMRT oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durchgeführt. Eine veränderte Aktivierung somatosensorischer Areale konnte sowohl während sensorischer (Dresel et al., 2011; Peller et al., 2006; Tempel et al., 1993), als auch während der Ausübung motorischer Tasks gezeigt werden (Dresel et al., 2006; Hu et al., 2006; Lerner et al., 2004).

Studien mit rein sensorischen Stimulationsparadigmen bei Schreibkrampfpatienten gibt es bisher nicht sehr viele. Wie oben bereits beschrieben konnten die Arbeitsgruppen von Butterworth und Nelson mittels vibrotakter Stimulation zeigen, dass Patienten mit Schreibkrampf eine veränderte Somatotopie des Handareals im primär somatosensorischen Kortex aufweisen (Butterworth et al., 2003; Nelson et al., 2009). Peller et al. zeigten bei Schreibkrampfpatienten nach der Applikation eines Gitters auf den Zeigefinger der betroffenen Hand eine vermehrte Aktivität bilateral im Putamen, Nucleus caudatus, Globus pallidus internus und lateralen Thalamus. Die Probanden sollten nach Applikation des Tasks die Ausrichtung des Gitters angeben (Peller et al., 2006). Auch andere Studien fanden diese Überaktivität in den Basalganglien während sensorischer Stimulation (Schneider et al., 2010). Desweiteren konnte gezeigt werden, dass es bei Schreibkrampfpatienten bei gleichzeitiger sensorischer Stimulation zweier Finger während fMRT zu einem nicht-linearen, signifikant größeren Aktivitätsanstieg kommt als in der Kontrollgruppe (Sanger et al., 2002). Bei anderen fokalen Dystonieformen, wie Blepharospasmus, führte sensorische taktile Stimulation betroffener und nicht betroffener Körperregionen zu verminderter Aktivität in den primär und sekundär somatosensorischen Arealen (Dresel et al., 2010).

Studien mit motorischen Tasks brachten unterschiedliche Ergebnisse. Während einige Studien bei Patienten mit Schreibkrampf eine verstärkte Aktivierung des primär somatosensorischen Kortex während dem Schreiben nachweisen konnten (Hu et al., 2006; Lerner et al., 2004; Preibisch et al., 2001), zeigten andere eine verminderte Aktivierung sensomotorischer Rindenareale während motorischer Tasks (Islam et al., 2009; Oga et al., 2002).

1.5 Zentrale somatosensorische Reizverarbeitung

Somatosensorische Informationen werden im Gehirn in drei Regionen des Kortex verarbeitet, im primär und sekundär somatosensorischen Kortex, sowie in den posterior parietalen Rindenfeldern. Diese Regionen sind in **Abbildung 1.2** dargestellt.

Über die Hinterstrangbahnen bzw. den Nervus trigeminus werden somatosensorische Informationen aus der Peripherie zu den Thalamuskernen geleitet. Von dort werden sie an den primären somatosensorischen Kortex S1 weitergegeben. S1 liegt auf dem Gyrus postcentralis und kann, wie in **Abbildung 1.3** gezeigt, in die vier zytoarchitektonischen Areale 3a, 3b, 1 und 2 unterteilt werden, die sich bandförmig vom Interhemisphärenspalt zur Fissura Sylvii erstrecken. Area 3b liegt kaudal von Area 3a in der Hinterwand des Sulcus centralis und gilt als somatosensorisches Primärareal, da hier der größte Anteil an thalamischen Efferenzen von Signalen peripherer Haut-, Muskulatur- und Gelenkrezeptoren eingeht (Grefkes, 2007).

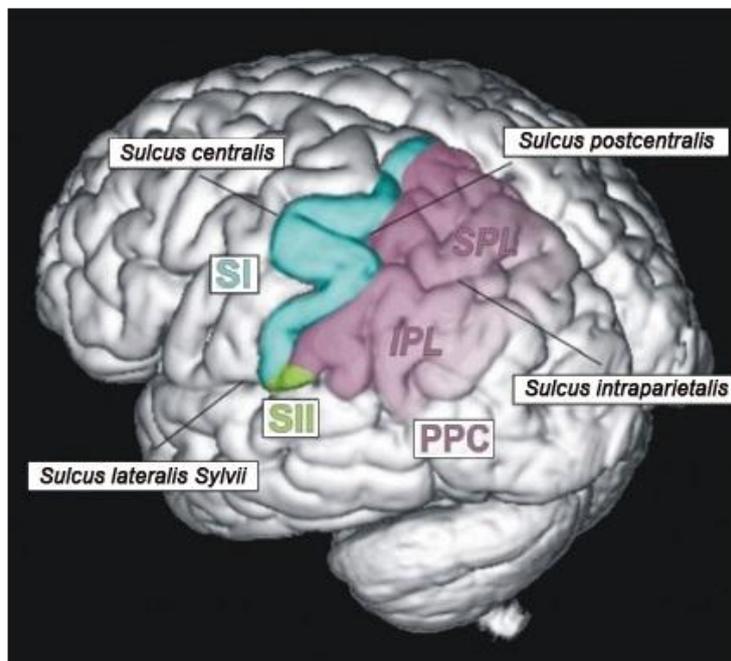


Abbildung 1.2 Die Regionen des somatosensorischen Kortex. Blau dargestellt der primär somatosensorische Kortex S1, grün der sekundär somatosensorische Kortex S2 und lila die posterior parietalen Rindenfelder (PPC) auf dem Lobus parietalis superior (SPL) und Lobus parietalis inferior (IPL) (Grefkes, 2007, S. 280).

Die Körperoberfläche ist in Area 3b in topographischer Abfolge abgebildet und ergibt den sensorischen Homunculus, wobei die Dichte der peripheren Rezeptoren mit der räumlichen Ausdehnung der Regionen im Kortex korreliert (Rasmussen et al., 1950). Die Beibehaltung dieser räumlichen Relationen bezeichnet man als Somatotopie. Das Hauptprojektionsziel von Area 3b ist neben dem sekundär somatosensorischen

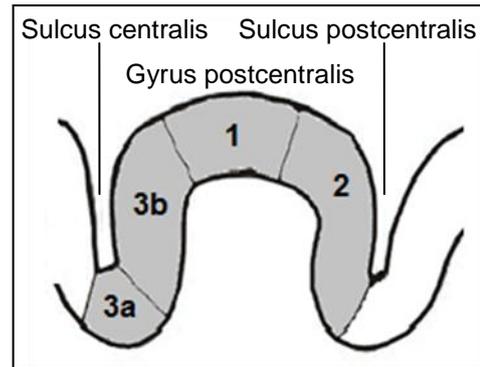


Abbildung 1.3 Die zytoarchitektonischen S1-Areale 3a, 3b, 1 und 2 des Gyrus postcentralis (vgl. Kandel, 1995).

Kortex (S2) die direkt benachbarte Area 1. Hier kommen Informationen aus den Thalamuskernen und Area 3b zusammen und werden auf höherem Level verarbeitet. Die im absteigenden Teil des Sulcus postcentralis liegende Area 2, ist vor allem in die Erfassung von Oberflächeneigenschaften und Größe von Objekten involviert (Bodegard et al., 2001). Sie integriert Informationen aus Area 3b und Area 1 und repräsentiert die höchste hierarchische Stufe im S1 Kortex (Grefkes, 2007).

Die kleine Area 3a liegt am weitesten rostral tief im Sulcus centralis. Hier werden vor allem Informationen aus Muskelspindeln verarbeitet und an den motorischen Kortex weiter gegeben. Wahrscheinlich versorgt dieses Areal so den motorischen Kortex mit einem sensorischen Feedback (Grefkes, 2007).

Der sekundär somatosensorische Kortex S2 liegt im parietalen Operculum und umfasst damit Rindengebiete des Frontal-, Parietal- und Temporallappens. Er ist eng mit dem primär somatosensorischen Kortex verbunden und erhält direkte Afferenzen aus Area 3b und Area 1. Zudem erhält er im Gegensatz zu S1 Afferenzen von beiden Seiten des Thalamus. S2 wird bei einer Vielzahl von sensorischen Stimuli und Aufgaben aktiviert und ist so eher ein funktionell definierter Komplex mit großer topographischer Ausdehnung (Grefkes, 2007).

Eickhoff et al. fanden innerhalb S2 vier verschiedene zytoarchitektonische Areale, die in **Abbildung 1.4** dargestellt sind: die lateral liegenden Areale OP 1 und OP 4 und die medial angrenzenden Areale OP 2 und OP 3 (Eickhoff et al., 2006). Auch für S2 konnte eine somatotope Anordnung der Körperregionen gezeigt werden. Die Repräsentationen von Gesicht und Hand liegen lateral, die des Fußes medial (Disbrow et al., 2000).

Die Informationen des somatosensorischen Systems werden schließlich in den posterior parietalen Rindenfeldern (PPC) auf den rostralen Anteilen des Lobus parietalis superior und inferior auf höchster Stufe verarbeitet und mit Reizen anderer Sinnessysteme vereinigt. Er nimmt wichtige Aufgaben bei der Planung, Ausführung und Kontrolle von Bewegungen wahr und ist auch in andere höhere kognitive Prozesse, wie Aufmerksamkeit und Bewusstsein involviert (Grefkes, 2007). Diese Rindenareale bezeichnet man daher auch als polymodalen Assoziationskortex.

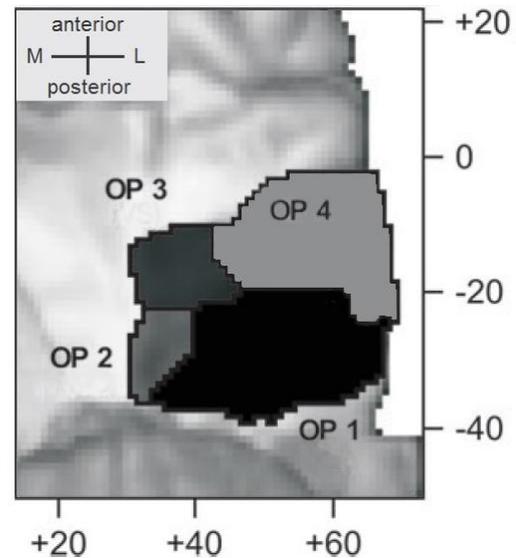


Abbildung 1.4 Die vier zytoarchitektonischen Areale von S2 in axialer Ansicht. Lateral (L) liegen OP1 und 4, medial (M) OP 2 und 3. Angegeben sind die x- und y-Koordinaten (vgl. Eickhoff et al., 2007).

1.6 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Kernmagnetresonanztomographie (fMRT) ist eine nicht invasive Methode mit der sich indirekt über den zerebralen Blutfluss und den Oxygenierungsgrad des Bluts neuronale Aktivität visuell darstellen lässt. FMRT erlaubt dabei im Vergleich zu anderen Bildgebungsmethoden eine Kartierung der Hirnaktivität mit einer hohen räumlichen Auflösung im Bereich weniger Millimeter und entwickelte sich in den letzten beiden Jahrzehnten zur führenden Methode der funktionellen zerebralen Bildgebung.

1.6.1 BOLD-Effekt

Bei der funktionellen Kernspinnmessung macht man sich den sogenannten BOLD-Effekt (blood oxygen level dependency) zu Nutze. Dieser beruht auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin. Oxyhämoglobin weist ähnliche Eigenschaften wie das die Blutgefäße umgebende Hirngewebe auf, wohingegen Desoxyhämoglobin paramagnetisch ist und durch lokale Magnetfeldinhomogenitäten zu einer

Verkürzung der T2*-Relaxationszeit führt (Stöcker, 2007). Wenn Desoxyhämoglobin überwiegt kommt es also an diesen Stellen zu einer Minderung des MR-Signals.

In Regionen erhöhter zerebraler neuronaler Aktivität findet man aufgrund des erhöhten Sauerstoff- und Glucoseverbrauchs der Neurone einen vermehrten regionalen zerebralen Blutfluss (rCBF), der diesen erhöhten Bedarf deckt. Der rCBF steigt dabei stärker an als der Verbrauch von Sauerstoff vor Ort. Das Phänomen, dass der zerebrale Blutfluss infolge neuronaler Aktivität ansteigt, wird auch neurovaskuläre Kopplung genannt (Arthurs et al., 2002). Neben dem zerebralen Blutfluss wird dabei auch das Blutvolumen in den aktivierten Regionen erhöht (Fox et al., 1986). Dies führt zu einem vermehrten Anteil an Oxyhämoglobin damit zu einem Anstieg des MR-Signals ca. vier bis sechs Sekunden nach der Erhöhung der neuronalen Aktivität. Das MR-Signal fällt nach diesem Peak wieder ab, es folgt eine kurze Phase der „Deaktivierung“ und der zerebrale Blutfluss erreicht anschließend wieder sein Normalniveau. Die Veränderungen des MR-Signals, ausgelöst durch den gesteigerten zerebralen Blutfluss, bezeichnet man als hämodynamische Antwortfunktion (hemodynamic response function, HRF). Die Größenordnung, in der diese MR-Signalschwankungen liegen, ist sehr gering und reicht in der Regel nicht aus um Unterschiede zu umgebenden Hirnarealen sichtbar zu machen. Die Differenz zwischen einem MR-Bild einer Region in Ruhe und unter Stimulation kann jedoch durch statistische Verfahren sichtbar gemacht werden.

1.6.2 EPI- und 3D-Sequenzen

Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie wird zur Bildgewinnung, die von Mansfield 1977 eingeführte echoplanare Bildgebung (echo planar imaging, EPI) (Mansfield, 1977) verwendet. Sie ermöglicht es, die Hirnaktivität mit hoher zeitlicher Auflösung (eine Schicht kann in weniger als einer Zehntelsekunde aufgenommen werden) abzubilden und mindert so die Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten. Bei der echoplanaren Bildgebung werden mittels sehr schnell hin und her geschalteter Gradienten alle Kodierschritte in einer Schicht nach einer einzigen Anregung durchgeführt. Die Auflösung der EPI-Bilder ist jedoch aufgrund der zeitlichen Limitierung geringer (Stöcker, 2007).

Um eine gute Korrelation mit anatomischen Strukturen zu ermöglichen, werden mittels 3D-Messungen in T1-Gewichtung zusätzlich hochauflösende MR-Bilder

erstellt. Durch eine Phasenkodierung in zwei Raumrichtungen werden bei 3D-Sequenzen eine hohe räumliche Auflösung erreicht und T1-gewichtete Aufnahmen mit einer Voxelgröße von $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ in unter 10 Minuten gewonnen (Stöcker, 2007). Ein häufig verwendetes Verfahren ist dabei die MP-RAGE Sequenz (Magnetization Prepared-Rapid Gradient Echo).

1.7 fMRT-Experimentdesigns

Die am häufigsten verwendeten Experimentdesigns in funktionellen fMRT-Studien sind das Block- und das Ereignis-korrelierte („Event-related“-) Design. Beim älteren, in **Abbildung 1.5a** dargestellten, Block-Design wechseln sich „on“-Phasen, in denen Stimulationen erfolgen, mit „off“-Phasen als Ruhephasen ab. Die Stimuli sind so in Blöcken gruppiert. In einer statistischen Analyse können dann die „on“- mit den „off“-Phasen als eine Art Baseline oder verschiedene „on“-Phasen, z.B. mit unterschiedlichen Stimuli, verglichen werden (Buckner et al., 1996; Petersen et al., 2012). Beim in **Abbildung 1.5b** dargestellten Event-related Design hingegen, können verschiedene Arten von Stimuli randomisiert appliziert werden. Der Vorteil besteht darin, dass dadurch die neuronale Antwort auf jeden einzelnen Stimulus genau analysiert werden kann. Durch die Randomisierung ist das Event-related-Design zudem unabhängiger von Einflussfaktoren wie Vigilanz oder Konzentrationsfähigkeit der Probanden oder vom Einfluss vorhergehender Stimuli (Friston et al., 1998).

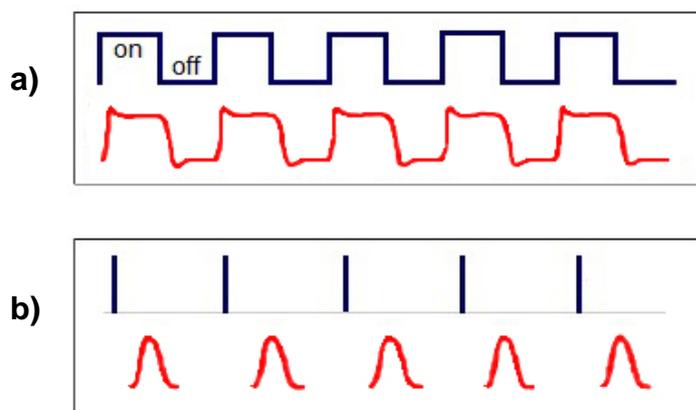


Abbildung 1.5 a) Block- und **b)** Event-related-Experiment-Design. Blau dargestellt sind die Stimulationen, die roten Kurven stellen die HRF dar (Vgl. Amaro et al., 2006).

1.8 Stimulationsanlagen für fMRT-Experimente

Um Untersucher-abhängige Varianzen der Stimulationen zu vermeiden, eignen sich am besten automatische Stimulationsanlagen. Verschiedenste Anlagen wurden in der Vergangenheit entwickelt, die mittels unterschiedlicher Techniken die Applikation taktiler, Vibrations- oder elektrischer Stimuli ermöglichen (Deuchert et al., 2002; Disbrow et al., 1998; Graham et al., 2001; Maldjian et al., 1999). Die bisherigen Entwicklungen erfüllten jedoch meist nicht die hohen Ansprüche, die in fMRT-Experimenten an Stimulationsanlagen gestellt werden. Bei piezokeramischen Stimulationsanlagen ist beispielsweise eine Einstellung der Stimulusstärke nur schwer möglich (Francis et al., 2000; Maldjian et al., 1999) und eine gleichbleibende Stimulusintensität während des Experiments nicht sicher gewährleistet (Harrington et al., 2000). Transkutane elektrische Nervenstimulation stellt zwar eine Stimulationsmöglichkeit dar, bei der die Applikationsstärke eingestellt werden kann, jedoch können durch den elektrischen Reiz Artefakte entstehen oder Schmerzfasern mit stimuliert werden. Manche mechanischen Stimulationsanlagen ermöglichen die Reizung rein taktiler Afferenzen, jedoch enthalten sie oft metallische Spulen (Graham et al., 2001).

Dresel et al. publizierten 2008 eine luftdruckgesteuerte Stimulationsanlage, die mit logarithmisch skalierten Von-Frey-Filamenten arbeitet und so die Applikation standardisierter, gleichzeitig jedoch genau einstellbarer Stimulationen erlaubt (Dresel et al., 2008). Diese Anlage ermöglicht erstmals die Applikation physiologischer, taktiler Reize mit einer hohen räumlichen und zeitlichen Exaktheit, ohne dass Artefakte erzeugt werden.

1.9 Ziele der Studie

Die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen zeigen, dass die Betrachtung der Dystonie als eine rein motorische Erkrankung überholt ist. Vielmehr scheinen beide Systeme, das sensorische und das motorische, eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Dystonie zu spielen. Bei bisherigen Studien wurden verschiedenste Stimulationstechniken und Datenauswertungen verwendet. Dies macht die Interpretation und Vergleichbarkeit der Daten schwierig. Zudem erschweren uneinheitliche Patientenkollektive die Vergleichbarkeit der Studien. Um

die Pathophysiologie der Dystonie und des Schreibkrampfs besser verstehen zu können, bedarf es strukturierter und standardisierter Untersuchungen bei verschiedenen Formen fokaler Dystonie und Gesunden. Da in Studien auch Veränderungen nicht-betroffener Körperregionen nachgewiesen werden konnten (Meunier et al., 2001; Tempel et al., 1993), sollten betroffene und nicht-betroffene Körperregionen bzw. Regionen auf die sich fokale Dystonien im Verlauf ausweiten können, mit eingeschlossen werden.

In dieser Studie sollte die zentrale Verarbeitung sensorischer Reize systematisch untersucht werden. Das gleiche Experiment wurde in weiteren Studien auch bei anderen fokalen Dystonieformen durchgeführt, mit dem Ziel, vergleichbare Daten verschiedener fokaler Dystonieformen zu gewinnen. Da dystone Bewegungen zu einem veränderten sensorischen Feedback führen und somit die beobachteten Hirnaktivierungsmuster beeinflussen können, untersuchten wir mit hochauflösender fMRT die somatosensorischen Repräsentationen passiver sensorischer Stimuli, die keine Dystonie auslösen. Die verwendete automatische Stimulationsanlage, die von Dresel et al. entwickelt wurde, ermöglicht dabei erstmals die Applikation standardisierter, taktiler Stimuli (Dresel et al., 2008). Neben den Händen wurde oberhalb der Oberlippe und an der Stirn stimuliert um asymptotische Körperregionen ebenfalls untersuchen zu können.

Wir vermuteten eine abweichende kortikale Verarbeitung der taktilen Stimulationen in der Patientengruppe, was die Bedeutung eines veränderten somatosensorischen Systems in der Pathogenese des Schreibkrampfs unterstreichen würde.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Probanden

Wir untersuchten 15 Patienten mit Schreibkrampf der rechten Hand, davon 7 Frauen und 8 Männer im Alter von $46,1 \pm 13,3$ Jahren (Range 23-64). Die Kontrollgruppe umfasste 15 gesunde Probanden, davon 8 Frauen und 7 Männer im Alter von $46,5 \pm 12,6$ Jahren (Range 29-66). Die mittlere Erkrankungsdauer der Patienten betrug $10,7 \pm 8,4$ Jahre (Range 2-27). 10 Patienten litten unter einem „einfachen“ Schreibkrampf, sie waren also ausschließlich beim Schreiben beeinträchtigt, bei 5 Patienten waren auch andere motorische Tätigkeiten betroffen (dystone Form des Schreibkrampfs), wie zum Beispiel das Zuknöpfen eines Hemdes oder einer Bluse (Sheehy et al., 1982). Eine Behandlung mit Botulinumtoxin hatten 9 Patienten erhalten, wobei diese bei allen mindestens drei Monate zurück lag. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die Dystonie Ambulanz des Klinikums rechts der Isar.

Alle Teilnehmenden waren Rechtshänder entsprechend dem Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971), hatten keine neurologischen, psychiatrischen oder systemischen Vorerkrankungen und zeigten keine Auffälligkeiten in einer anatomischen MRT-Aufnahme. Vor Teilnahme an der Studie gaben alle Patienten und Probanden schriftlich ihr Einverständnis entsprechend der „Declaration of Helsinki“. Die Studie wurde durch die Ethik Kommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München geprüft und genehmigt.

2.1.1 Klinische Beurteilungsskalen

Um den Grad der Beeinträchtigung bei jedem Patienten zu beurteilen nutzten wir den Writer's Cramp Rating Scale (Wissel et al., 1996) und den Arm Dystonia Disability Scale (Fahn, 1989).

Arm Dystonia Disability Scale (ADDS)

Beim Arm Dystonia Disability Scale wird neben dem Schreiben die Beeinträchtigung von Alltagstätigkeiten durch die Dystonie beurteilt und eine Gesamtprozentzahl zwischen 0 und 100 errechnet. 100% entsprechen dabei keinen feststellbaren Beeinträchtigungen. Bei 95% sind manche Finger-, Hand- oder Armbewegungen betroffen und werden als störend empfunden, jedoch liegt keine funktionelle

Einschränkung vor. Ist ein Patient vollkommen selbstständig, jedoch sozial stigmatisiert wird er mit 90% eingestuft. Wenn funktionelle Einschränkungen vorliegen, liegt die maximal erreichbare Prozentzahl unter 90%. Dann werden neben dem Schreiben bestimmte Alltagstätigkeiten abgefragt und je nach Ausmaß der Einschränkung je Tätigkeit 1-3 Punkte vergeben. Je höher die Einschränkung, desto mehr Punkte werden für diese Tätigkeit vergeben. Berücksichtigt werden Beeinträchtigungen beim Schreiben, beim Greifen von Gegenständen, bei deren Handhabung, beim Zuknöpfen eines Hemdes/einer Bluse, in der Hausarbeit/dem Beruf, bei der Körperpflege und gegebenenfalls beim Spielen eines Musikinstruments. Aus der Gesamtpunktzahl wird eine Prozentzahl errechnet, je niedriger diese ist, desto stärker ist der Patient von der Dystonie betroffen. Die genaue Berechnung kann **Tabelle 8.1** im Anhang entnommen werden.

Writer's Cramp Rating Scale (WCRS)

Beim Writer's Cramp Rating Scale wird der Schweregrad des Schreibkrampfs an sich beurteilt. Dabei werden für jedes Kriterium je nach Ausprägung 0-2 Punkte vergeben. Beurteilt werden das Ausmaß der dystonen Haltung des Armes, des Handgelenks und der Finger, sowie die Latenz mit der der Schreibkrampf auftritt, ein eventuell vorhandener Schreibtremor und die Schreibgeschwindigkeit. Diese Beurteilung erfolgte durch einen erfahrenen Facharzt für Neurologie des Klinikums rechts der Isar. Erreicht werden können zwischen 0 und 30 Punkte. Je höher die erreichte Punktzahl, desto schwerer ist ein Patient betroffen. Die genaue Berechnung ist in **Tabelle 8.2** im Anhang aufgeführt.

2.2 Design und Ablauf des Experiments

Signaländerungen, die mit fMRT gemessen werden, sind abhängig von individuellen Faktoren, wie Vigilanz, Antizipation, Habituation und Motivation der Probanden. Wir verwendeten daher in dieser Studie ein Ereignis-korreliertes Stimulationsschema, da sich dadurch diese Störfaktoren gut kontrollieren lassen (Friston et al., 1998). Stimuliert wurde jeweils rechts (R) und links (L) an der Stirn ca. 2 cm paramedian (Versorgungsgebiet des N. ophthalmicus des N. trigeminus, im Folgenden abgekürzt mit „V1“), oberhalb der Oberlippe (N. maxillaris des N. trigeminus, „V2“) und am Handrücken radiallyseitig (N. radialis, „Ha“). Die Stimulationsorte im Gesicht wurden

gewählt, da dadurch nicht betroffene Areale als Vergleichsregionen untersucht werden konnten und es sich außerdem bei diesen Regionen um Bereiche handelt, die bei anderen Dystonieformen, wie beispielsweise Blepharospasmus oder Musikerdystonie bei Bläsern, betroffen sind. Zudem wurden mit den Stimulationsorten Regionen gewählt, die bei der Entwicklung einer segmentalen Dystonie im Verlauf betroffen sein können.

Ein Fragebogen über die Empfindung der Stimulationen nach der MRT-Messung wurde vor der Messung angekündigt ohne dessen genauen Wortlaut bekannt zu geben. Sofortige Beurteilungen der Stimulusintensität während des Experiments wären möglicherweise zuverlässiger, jedoch können so Koaktivierungen sensomotorischer Areale, wie sie durch z. B. das Drücken eines Knopfes entstehen könnten, vermieden werden (Dresel et al., 2008). Durch Vorankündigen des Fragebogens sollte außerdem die Aufmerksamkeit und Konzentration der Probanden auf die Stimuli verbessert werden. Studien zeigten, dass die individuelle Aufmerksamkeit Einfluss nehmen kann auf die Aktivierungen in sensorischen fMRT-Studien (Arthurs et al., 2004).

Im Anschluss an das Experiment wurden nach einem standardisierten Protokoll Videos der Patienten während dem Schreiben aufgenommen. Dieses beinhaltete in 60 Sekunden so oft wie möglich „Heute ist ein schöner Tag“ zu schreiben. Danach sollten die Patienten eine Spirale von innen nach außen zeichnen ohne dabei die Hand aufzusetzen. Falls möglich wurden beide Aufgaben mit der rechten und der linken Hand durchgeführt.

2.2.1 Berührungs- und Schmerzschwellen

Vor Beginn des Experiments wurden manuell die Berührungs- und Schmerzschwellen der Patienten und Probanden für alle sechs Stimulationsorte mit Von-Frey-Filamenten nach der „method of limits“ (Yarnitsky, 1997) bestimmt. Von-Frey-Filamente sind Monofilamente in verschiedenen logarithmisch skalierten Stärken, die für das „quantitative sensory testing“ in neurophysiologischen Studien entwickelt wurden (Rolke et al., 2006).

Bei der „method of limits“ beginnt man mit einer bestimmten Stimulusintensität zu testen und erhöht diese exponentiell, bis die Versuchsperson einen Schmerz bzw. eine Berührung, am jeweiligen Stimulationsort wahrnimmt. Dieses Verfahren wird

mehrfach wiederholt. Der Mittelwert der ersten vier als Schmerz bzw. Berührung empfundenen Intensitäten wird als Schwelle erfasst.

Die detektierten Schmerz- und Berührungsschwellen wurden anschließend mittels einer ANOVA-Analyse in SPSS (SPSS, Chicago, IL) auf Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe untersucht.

2.2.2 Stimulationseinheit

Zum Applizieren der Stimulationen wurde eine vollautomatische Computer gesteuerte, MR-kompatible Stimulationsanlage genutzt, die von Dresel et al. 2007 entwickelt wurde (Dresel et al., 2008). Diese arbeitet mit über Luftdruck bewegte, normalisierte Von-Frey-Filamente (Optihair₂₂-set, Marstock, Germany). So lassen sich feine punktuelle Stimulationen (stimuliertes Hautareal $\leq 1\text{mm}^2$) setzen, die eine Diskrimination der Hand- und Gesichtsrepräsentation in S1 erlauben (Dresel et al., 2008).

Die Stimulationseinheit besteht aus sechs Hauptkomponenten: Kontrolleinheit, Signalkonverter, Fahrkonstruktion, Positionierelemente, flexible Positionierarme und Von-Frey-Filamente. Da diese aus Polyvinylchlorid, Nylon und Teflon bestehen

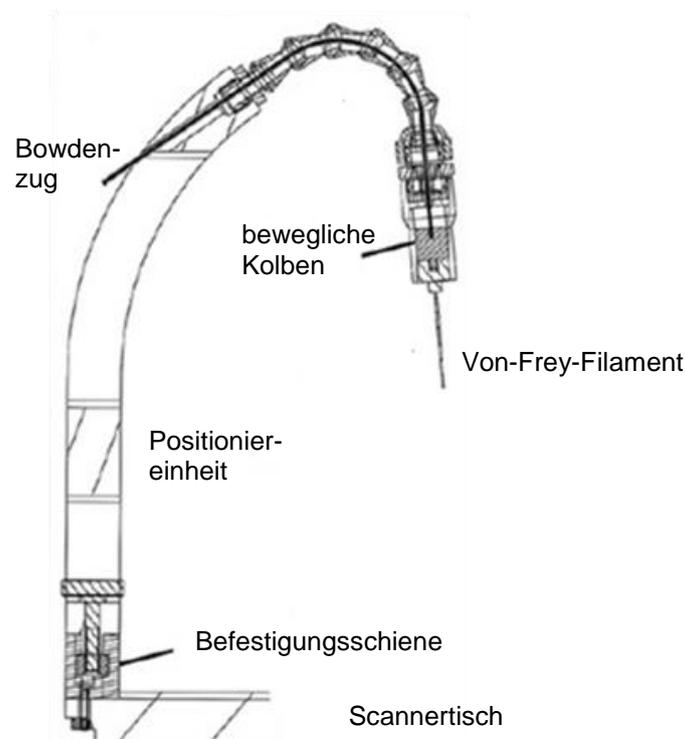


Abbildung 2.1 Detailansicht eines Positionierelements der Stimulationseinheit (vgl. Dresel et al., 2008).

haben sie keinen Einfluss auf die MR-Bildgebung (Dresel et al., 2008). Die Von-Frey-Filamente waren über bewegliche Kolben an flexiblen Positionierarmen befestigt, welche an der Scanner-Liege angebracht wurden. Der detaillierte Aufbau eines Positionierarmes ist in **Abbildung 2.1** dargestellt. Die Steuerung lief über einen normalen Windows-Computer außerhalb des Scannerraums mittels der Software „Presentation“ (<http://www.neurobs.com>), die den Vergleich der Stimulationssequenzen mit der MR-Bildgebung erlaubt.

Die Stärke der Von-Frey-Filamente wurde so gewählt, dass die Intensitäten der Stimulationen an allen gereizten Regionen ungefähr gleich wahrgenommen wurden und oberhalb der Berührungs- und unterhalb der Schmerzschwellen lagen. Stimuliert wurde mit 32mN an der Stirn, 22,6mN oberhalb der Oberlippe und 45,3mN am Handrücken. Die Stimulationen erfolgten mit einer Serie von 8 Reizen mit einer Frequenz von 4 Hz über 2 Sekunden. Die Reihenfolge der stimulierten Regionen war pseudorandomisiert. Insgesamt wurde jede Region während einem Durchgang vier Mal stimuliert. Die Ruhephasen zwischen den Berührungsreizen waren ebenfalls pseudo-randomisiert um Erwartungshaltungen oder Gewöhnungen zu vermeiden und schwankten zwischen 7 und 15 Sekunden. Die genauen Stimulationszeitpunkte und -orte wurden in separaten Dateien in sogenannten „Logfiles“ gespeichert und für die anschließende Datenauswertung verwendet.

2.2.3 MRT-Messungen

Die fMRT-Messungen erfolgten an einem 3 Tesla Philips Achieva MR Scanner (Philips, Niederlande) mit einer 8-Kanal Kopfspule. Die Lagerung der Versuchsteilnehmer ist in **Abbildung 2.2** dargestellt. Um Kopfbewegungen zu minimieren wurde der Kopf mit Schaumstoffelementen stabilisiert. Die Arme legten die Versuchsteilnehmer möglichst entspannt auf einem Schaumstoffpolster auf dem Bauch ab, welches mit einem Gurt fixiert wurde. Die Patienten und Probanden lagen während den MRT-Messungen entspannt mit Ohrstöpseln und geschlossenen Augen um visuelle und auditorische Artefakte zu vermeiden. Die Versuchsteilnehmer wurden gebeten sich während den Stimulationsdurchgängen auf die Stimuli zu konzentrieren. Um Koaktivierungen zu vermeiden, wurden sie darauf hingewiesen die Stimulationen nicht zu zählen.



Abbildung 2.2 Lagerung eines Versuchsteilnehmers während der MRT-Messungen, Versuchsaufbau mit den 6 Positionierelementen der Stimulationsanlage.

Zuerst erfolgte eine ca. achtminütige Messung ohne Stimulationen, eine sogenannte Ruheblutflussmessung („resting-state fMRT“). Diese Messung wurde in einem getrennten Projekt separat ausgewertet und auf Unterschiede der funktionellen Netzwerke von Schreibkrampfpatienten im Vergleich zu Gesunden untersucht.

Anschließend folgten drei, das gesamte Gehirn umfassende, T2*-gewichtete single-shot echo-planar-imaging-Sequenzen mit Stimulationen (3 Durchgänge à 300 Scans, TR/TE = 2200/30 ms, Voxelgröße $3 \times 3 \times 3 \text{mm}^3$). Falls notwendig wurden die Stimulationsorte zwischen den Stimulationsdurchgängen überprüft. Abschließend folgte eine T1-gewichtete MP-RAGE-Aufnahme. Die Messzeit für die drei Stimulationsdurchgänge betrug ca. 45 Minuten, insgesamt lagen die Versuchspersonen ca. 60 Minuten im MR-Scanner.

Nach Beendigung der Messung wurden die Lagerung und die Stimulationspunkte jedes Patienten und Probanden markiert und fotografiert.

2.2.4 Verhaltensdaten

Nach der fMRT-Messung wurde der angekündigte Fragebogen ausgefüllt. Die Versuchsteilnehmer sollten die empfundene Stärke der Stimulationen auf einer 11-Punkt-Analogskala (0 = keine Berührung, 10 = stärkste Berührung ohne Schmerzen) für jeden Stimulationsort und -durchgang getrennt angeben. Außerdem wurden Konzentrationsschwierigkeiten, Missempfindungen und die Konstanz der Stimulationsorte abgefragt.

2.3 Datenauswertung

2.3.1 Vorverarbeitung („Preprocessing“) der fMRT-Daten

Ausgewertet wurden die MRT-Daten auf LINUX Computern mittels der Software SPM5 (Wellcome Institut of Imaging Neuroscience, London, UK, <http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) und Matlab 7.5 (The Mathworks Inc., Natick, USA).

Nach Konvertierung der Bilder in das SPM-kompatible NIfTI-Format wurden die Bilder in die übliche neurologische Ausrichtung gedreht. Anschließend können kleine Bewegungen der Versuchsteilnehmer im Bereich weniger Millimeter mittels Realignment (Bewegungskorrektur) korrigiert werden. Das erste Bild fungiert als Referenzbild, an dem alle anderen EPI-Bilder ausgerichtet und zur Deckung gebracht werden. Sechs Translations- und Rotationsparameter beschreiben dabei die notwendigen Modifikationen (Rigid Body-Transformationen) und werden ausgeglichen. Durch Realignment wird die bestmögliche räumliche Abgleichung der Bilder erreicht, bevor statistische Tests durchgeführt werden. Außerdem wird während des Realignments ein mean-EPI, sozusagen ein Durchschnittsbild, erzeugt, das für die Koregistrierung im nächsten Schritt benötigt wird.

Die Koregistrierung dient zum räumlichen Abgleich von Volumenaufnahmen desselben Probanden mit unterschiedlichen Bildgebungsmodalitäten, wie hier der EPI-Bilder mit der hochauflösenden anatomischen MP-RAGE-Aufnahme. Durch Koregistrieren des mean-EPIs auf die Anatomie soll die räumliche Zuordnung der Aktivierungen verbessert werden. Hier wurde für die Koregistrierung eine Methode verwendet, die mit dem Maß der „mutual information“ nach Wells über den Abgleich von Histogrammen, d.h. Grauwertverteilungen, arbeitet (Wells et al., 1996).

Für Gruppenanalysen ist die anschließende Normalisierung ein unbedingt notwendiger Schritt. Dabei werden die Bilder mittels einer Kombination aus affinen und nicht-linearen Transformationen (vom Nativspace) in einen standardisierten anatomischen Raum (MNI 305 template²) gebracht (Ashburner et al., 1999; Friston et al., 1995). Gleiche anatomische Strukturen befinden sich so an den gleichen Koordinaten. Dadurch wird ein voxelweiser Vergleich der Aktivierungsmuster verschiedener Probanden möglich, was für den späteren statistischen Gruppenvergleich nötig ist.

Durch den letzten Schritt des Preprocessings, das sogenannte Smoothing (Glätten), kann die Sensitivität der statistischen Analyse erhöht und das Signal-Rausch-Verhältnis, sowie die Vergleichbarkeit zwischen den Testpersonen verbessert werden (Wohlschläger et al., 2007). Das Signal-Rausch-Verhältnis wird durch Unterdrückung des Rauschens vergrößert, nicht-Task-induziertes Rauschen wird ausgemittelt und verbleibende interindividuelle anatomische Unterschiede zwischen den Versuchsteilnehmern werden angeglichen. Beim Smoothing wird der Bildgrauwert jedes Bildpunktes mit dem benachbarter Voxel verrechnet. Der Beitrag, den jedes Voxel dabei hat, wird durch eine dreidimensionale Gauß-Verteilung bestimmt, d.h. das zentrale Voxel hat den höchsten Beitrag (Faltung mit einem Gauß-Kern) (Wohlschläger et al., 2007). Wir verwendeten dafür eine Gauß-Funktion mit einer Halbwertsbreite von 8mm.

2.3.2 Statistische Analyse auf der ersten Ebene

Die statistische Auswertung auf Ebene der einzelnen Testpersonen (First-Level-Analyse) erfolgte mittels des von Friston entwickelten statistical parametric mappings (SPM), einer statistischen Methode zur Auswertung funktioneller Neurobildgebung, die als Software realisiert wurde (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/>, Friston et al., 1995). Statistical parametric mapping testet mittels t-Tests, ob die gemessene Aktivität eines Voxels tatsächlich mit dem Vorhandensein der einzelnen Bedingungen des Experiments zusammenhängt.

Dafür wird das in SPM implementierte allgemeine lineare Modell (general linear model, GLM) verwendet. Dies basiert auf der Annahme, dass auf jeden Stimulus des

² Das MNI 305 template wurde vom Montreal Neurologic Institute entwickelt durch die Überlagerung von 250 MRT-Aufnahmen gesunder Kontrollpersonen, die mit 55 weiteren normalen MRT-Aufnahmen registriert wurden (Evans et al., 1993).

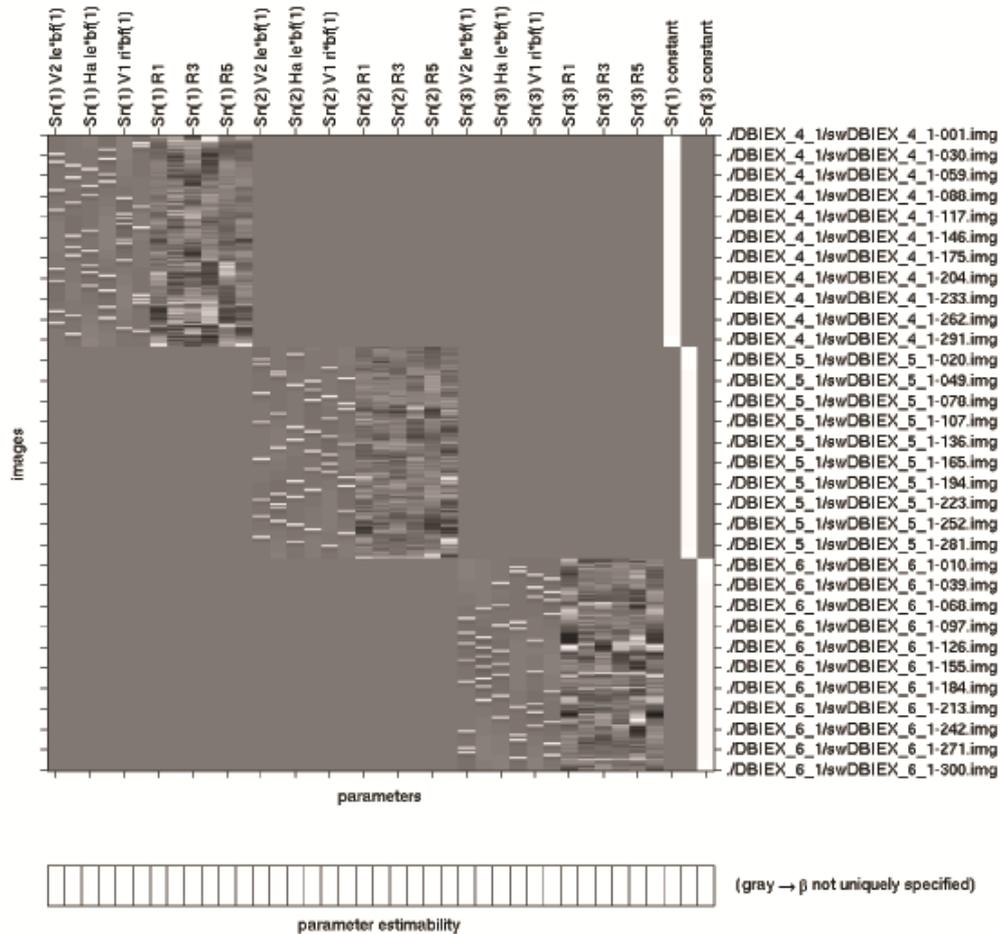
Experiments eine Veränderung der „hemodynamic response function“ (HRF) als „Reizantwort“ folgt.

Für jeden Versuchsteilnehmer wird dafür zunächst ein Vorhersagemodell erstellt, die sogenannte Design Matrix. Sie enthält die Anzahl der experimentellen Bedingungen und deren zeitlichen Verlauf. **Abbildung 2.3** zeigt die für jeden Versuchsteilnehmer erstellte Design Matrix am Beispiel eines Patienten. Dabei erkennt man die drei Stimulationsdurchgänge als drei Blöcke. Die jeweils ersten sechs Spalten entsprechen den jeweils sechs Stimulationsbedingungen. Die hellen Balken zeigen an, wann die jeweilige Bedingung auftrat. Die zweiten sechs Spalten entsprechen den Bewegungsparametern, welche als zusätzliche Regressoren in das Modell aufgenommen wurden um Bewegungsartefakte besser zu berücksichtigen. Die Zeilen entsprechen den Messpunkten. Die Zeitreihe bestand hier aus 300 Datenpunkten. Die vorletzte Spalte entspricht einer Konstanten um Mittelwertschwankungen auszugleichen, die letzte steht für den Fehlerterm. Kennt man nun den genauen Ablauf der Stimulationen kann man den Verlauf des BOLD-Signals vorhersagen und mit dem gemessenen BOLD-Signal-Verlauf vergleichen.

Anschließend wird mittels einer Varianzanalyse statistisch geprüft, ob die gemessenen Signalveränderungen in einem Voxel tatsächlich mit dem Vorhandensein einer experimentellen Bedingung zusammenhängen oder zufällig entstanden sind. Die Hypothese, dass das BOLD-Signal in einem Voxel von einer experimentellen Bedingung abhängt, kann dann mit einer bestimmten Irrtumswahrscheinlichkeit (meist $p < 0.001$) verworfen oder beibehalten werden (Wohlschläger et al., 2007).

Durch Bilden von Kontrasten kann das Augenmerk auf die interessierenden Stimulationsbedingungen gerichtet werden, indem nicht interessierende Bedingungen mit Null gewichtet werden. So wurden Kontraste zwischen der jeweiligen Stimulationsbedingung und der Ruhephase erstellt. Jeder Kontrast liefert für jedes Voxel eines EPI-Bildes einen Wert der t-verteilt ist. Die resultierenden Kontrastwerte wurden für jede Bedingung in einem sogenannten con-image gespeichert.

Statistical analysis: Design



Design description...

Basis functions : hrf
 Number of sessions : 3
 Trials per session : 6 6 6
 Interscan interval : 2.20 {s}
 High pass Filter : Cutoff: 320 {s}
 Global calculation : mean voxel value
 Grand mean scaling : session specific
 Global normalisation : None

Abbildung 2.3 SPM Design-Matrix des GLMs der First-Level-Analyse am Beispiel eines Patienten.

Ein High-pass-Filter mit 320 Hz wurde angewendet um niedrig frequente Störfaktoren, wie physikalische und physiologische Artefakte auszugleichen. Solche Artefakte entstehen beispielsweise durch Atmung und Herzschlag, aber auch durch den MR-Scanner selbst.

2.3.3 Statistische Analyse auf der zweiten Ebene

Zur Analyse von spezifischen interessierenden Gruppeneffekten wurden in der zweiten Analyseebene (Second-Level-Analyse) die individuellen Kontrastbilder in einem Second-Level-Model ausgewertet. Dies ist nötig um Rückschlüsse von einer Stichprobe auf die zugrunde liegende Population ziehen zu können. Möglich ist dies durch eine Random-Effects-Analyse der individuellen Kontrastbilder der Versuchsteilnehmer für jeden Stimulationsort (Holmes et al., 1998).

Für jedes Voxel wurden für jede Stimulationsbedingung Einstichproben t-Tests mittels der jeweiligen Kontrastbilder der einzelnen Versuchsteilnehmer der Kontroll- und Patientengruppe gerechnet. Dies erlaubt die Darstellung spezifischer Effekte innerhalb der Gruppen.

Um Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu beurteilen, wurde eine Second-Level-Analyse mittels dem in SPM implementierten Flexible Factorial Models gerechnet. In der Design-Matrix wurden zwei Gruppen (Patienten/Probanden) und sechs Bedingungen, entsprechend den sechs Stimulationsorten erstellt. Eine Interaktion wurde zwischen den beiden Faktoren "Gruppe" ("group") und "Bedingung" ("condition") festgelegt. Als signifikant wurden Aktivierungen mit einer Clustergröße von über 60 zusammenhängenden Voxeln (extent threshold 60) erachtet. Den statistischen Schwellenwert für jedes Voxel von $p < 0,001$ wählten wir, da dieser häufig bei fMRT-Auswertungen verwendet wird und eine gute Balance zwischen Spezifität und Sensitivität ermöglichen kann (Bennett et al., 2009).

Da bei SPM die Statistik in jedem Voxel einzeln getestet wird, kann die Nullhypothese aufgrund der großen Anzahl an Voxeln tausendfach angenommen oder verworfen werden. Diese tausendfache Testung führt zu multiplen Vergleichen und dadurch möglicherweise zu falsch positiven Testergebnissen.

Um dieses Problem zu umgehen kann man das Suchvolumen auf eine „Region of Interest“ (ROI) einschränken, eine bestimmte Region für die man eine A-priori-

Hypothese hat. Dies führt dazu, dass sich durch die kleinere Voxelanzahl, die Anzahl der durchgeführten Tests verringert. Diese so genannte „Small Volume Correction“ (SVC) führten wir für das S1 Areal der rechten Hand durch. Unsere ROI umfasste dabei den Gyrus postcentralis beidseits. Zur Definition dieser ROI verwendeten wir die Regionen „Postcentral_L“ and „Postcentral_R“ des aal-Atlases (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Dies ist ein digitaler, dreidimensionaler Atlas des menschlichen Gehirns, in dem bestimmte Hirnregionen gekennzeichnet sind. Diese können dann auf funktionelle Daten projiziert werden. Die „Postcentral“-Regionen umfassen dabei den jeweiligen Gyrus postcentralis.

Zur Signifikanzprüfung wurde ein Family-wise-error-rate(FWE)-korrigierter Threshold von $p < 0.05$ verwendet. Für die FWE-Korrektur verwendeten wir den in SPM implementierten Gaussian-Random-Field-Theorie-Korrekturalgorithmus.

2.3.4 Korrelationsanalysen

Um zu untersuchen ob eine Korrelation zwischen den gemessenen Aktivierungen während Stimulation der rechten Hand (und damit der betroffenen Körperregion) und der klinischen Ausprägung bzw. der Erkrankungsdauer besteht, wurden Korrelationen mit Hilfe multipler Regression berechnet. Dafür wurden die con-images der Stimulationsbedingung „Hand rechts“ und der ADDS, der WCRS und die Erkrankungsdauer, als Kovariaten verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Verhaltensdaten

Berührungsschwellen

Wie in **Abbildung 3.1** gezeigt nahmen alle Versuchspersonen der Patientengruppe und 14 Teilnehmer der Kontrollgruppe im Gesicht Berührungen ab einer Filamentstärke von 0,25mN wahr. An den Händen lag die Berührungsschwelle in beiden Gruppen etwas höher (MW \pm SD Patienten: 0,40mN \pm 0,45mN, Kontrollen: 0,31mN \pm 0,15mN). Eine ANOVA-Analyse zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe ($p < 0,05$).

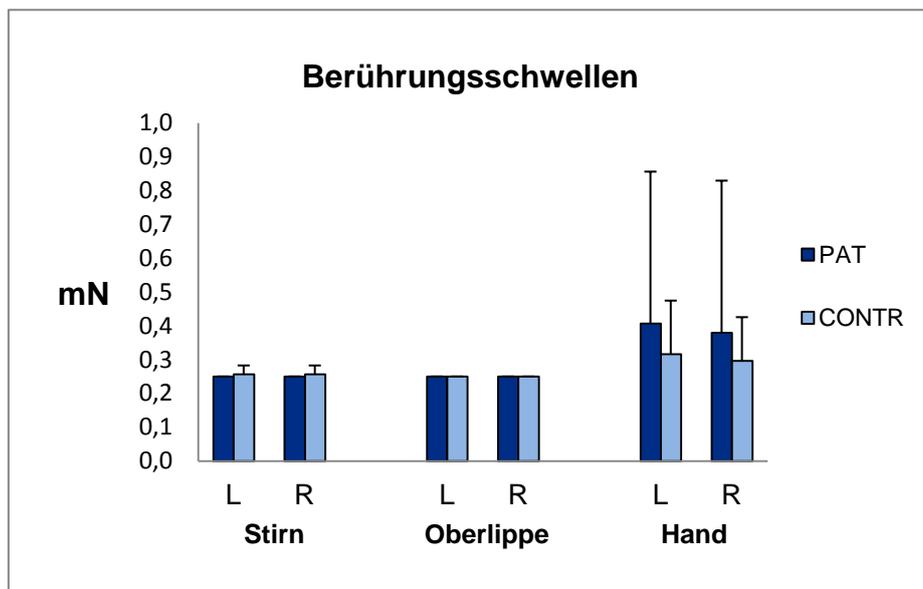


Abbildung 3.1 Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Berührungsschwellen der Patienten- (PAT) und Kontrollgruppe (CONTR) für die sechs Stimulationsorte.

Schmerzschnellen

Auch die in **Abbildung 3.2** dargestellten detektierten Schmerzschwellen waren in beiden Kohorten sehr ähnlich. In der Patientengruppe lag die Schmerzschwelle im Gesicht durchschnittlich bei 83,50mN \pm 29,17mN, in der Kontrollgruppe bei 85,25mN \pm 27,48mN. An den Händen empfanden die Patienten im Mittel eine Stimulation mit einer Filamentstärke von 114,70mN \pm 50,90mN als schmerzhaft, die gesunden

Kontrollen von $108,71\text{mN} \pm 38,91\text{mN}$. Auch hier konnten mittels einer ANOVA-Analyse keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden ($p < 0,05$).

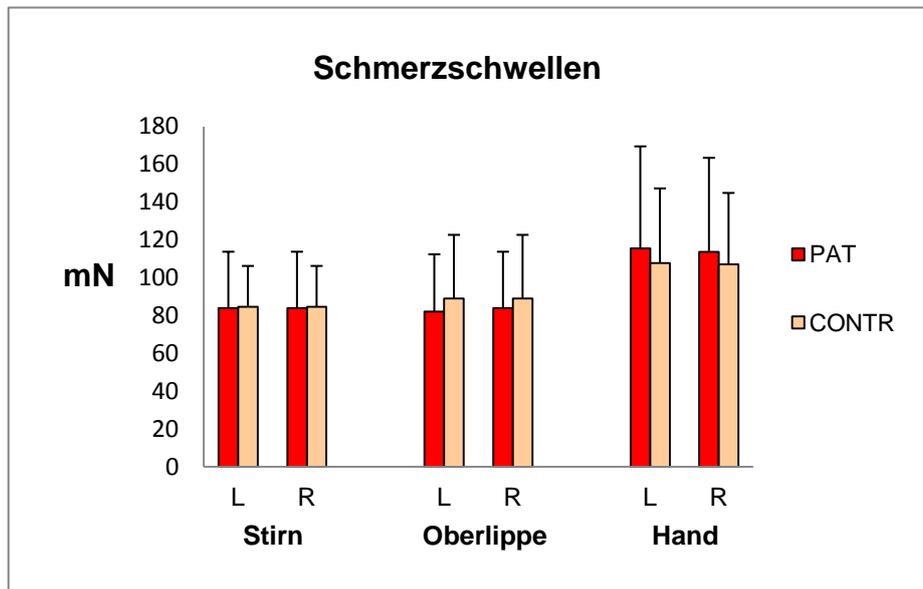


Abbildung 3.2 Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Schmerzschiwellen der Patienten- (PAT) und Kontrollgruppe (CONTR) für die sechs Stimulationsorte.

Empfindung der Stimulationen

Die Auswertung des Fragebogens nach dem Experiment zeigte, dass in beiden Gruppen die empfundene Intensität der Stimulationen im Gesicht auf der 11-Punkt-Analog-Skala durchschnittlich zwischen 5 und 6 lag. Für die Stimulationen an den Händen gaben die Versuchsteilnehmer beider Gruppen im Mittel eine empfundene Stimulusintensität von 4 bis 5 an. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 3.3** dargestellt. Eine statistische Analyse brachte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (ANOVA-Analyse, $p < 0,05$).

Alle Versuchsteilnehmer berichteten die Stimulationen als leichte Berührungen wahrgenommen zu haben. Leichte Missempfindungen, wie kurzzeitiges Kribbeln, Jucken oder Kitzeln wurden gelegentlich für die Stimulationen im Gesicht angegeben. Stärkere Missempfindungen, wie Brennen, Pieken, Stechen oder gar Schmerzen wurden von keinem Versuchsteilnehmer berichtet.

Die Analysen ergaben keine Hinweise für Abweichungen des empfundenen Stimulationsortes, weder in der Patienten- noch in der Kontrollgruppe.

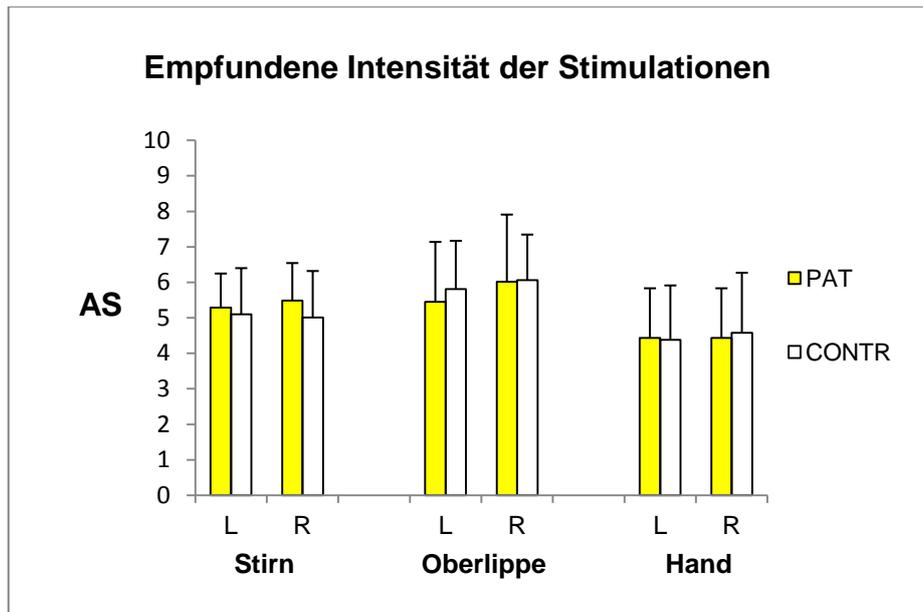


Abbildung 3.3 Mittelwerte und Standardabweichungen der durchschnittlichen empfundenen Intensität der Stimulationen während des Experiments auf einer 11-Punkt-Analogskala (AS) der Patienten- (PAT) und Kontrollgruppe (CONTR).

3.2 Klinische Beurteilungsskalen

Im Mittel erreichten die Patienten einen ADDS von $63,5 \pm 23,6$ Punkten (Range 0-80). Beim WCRS wurden durchschnittlich $11,9 \pm 4,5$ Punkte erreicht (Range 3-22). Dabei zeigte sich eine in **Abbildung 3.4** dargestellte signifikante Korrelation der beiden Bewertungsmaßstäbe mit einem Pearson-Korrelationskoeffizient von $-0,67$ ($p < 0,007$).

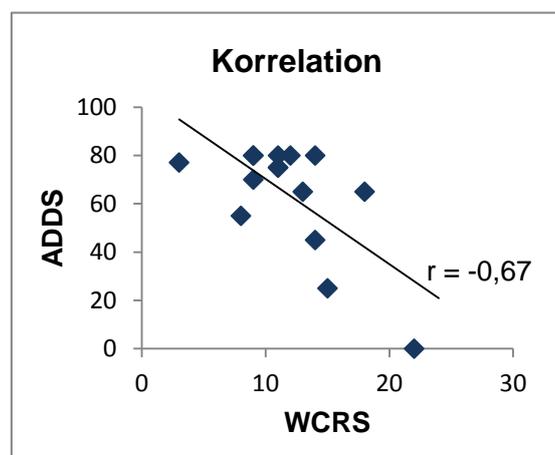


Abbildung 3.4 Darstellung der erreichten Punktzahlen des WCRS und ADDS der Patienten. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation der beiden Beurteilungsskalen, Pearson-Korrelationskoeffizient $-0,67$, $p < 0,007$.

3.3 Gruppenvergleiche der funktionellen Daten

3.3.1 Effekte innerhalb der Gruppen

Durch die taktilen Stimulationen konnten Aktivierungen, die an der zentralen somatosensorischen Reizverarbeitung beteiligten Regionen erzeugt werden. Neben den entsprechenden somatotopischen Rindenarealen im primär somatosensorischen Kortex wurden bilateral der sekundär somatosensorische Kortex, der Thalamus und das Cerebellum aktiviert.

Patientengruppe

In der Patientengruppe erzeugten alle Stimulationen kontralaterale Aktivierungen in den in **Abbildung 3.5** dargestellten, entsprechenden primär somatosensorischen Rindenarealen. Ipsilaterale S1 Aktivierungen wurden nur durch Stimulationen der linken Gesichtshälfte hervorgerufen. Alle Stimulationen führten zudem zu beidseitigen Aktivierungen von S2, des Thalamus und der Insel. Im Cerebellum wurden durch alle Stimulationen ipsilaterale Aktivierungen erzeugt. Weitere Aktivierungen fanden sich im prämotorischen Kortex, mittleren temporalen Kortex, inferioren parietalen Kortex, inferioren frontalen, sowie lateralen präfrontalen Kortex und cingulären Motorarealen. Die Koordinaten sind **Tabelle 3.1** zu entnehmen.

Kontrollgruppe

Alle Stimulationen führten zu Aktivierungen der entsprechenden S1 Areale, bis auf die Stimulation der rechten Stirn. Mit einer Aktivierung der entsprechenden S1 Region bei einem statistischen Schwellenschwert von $p < 0.05$ ließ sich jedoch auch hier ein Trend ausmachen. Diese Aktivierungen sind in **Abbildung 3.5** dargestellt. Ipsilaterale S1 Aktivierungen entstanden durch Stimulation der rechten und linken Stirn. S2 wurde durch alle Stimulationen beidseits aktiviert, außer durch Stimulation oberhalb der rechten Oberlippe. Diese führte nur zu kontralateraler S2 Aktivierung. Die kontralaterale posteriore Insel, sowie das Cerebellum wurden ebenfalls durch alle Stimulationen aktiviert. Aktivierungen im Thalamus fanden sich während Stimulation der linken Körperhälfte, sowie während Stimulation der rechten Oberlippe. Der prämotorische Kortex wurde durch Stimulation der Oberlippe aktiviert. Zudem fanden sich Aktivierungen im mittleren temporalen Kortex und inferioren parietalen Kortex. Die Koordinaten sind in **Tabelle 3.2** aufgeführt.

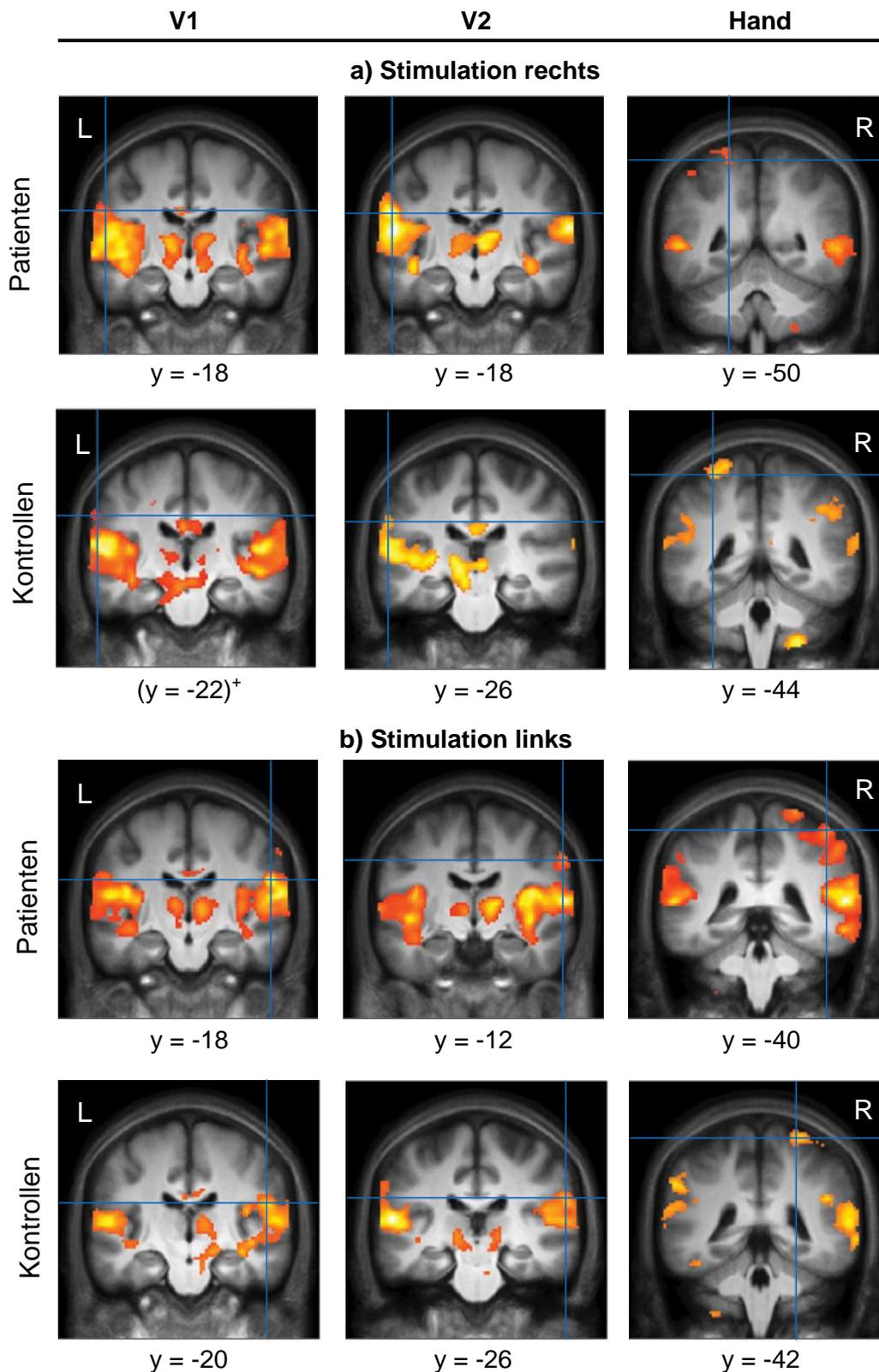


Abbildung 3.5 Aktivierungen in S1, S2 und Thalamus der Patienten- und Kontrollgruppe während Stimulation der **a)** rechten und **b)** linken Stirn, Oberlippe und Hand über dem mean MP-RAGE aller Versuchsteilnehmer (statistischer threshold $p < 0,001$ unkorrigiert, extent threshold 60). Die Fadenkreuze markieren die Maxima der S1 Cluster. Die Farbkodierung gibt die Höhe der t-Werte an. Je höher der t-Wert eines Voxels, desto heller ist die Aktivierung dargestellt. ⁺statistischer Schwellenwert $p < 0,05$.

Patienten													
Stimulation		V1				V2				Hand			
Region	Seite	x	y	z	t-Wert	x	y	z	t-Wert	x	y	z	t-Wert
Stimulation rechts													
S1	L	-58	-18	28	5,36	-58	-18	26	10,17	-20	-50	64	4,92
										-28	-40	50	4,26
S2	L	-56	-16	12	9,68 *	-58	-18	14	10,23 *	-52	-14	14	9,12 *
ant. Insel	L	-32	24	-2	6,76 *	-30	24	-10	5,62	-34	22	-4	7,15 *
post. Insel	L	-44	-16	16	7,51 *	-40	-8	-4	7,93 *	-38	-12	2	7,74 *
Thalamus	L	-14	-18	4	6,91 *	-12	-24	4	5,36 *	-10	-22	4	7,15 *
PMC, BA 6	L	-46	0	56	4,68 *	-56	4	32	5,60	-			
IPC	L	-				-36	-52	48	6,08 *	-			
MTC	L	-60	-64	6	10,36 *	-56	-64	4	7,72 *	-58	-56	6	10,17 *
ant. Cingulum	R	10	28	24	5,28	-				-			
Cerebellum	R	12	-74	-44	11,11	20	-68	-52	7,50	22	-66	-54	8,58
Stimulation links													
S1	R	58	-18	24	10,29 *	62	-12	38	5,76 *	48	-40	60	6,41
										34	-46	50	5,54
S2	R	58	-14	10	12,68 *	62	-14	10	13,00 *	56	-14	8	10,73 *
ant. Insel	R	30	24	-10	6,01	34	26	-8	5,24 *	30	16	-10	8,38 *
post. Insel	R	38	-14	4	7,80 *	42	-10	16	11,37 *	44	-16	14	8,28
Thalamus	R	10	-16	4	7,39 *	14	-14	8	8,94 *	12	-12	6	8,29 *
PMC, BA 6	R	60	6	38	5,87	58	6	38	6,60	-			
IPC	R	40	-46	42	6,04 *	34	-52	42	8,93	32	-54	40	6,55
IFC	R	54	14	12	6,20	48	14	8	8,10	60	16	12	9,16
lat. PFC	R	40	36	22	6,04	48	38	10	5,16	48	36	12	5,56
MTC	R	54	-54	2	10,11 *	52	-46	2	10,43	60	-40	10	13,81 *
Cerebellum	L	-20	-70	-50	6,95	-14	-74	-22	5,63	-16	-70	-32	7,44

*kennzeichnet bilaterale Aktivierung

Tabelle 3.1 Aktivierungsmaxima der somatosensorischen Regionen der Gruppenanalyse innerhalb der Patientengruppe. Statistischer Schwellenwert $p < 0,001$ unkorrigiert, extent threshold 60. S1 = primär somatosensorischer Kortex, S2 = sekundär somatosensorischer Kortex, ant. = anterior, post. = posterior, PMC = prämotorischer Kortex, BA = Brodmann-Areal, IPC = inferiorer parietaler Kortex, MTC = mittlerer temporaler Kortex, IFC = inferiorer frontaler Kortex, lat. PFC = lateraler präfrontaler Kortex.

Kontrollen													
Stimulation		V1				V2				Hand			
Region	Seite	x	y	z	t-Wert	x	y	z	t-Wert	x	y	z	t-Wert
Stimulation rechts													
S1	L	(-62	-22	34	3,42) ⁺	-60	-26	30	4,82	-32	-44	64	5,68
										-18	-48	58	5,09
S2	L	-58	-24	18	10,66 *	-54	-16	12	8,29	-50	-18	14	7,70 *
ant. Insel	L	-26	18	4	7,19	-				-			
post. Insel	L	-40	-20	10	6,38	-38	-12	14	6,30	-40	-16	10	5,52
Thalamus	L	-				-10	-16	4	4,96 *	-			
PMC, BA 6	L	-				-48	-8	52	5,63	-			
IPC	L	-				-60	-40	40	6,44	-			
MTC	L	-58	-68	-6	8,92 *	-				-52	-64	-2	7,40 *
Cerebellum	R	8	-74	-44	5,88 *	24	-70	-54	6,70 *	20	-66	-48	5,38 *
Stimulation links													
S1	R	54	-20	22	6,49 *	62	-26	26	5,57 *	26	-42	68	5,33
S2	R	60	-18	12	6,84 *	54	-22	10	7,91 *	52	-18	14	8,32 *
ant. Insel	R	-			*	-				-			
post. Insel	R	42	-18	16	6,38 *	40	-12	8	7,35 *	36	-14	6	8,62 *
Thalamus	R	10	-18	8	5,06 *	10	-14	6	6,79 *	8	-12	4	4,75
PMC, BA 6	R	-				56	-2	42	6,75	-			
IPC	R	36	-68	46	7,78	56	-40	36	10,80 *	46	-52	44	4,86
MTC	R	54	-54	0	10,42 *	62	-60	-4	7,22 *	54	-56	-4	7,69 *
Cerebellum	L	-32	-58	-52	7,00 *	-16	-74	-46	7,18 *	-16	-74	-52	7,92 *

⁺statistischer Schwellenwert $p < 0.05$

*kennzeichnet bilaterale Aktivierung

Tabelle 3.2 Aktivierungsmaxima der somatosensorischen Regionen der Gruppenanalyse innerhalb der Kontrollgruppe. Statistischer Schwellenwert $p < 0,001$ unkorrigiert, extent threshold 60). S1 = primär somatosensorischer Kortex, S2 = sekundär somatosensorischer Kortex, ant. = anterior, post. = posterior, PMC = prämotorischer Kortex, IPC = inferiorer parietaler Kortex, MTC = mittlerer temporaler Kortex

3.3.2 Vergleich der Gruppen

Stimulation der rechten Hand

Im Gruppenvergleich der Patienten- mit der Kontrollgruppe zeigten Schreibkrampfpatienten eine Überaktivität im primär somatosensorischen Kortex links während Stimulation der rechten Hand. Diese ist in **Abbildung 3.6c** im Vergleich mit den Patienten (**Abbildung 3.6a**) und Kontrollen (**Abbildung 3.6b**) dargestellt. **Abbildung 3.7** zeigt das Ergebnis nach Small Volume-Korrektur mit FWE-korrigiertem Threshold.

Zudem zeigten die Patienten während Stimulation der rechten Hand eine Überaktivität in der kontralateralen anterioren Insel. Die Koordinaten sind **Tabelle 3.3** zu entnehmen.

		Patienten > Kontrollen											
Stimulation		V1				V2				Hand			
Region	Seite	x	y	z	t-Wert	x	y	z	t-Wert	x	y	z	t-Wert
Stimulation rechts													
S1	L	-				-				-26	-42	50	4,33
ant. Insel	L	-				-				-30	16	-6	3,83
Stimulation links													
S2	R	-				64	-12	12	4,14	64	-12	12	4,90
PMC, BA 6	R	-				54	-2	48	3,70	-			
IPC	R	32	-48	44	3,65 *	-				-			

*kennzeichnet bilaterale Aktivierung

Tabelle 3.3 Überaktivierungen der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe während Stimulation der Stirn, Oberlippe und Hand (statistischer Schwellenwert $p < 0,001$ unkorrigiert, extent threshold 60). S1 = primär somatosensorischer Kortex, S2 = sekundär somatosensorischer Kortex, ant. = anterior, PMC = prämotorischer Kortex, BA = Brodmann-Areal, IPC = inferior parietaler Kortex.

Stimulation Hand rechts

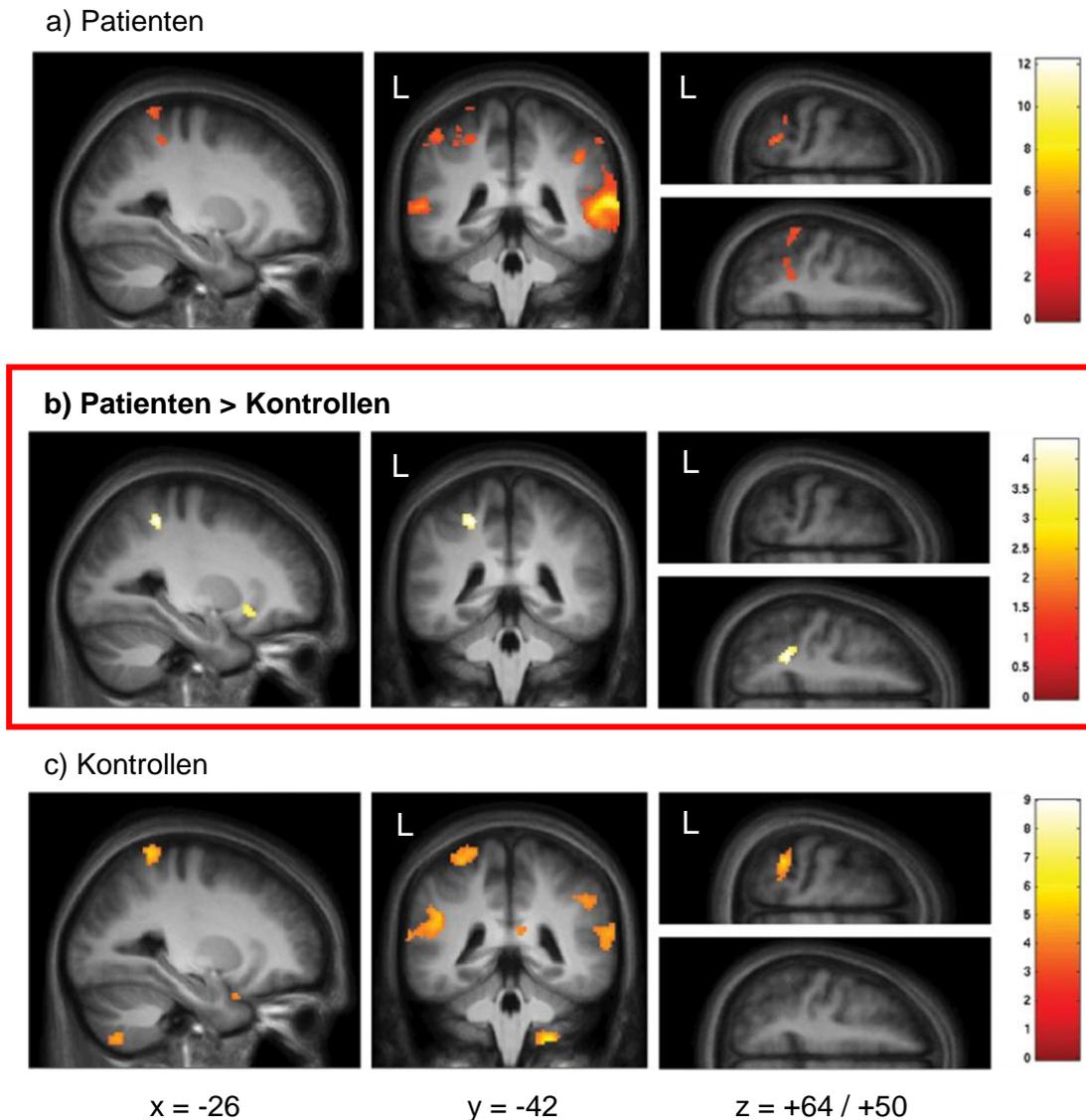


Abbildung 3.6 Während Stimulation der rechten Hand zeigten Patienten mit Schreibkrampf im Vergleich zur Kontrollgruppe **b)** eine signifikante Überaktivität des Handareals des primär somatosensorischen Kortex links. **a)** Zeigt die Aktivierungen innerhalb der Patientengruppe und **c)** innerhalb der Kontrollgruppe während Stimulation der rechten Hand. Statistischer threshold von $p < 0,001$ unkorrigiert, extent threshold 60. Aktivierungen dargestellt über dem mean MP-RAGE aller Versuchsteilnehmer. Die Farbbalken kennzeichnen die t -Level.

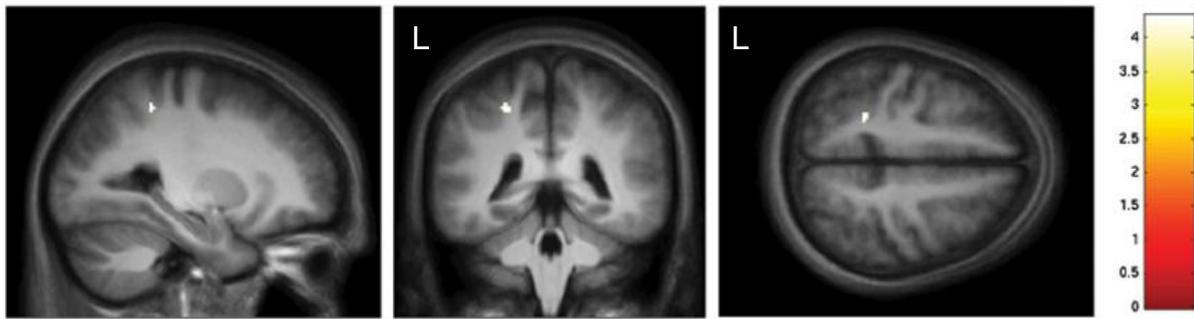


Abbildung 3.7 Gruppenvergleich Patientengruppe gegen Kontrollgruppe nach Small-Volume-Korrektur mit FWE-korrigiertem threshold ($p < 0,05$) über dem mean MP-RAGE aller Versuchsteilnehmer. Der Farbbalken kennzeichnet die t -Level.

Stimulation der linken Hand

Die Stimulation der linken Hand führte bei den Patienten zu einer in **Abbildung 3.8** dargestellten Überaktivität des kontralateralen sekundär somatosensorischen Kortex. Die Koordinate ist in **Tabelle 3.3** aufgeführt. Aktivierungsunterschiede in S1 konnten nicht gezeigt werden.

Stimulation der Gesichtsregionen

Die Gesichtsstimulationen führten nur während Stimulation der linken Gesichtshälfte zu Gruppenunterschieden. Die Stimulation der linken Stirn führte zu einer in **Abbildung 3.9** dargestellten Überaktivität im inferioren parietalen Kortex. Die Stimulation der linken Oberlippe bewirkte die in **Abbildung 3.10** dargestellte Überaktivität der Patientengruppe in S2 kontralateral. Zudem zeigte sich eine stärkere Aktivierung der Patienten im kontralateralen prämotorischen Kortex. Die Koordinaten sind **Tabelle 3.3** zu entnehmen.

Stimulation Hand links

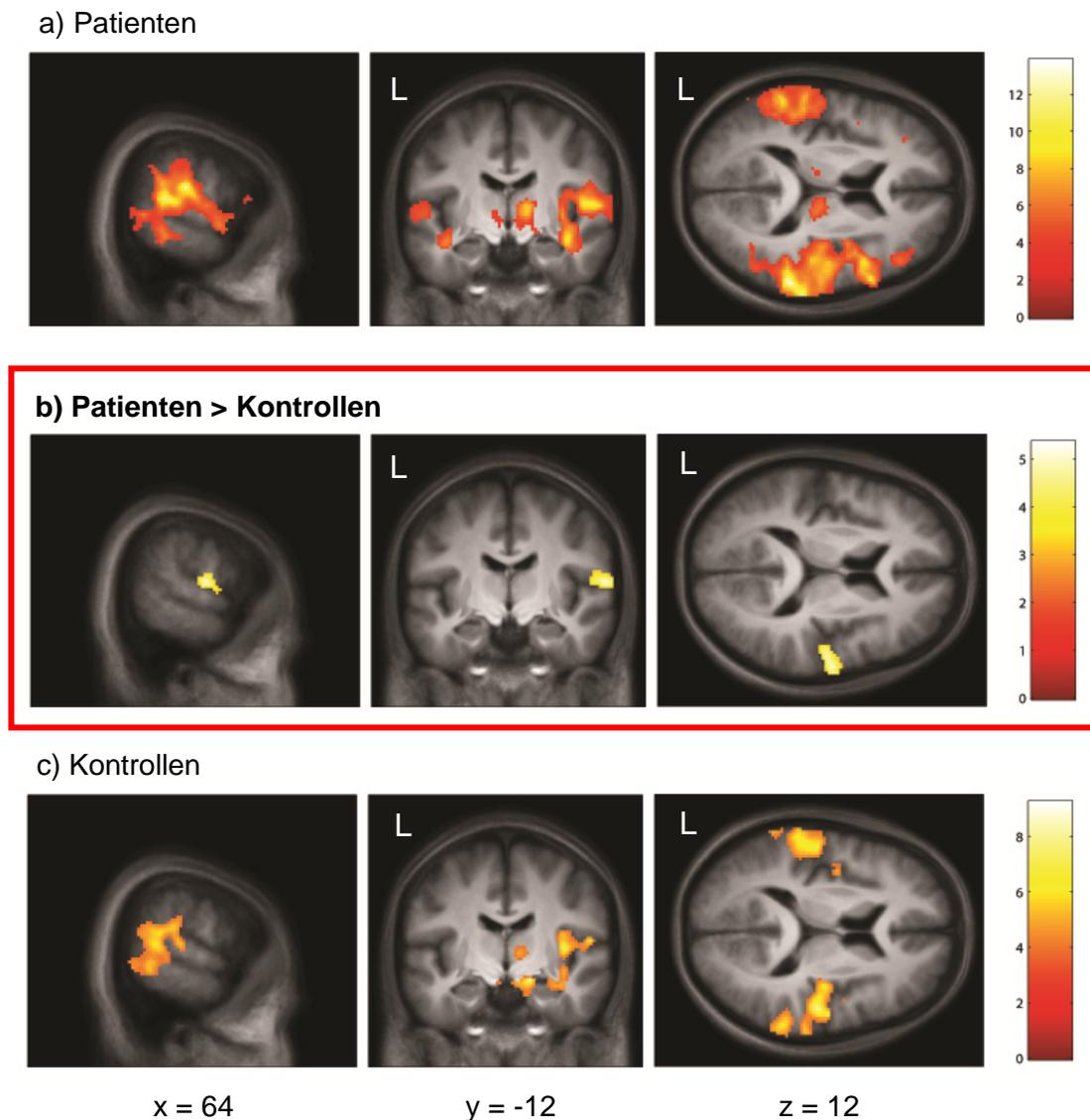


Abbildung 3.8 Während Stimulation der linken Hand zeigten Patienten mit Schreibkrampf im Vergleich zur Kontrollgruppe **b)** eine signifikante Überaktivität in S2. **a)** Zeigt die Aktivierungen innerhalb der Patientengruppe und **c)** innerhalb der Kontrollgruppe während Stimulation der linken Hand. Statistischer threshold von $p < 0,001$ unkorrigiert, extent threshold 60. Aktivierungen dargestellt über dem mean MP-RAGE aller Versuchsteilnehmer. Die Farbbalken kennzeichnen die t -Level.

Stimulation V1 links

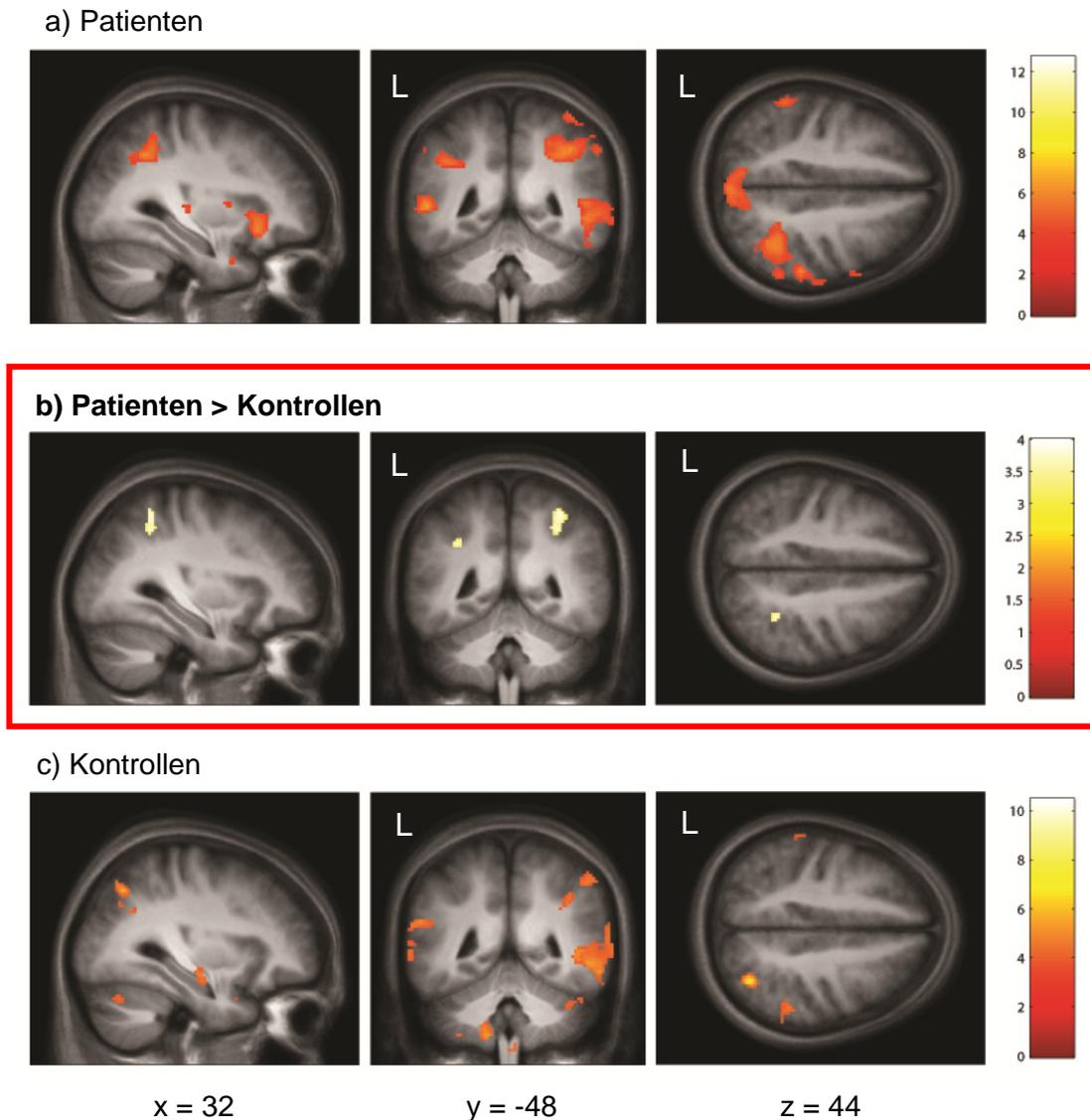


Abbildung 3.9 Während Stimulation der linken Stirn zeigten Patienten mit Schreibkrampf im Vergleich zur Kontrollgruppe **b)** eine signifikante Überaktivität des inferior parietalen Kortex. **a)** Zeigt die Aktivierungen innerhalb der Patientengruppe und **c)** innerhalb der Kontrollgruppe während Stimulation der linken Stirn. Statistischer threshold von $p < 0,001$ unkorrigiert, extent threshold 60. Aktivierungen dargestellt über dem mean MP-RAGE aller Versuchsteilnehmer. Die Farbbalken kennzeichnen die t -Level.

Stimulation V2 links

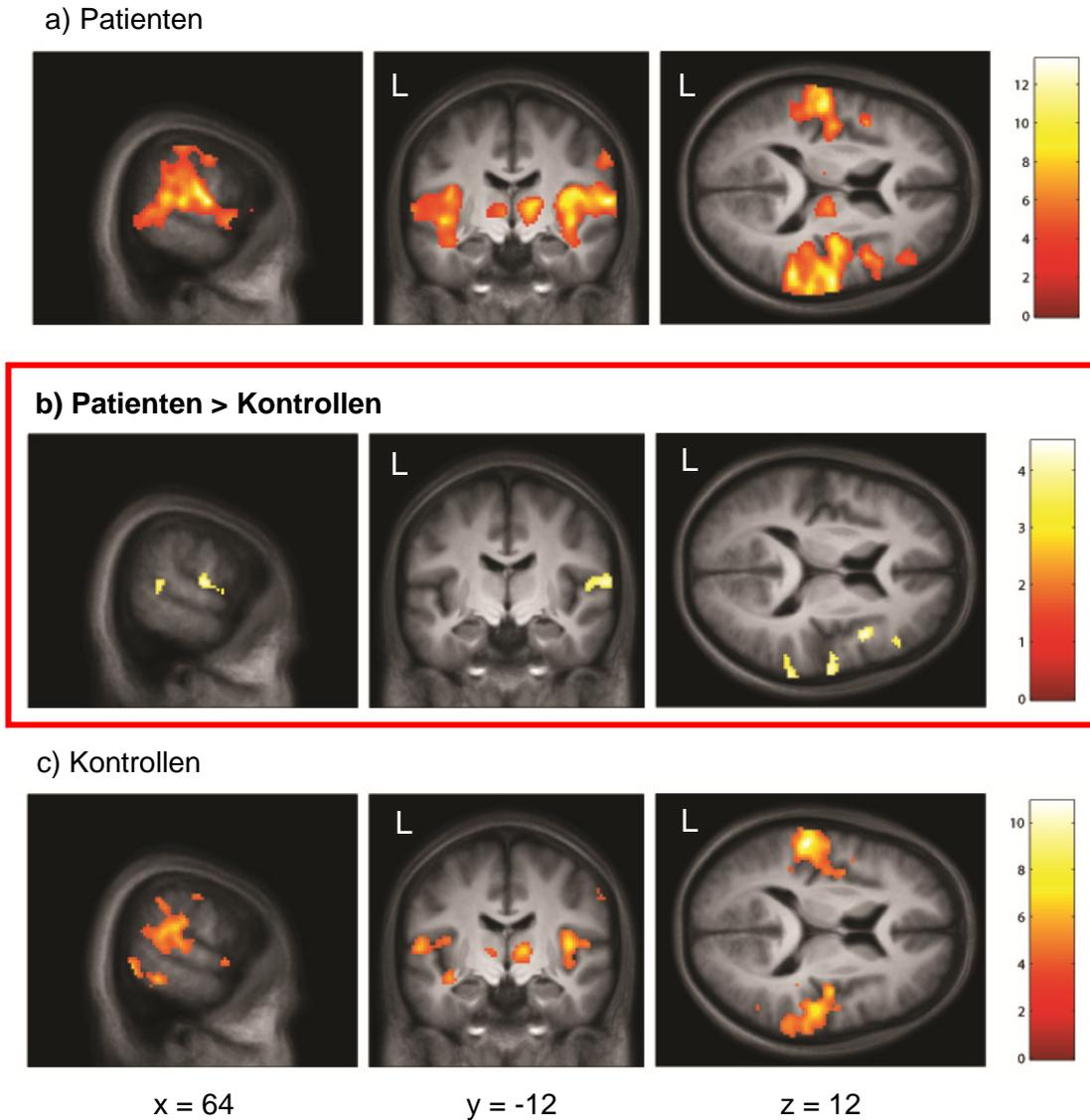


Abbildung 3.10 Während Stimulation oberhalb der linken Oberlippe zeigten Patienten mit Schreibkrampf im Vergleich zur Kontrollgruppe **b)** eine signifikante Überaktivität in S2. **a)** Zeigt die Aktivierungen innerhalb der Patientengruppe und **c)** innerhalb der Kontrollgruppe während Stimulation oberhalb der linken Oberlippe. Statistischer threshold von $p < 0,001$ unkorrigiert, extent threshold 60. Aktivierungen dargestellt über dem mean MP-RAGE aller Versuchsteilnehmer. Die Farbbalken kennzeichnen die t -Level.

3.3.3 Korrelationsanalysen

Die Korrelationsanalysen der Aktivierungen während Stimulation der rechten Hand mit dem ADDS und WCRS, sowie der Erkrankungsdauer, zeigten eine in **Tabelle 3.4** dargestellte negative Korrelation des ADDS mit der Aktivierung des ipsilateralen primär somatosensorischen Rindenareals, sowie eine positive Korrelation mit der Aktivierung des kontralateralen sekundär somatosensorischen Kortex und der Erkrankungsdauer. Die Analyse mit dem WCRS als Kovariate ergab keine signifikanten Korrelationen.

		Patienten			
Stimulation		Hand rechts			
Region	Seite	x	y	z	t-Wert
Positive Korrelation mit					
Erkrankungsdauer:					
S2	L	-66	-12	22	6,57
Negative Korrelation mit:					
ADDS:					
S1	R	18	-42	56	6,73

Tabelle 3.4 Korrelationen des ADDS und der Erkrankungsdauer mit den Aktivierungen während Stimulation der rechten Hand. Angegeben ist die Koordinate des Clustermaximums. Statistischer Schwellenwert $p < 0,001$, unkorrigiert.

4 Diskussion

Mit dieser Studie sollte die zentrale Verarbeitung standardisierter sensorischer Reize betroffener und nicht betroffener Regionen bei Schreibkrampfpatienten untersucht werden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass mittels taktiler Stimulation robuste Aktivierungen in den primär und sekundär somatosensorischen Rindenarealen, sowie im Thalamus und Cerebellum in der Patienten- und der Kontrollgruppe erzielt werden konnten. Die Patienten zeigten dabei im Vergleich zu Gesunden eine signifikante Überaktivität im primär somatosensorischen Kortex der klinisch betroffenen rechten Hand. Keine Unterschiede der S1 Aktivierung wurden hingegen während Stimulation der klinisch asymptomatischen linken Hand und des Gesichtes gefunden wurden. Schreibkrampfpatienten zeigten zudem eine Überaktivität in S2 während Stimulation der linken Hand und der linken Oberlippe.

4.1 Somatosensorische kortikale Repräsentationen

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die bekannte somatotope Organisation des primär somatosensorischen Kortex. Das Handareal lag in beiden Gruppen medial, posterior und superior der Gesichtsrepräsentation. Eine eindeutige Unterscheidung der beiden Gesichtsareale war in keiner der beiden Gruppen möglich.

Die Stimulation der Gesichtsareale führte dabei im Gegensatz zu den Stimulationen der Hände ebenfalls zu Aktivierungen des ipsilateralen primär somatosensorischen Kortex, was sich mit den bisherigen Erkenntnissen deckt. Beispielsweise zeigten Kopietz et al. bilaterale Aktivierungen in S1 nach taktiler Stimulation des Gesichtes (Kopietz et al., 2009). Für das Handareal hingegen gibt es uneinheitliche Ergebnisse. Einige Studien fanden bilaterale Aktivierungen (Hansson et al., 1999), andere konform zu unseren Ergebnissen ausschließlich kontralaterale S1 Aktivierungen (Chen et al., 2008) oder eine Aktivierung des kontralateralen primär somatosensorischen Kortex bei Deaktivierung des ipsilateralen S1 Kortex (Hlushchuk et al., 2006).

Der sekundär somatosensorische Kortex wurde durch fast alle Stimulationen bilateral aktiviert, meist stärker in der rechten Hemisphäre. Dies passt zu den Ergebnissen

früherer Studien. S2 wird sowohl durch kontralaterale, wie auch durch ipsilaterale Stimulationen aktiviert und ist an der sensomotorischen Integration beteiligt (Disbrow et al., 2001; Hinkley et al., 2007), die vorwiegend in der rechten Hemisphäre lokalisiert zu sein scheint (Dresel et al., 2006).

4.2 Überaktivität im primär somatosensorischen Handareal

Schreibkrampfpatienten zeigten eine vermehrte Aktivität des primär somatosensorischen Kortex während Stimulation der rechten Hand. Dies stimmt mit der klinisch betroffenen Körperregion überein. Für die ebenfalls stimulierten Gesichtsregionen wurden keine signifikanten Unterschiede der S1 Aktivierung zwischen Patienten und Kontrollen gefunden, was zur Tatsache passt, dass Schreibkrampf meist auf die Hände limitiert bleibt und sich nicht auf andere Körperregionen ausweitet. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei Schreibkrampfpatienten die Dysfunktion des primär somatosensorischen Kortex auf die klinisch betroffene Region beschränkt ist. Dieses Ergebnis deckt sich mit unseren Erwartungen, da bisher bei Schreibkrampf keine Veränderungen des primär somatosensorischen Kortex anderer Körperregionen als der Hände gefunden wurden.

Studien mit rein sensorischen Stimulationsparadigmen bei Schreibkrampfpatienten gibt es bisher nicht sehr viele. Eine Überaktivität im primär somatosensorischen Handareal ist konsistent mit den Ergebnissen einer fMRT-Studie von Sanger. Hier wurde versucht, die S1 Aktivierung nach simultaner Stimulation zweier Finger mittels einer Zahnbürste durch die Aktivierung der Finger bei separater Stimulation vorherzusagen. Bei Schreibkrampfpatienten zeigte sich dabei ein nicht-linearer signifikanter Aktivitätsanstieg im primär somatosensorischen Handareal (Sanger et al., 2002). Dieser nicht-lineare Aktivitätsanstieg simultaner Stimuli könnte zur Überaktivierung im S1 Areal durch repetitive Stimulation passen. Durch mehrere Reize scheint es zu einem übermäßigen Aktivitätsanstieg im S1 Areal zu kommen.

Andere Studien konnten keine Unterschiede oder eine verminderte S1 Aktivierung finden. Die Versuchsteilnehmer einer Studie von Peller et al. sollten die Ausrichtung eines Gitters, das auf den Zeigefinger aufgelegt wurde, unterscheiden. Dabei zeigte

sich eine Überaktivität der Basalganglien bei Schreibkrampfpatienten, jedoch keine Unterschiede der S1 Aktivierung (Peller et al., 2006). Tempel et al. zeigten in einer PET-Studie einen reduzierten Blutfluss im primär sensomotorischen Kortex während Vibration der Hand (Tempel et al., 1993).

Diese uneinheitlichen Ergebnisse der S1-Aktivierung könnten durch die unterschiedlichen verwendeten Tasks zu Stande kommen. Die Diskrimination einer Gitterausrichtung stellt höhere integrative Aufgaben an den Patienten. Vibrotaktile Stimulation kann Artefakte oder störende Muskelkontraktionen verursachen. Erstmals konnten wir in dieser Studie Veränderungen der Aktivierung des primär somatosensorischen Kortex mit einem einfachen standardisierten sensorischen Task zeigen.

Passend sind die Ergebnisse unserer Studie auch zu Untersuchungen mit motorischen Tasks. Die Arbeitsgruppen von Hu und Preibisch fanden eine Überaktivität im S1 Areal der Hand während dem Schreiben (Hu et al., 2006; Preibisch et al., 2001). Lerner et al. zeigten in einer PET-Studie, ebenfalls während dem Schreiben, einen signifikant höheren Blutfluss bei Schreibkrampfpatienten im primär somatosensorischen Kortex (Lerner et al., 2004). Der sensorische Input während dem Schreiben scheint also ebenso zu einer übermäßigen Aktivierung des primär somatosensorischen Kortex zu führen, wie die taktile Stimulation in unserer Studie. Möglicherweise tragen dabei allerdings Dystonie-bedingte Verkrampfungen zu einem veränderten sensorischen Input bei.

Auch hier gibt es jedoch divergierende Ergebnisse. In einer fMRT-Studie von Oga sollten die Versuchsteilnehmer einen Relaxations-Task, mit mäßiger Muskelkontraktion in horizontaler Handgelenksstellung, und einen Kontraktions-Task, mit stärkerer Muskelkontraktion in Extension des Handgelenks, durchführen. Patienten mit Schreibkrampf zeigten während beiden Tasks ein vermindertes Volumen der S1 Aktivierung (Oga et al., 2002). Ibanez et al. fanden einen verminderten zerebralen Blutfluss im S1 Areal ebenfalls während eines Kontraktions-Tasks, jedoch keine Unterschiede in der S1 Aktivierung während Schreiben oder Klopfen (Ibanez et al., 1999). Möglicherweise sind diese Unterschiede ebenso durch die verschiedenen verwendeten Tasks zu erklären. Länger anhaltende Muskelkontraktionen scheinen zu verminderten Aktivierungen des S1 Areals zu

führen, wohingegen Schreiben und sensorische taktile Stimulation eher zu Überaktivierungen führt. Denkbar wäre, dass der sensorische Input über die Haut beim Schreiben und taktile Stimulation die Ursache dieser Unterschiede ist.

Betrachtet man die verschiedenen fokalen Dystonieformen, zeigen sich ebenfalls Unterschiede. Dresel et al. fanden bei Patienten mit orofazialer Dystonie eine Unteraktivität des primär somatosensorischen Kortex mit dem gleichen Stimulationsparadigma (Dresel et al., 2011). Unterschiede durch verschiedene Studiendesigns sind somit nicht anzunehmen. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass es bei Schreibkrampfpatienten durch das Schreiben, mit einem unabdingbaren sensorischen Feedback, zum Auftreten dystoner Bewegungen kommt, wohingegen orofaziale Dystonie unabhängig von der Ausführung bestimmter Bewegungen auftritt. Dass das sensorische System jedoch auch bei Task-unabhängigen Dystonien eine Rolle spielt, zeigt die ‚geste antaagonistique‘. Mittels eines sensorischen Reizes können dystone Bewegungen kupiert werden. Zusammenfassend deuten die Ergebnisse dieser Studien daraufhin, dass es Unterschiede in der Pathophysiologie Task-induzierter und Task-unabhängiger fokaler Dystonien gibt.

4.2.1 Mögliche Ursachen der Überaktivität in S1

Studien zeigten, dass Dystoniepatienten Veränderungen in der Empfindung sensorischer Stimuli aufweisen, wie beispielsweise ein vermindertes räumliches und zeitliches Unterscheidungsvermögen (Bara-Jimenez et al., 2000a; Bara-Jimenez et al., 2000b; Molloy et al., 2003). Die Auswertung der Verhaltensdaten unserer Studie ergab, dass Patienten und Probanden vergleichbare Berührungs- und Schmerzschwellen aufwiesen. Zudem gab es keine Hinweise auf Unterschiede der empfundenen Stimulusintensität zwischen den beiden Gruppen oder Abweichungen des Stimulationsortes. Dies zeigt, dass durch die taktilen Stimulationen in beiden Gruppen vergleichbare Berührungsreize an konstanten Stimulationsorten erzeugt wurden und so insgesamt von vergleichbaren Stimulationsbedingungen in beiden Gruppen auszugehen ist. Es ist daher unwahrscheinlich, dass die gefundenen Gruppenunterschiede auf eine veränderte Empfindung der Stimulationen bei Schreibkrampfpatienten zurückzuführen ist.

Loss of inhibition

Studien wiesen nach, dass es bei Dystoniepatienten zu vermindert funktionierenden inhibierenden Netzwerken auf verschiedenen Ebenen des zentralen Nervensystems kommt. Eine zentrale Rolle spielen dabei möglicherweise die Basalganglien. Vorangegangene Studien zeigten für motorische Bahnen, dass bei Schreibkrampfpatienten ein Ungleichgewicht der exzitatorischen und inhibitorischen Verbindungen der Basalganglien vorliegt und exzitatorische Verbindungen relativ stärker aktiv sind (Blood et al., 2004). Über den Thalamus könnte dieser verminderte hemmende Einfluss zu einer verstärkten Aktivierung des Kortex führen (Hallett, 2006; Hallett, 2011). Denkbar wäre, dass ähnlich auch im sensorischen System vermindert aktive inhibitorische Verbindungen übermäßige kortikale Aktivität begünstigen.

Dass es bei Schreibkrampfpatienten zu Veränderungen funktioneller Beziehungen zwischen subkortikalen und kortikalen Hirnregionen kommt, zeigten kürzlich Dresel et al. in einer Konnektivitätsstudie. Schreibkrampfpatienten wiesen eine verminderte positive funktionelle Konnektivität zwischen Thalamus und Globus pallidum und dem primär sensomotorischen Kortex auf (Dresel et al., 2014). Weitere Veränderungen kortiko-subkortikaler Verbindungen zeigte eine Diffusions-Tensor-Bildgebungsstudie. Delmaire et al. fanden unter anderem Veränderungen der Verbindungen von Thalamus und Capsula interna zum primär somatosensorischen Kortex (Delmaire et al., 2009). Die taktile Stimulation in unserer Studie führte bei fast allen Versuchsteilnehmern zu Aktivierungen im Thalamus, sodass Veränderungen thalamo-kortikaler Bahnen oder eine Überaktivität des Thalamus (Peller et al., 2006) zur Überaktivität in S1 beitragen könnten.

Weiterhin gibt es Hinweise, dass auch das Kleinhirn Einfluss auf die Aktivität primär somatosensorischer Rindenareale hat. Bei fast ausnahmslos allen unseren Versuchsteilnehmern kam es durch die taktile Stimulation zu Aktivierungen des Cerebellums und dass das Kleinhirn Einfluss auf die kortikale Erregbarkeit hat, ist bekannt (Daskalakis et al., 2004; Oulad Ben Taib et al., 2005). Dresel et al. zeigten, dass es bei Schreibkrampfpatienten zu einer verstärkten negativen funktionellen Konnektivität des Kleinhirns mit primär und sekundär somatosensorischen Rindenarealen kommt (Dresel et al., 2014).

Ein weiterer „Loss of inhibition“ liegt bei Dystoniepatienten im Sinne einer verminderten räumlichen und zeitlichen surround inhibition im sensorischen System vor (Frasson et al., 2001; Tinazzi et al., 2000). Diese sogenannte Umfeldinhibierung trägt zur präzisen Wahrnehmung sensorischer Stimuli und Kontrastverschärfung bei. Ist diese nun bei Schreibkrampfpatienten verringert, könnte dies dazu beitragen, dass nicht nur, die für die stimulierte Region spezifischen primär somatosensorischen Neurone aktiviert werden, sondern auch weitere Neurone im Umfeld und es damit zu einer fehlenden Fokussierung der kortikalen Reizantwort kommt. Ein Verlust der zeitlichen surround inhibition könnte länger andauernde Aktivierungen und eine Summation der Aktivierungen durch die repetitiven Stimulationen bewirken. Dies könnte dann zu übermäßiger kortikaler Aktivierung führen.

Der genaue physiologische Mechanismus der „surround inhibition“ ist bisher jedoch nicht verstanden. Hallett vermutet, dass die bei Dystoniepatienten eingeschränkte Funktion kortikaler inhibierender Netzwerke ein Entstehen der „surround inhibition“ erschweren könnte (Hallett, 2011). Dies könnte somit das grundlegendere Problem sein.

Veränderte Somatotopie primär somatosensorischer Rindenareale

Bisherige Studien untersuchten die primär somatosensorischen Repräsentationen der Finger und zeigten einheitlich geringere Abstände der einzelnen primär somatosensorischen Fingerareale bei Schreibkrampfpatienten. Bara-Jimenez et al. zeigten durch SEP-Mapping der betroffenen Hand, dass die somatosensorischen Repräsentationsareale der einzelnen Finger in S1 näher beieinander lagen als bei Gesunden (Bara-Jimenez et al., 1998). Studien mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) zeigten ähnliche Ergebnisse. Die Finger-Repräsentationen der beim Schreiben am wichtigsten Finger D1-D3 lagen sowohl in der primär somatosensorischen Area 3b (Nelson et al., 2009), als auch in Area 1 enger beieinander (Butterworth et al., 2003). Zudem zeigten sich Umkehrungen der Topographie und Überlappungen der Areale (Nelson et al., 2009).

Studien an Gesunden belegen, dass es zu größeren relativen Überlappungen der jeweiligen S1 Areale in Abhängigkeit von der Stimulusintensität kommt (Krause et al., 2001). Zudem führte eine mit einem motorischen Task synchrone, über Wochen immer wieder ausgeübte taktile Stimulation mehrerer Finger bei Nachtaffen zu „multi-

digit receptive fields“. Dies sind rezeptive Felder, die Repräsentationsareale mehrerer Finger umfassen (Wang et al., 1995). Asynchrone Stimulation hingegen führte zur räumlichen Trennung der Fingerareale in S1. Nachtaffen, die nach exzessiver Ausübung eines motorischen Tasks eine Bewegungsstörung der Hand entwickelten, zeigten 10-20fach vergrößerte rezeptive Felder (Byl et al., 1996b). Dedifferenzierung bzw. Vergrößerung rezeptiver Felder scheint also durch übermäßigen sensorischen Input während motorischen Tasks und exzessives motorisches Training entstehen zu können.

Schreiben ist ein häufig ausgeübter motorischer Task, währenddessen mehrere Finger und die Hand gleichzeitig sensorische Inputs erhalten. Daher ist es gut vorstellbar, dass es auch bei Schreibkrampfpatienten zur Vergrößerung oder Überlappung der rezeptiven Felder kommt. Bisher wurde meist argumentiert, dass eine Dedifferenzierung und geringere Fokussierung zu einer verminderten Aktivierung von S1 führt (Dresel et al., 2011), jedoch wäre auch das Gegenteil denkbar. Gleichzeitige sensorische Inputs mehrerer Finger könnten bei überlappenden Repräsentationsarealen zur gleichzeitigen Reizung benachbarter oder gleicher Neurone und damit stärkerer Aktivierung von S1 führen.

Ähnliche Ergebnisse brachte eine Studie über Handdystonie bei Musikern. Beim sogenannten Musikerkrampf handelt es sich um eine fokale Dystonie der Hand, die meist professionelle Berufsmusiker betrifft und zum Verlust der Bewegungskontrolle einzelner Finger führt. Auch bei diesen Patienten vermuteten die Autoren eine Fusion der primär somatosensorischen Fingerrepräsentationen der dystonen Hand (Elbert et al., 1998). Bei Musikerkrampf zeigten fMRT-Studien eine Überaktivität des somatosensorischen Kortex beim Auftreten der Dystonie (Pujol et al., 2000). Der Musikerkrampf weist wie auch der Schreibkrampf eine hohe Aufgabenspezifität auf. Das Spielen eines Musikinstruments stellt bei Berufsmusikern einen häufig durchgeführten „Task“ dar, währenddessen das Gehirn wie auch beim Schreiben kutane und kinästhetische Inputs erhält. Somit ist es nicht verwunderlich, dass bei beiden Dystonieformen ähnliche Ergebnisse gefunden wurden.

Maladaptive Plastizität

Als mögliche Ursachen der veränderten Somatotopie wird eine veränderte kortikale Plastizität bei Schreibkrampfpatienten diskutiert. PAS-Studien zeigten eine vorübergehend abnorm erhöhte Erregbarkeit von S1 durch periphere Nervenstimulation und anschließender TMS über dem primär somatosensorischen Kortex (Tamura et al., 2008) und stützen damit die Vermutung einer vermehrten Plastizität bei Dystoniepatienten.

Als Ursache dieser veränderten neuronalen Plastizität werden unzureichende Kontrollmechanismen diskutiert. Normalerweise stabilisieren sogenannte homöostatische Mechanismen die Erregbarkeitslevel der Neuronen und halten so plastische Veränderungen in einem sinnvollen Rahmen. In Abhängigkeit von der Aktivität des postsynaptischen Neurons werden synaptische Verbindungen gestärkt bzw. abgeschwächt (Quartarone et al., 2011). Bei Schreibkrampfpatienten scheinen diese Mechanismen nur unzureichend zu funktionieren (Quartarone et al., 2005), was zu kortikaler Überaktivität beitragen könnte. Vermindert funktionierende hemmende Netzwerke könnten dabei das grundlegende Problem sein und vermehrte kortikale Plastizität begünstigen.

4.3 Überaktivität im sekundär somatosensorischen Rindenareal

Zu einer Überaktivität im kontralateralen sekundär somatosensorischen Kortex kam es während Stimulation der linken Hand, wie auch während Stimulation der linken Oberlippe. Dies zeigt, dass Schreibkrampfpatienten Veränderungen im somatosensorischen System aufweisen, die über die primär somatosensorischen Repräsentationsareale betroffener Körperregionen hinaus gehen. Mit der gefundenen Überaktivität von S2 während Stimulation der linken Oberlippe sind auch Regionen betroffen, auf sich die Krankheit nur selten im Verlauf ausweitet. Die hier gefundenen Veränderungen des rechten sekundär somatosensorischen Areals passen zu Hinweisen, dass S2 als Zentrum für sensomotorische Integration, hauptsächlich in der rechten Hemisphäre lokalisiert ist (Dresel et al., 2006). Zudem gibt es Hinweise für weitere lateralisierte Funktionen, wie beispielsweise Graphästhesie (Fähigkeit, auf die Haut geschriebene Symbole ohne Sicht zu erkennen), Lagesinn und Stereognosie (Fähigkeit, Gegenstände durch Betasten ohne Sicht zu erkennen) (Knecht et al., 1996). Diese scheinen ebenfalls spezifisch in

der rechten Hemisphäre verarbeitet zu werden und sind bei Patienten mit fokaler Handdystonie eingeschränkt (Byl et al., 1996a; McKenzie et al., 2003).

Nur wenige andere Studien fanden bisher Unterschiede der S2-Aktivierung bei Dystoniepatienten während sensorischer Tasks. Beispielsweise fanden Butterworth et al. bei Patienten mit fokaler Handdystonie eine verminderte Aktivität von S2 während vibrotakter Stimulation der dominanten Hand (Butterworth et al., 2003). Zu berücksichtigen ist jedoch, dass es sich vibrotakter Stimulation um eine deutlich hochfrequentere Stimulationsform handelt. Die Stimuli wurden hier mit einer Frequenz von ca. 80Hz verabreicht. Dolberg et al. untersuchten die Reizverarbeitung sensorischer Stimuli bei Schreibkrampfpatienten in einer MEG-Studie. Patienten zeigten sowohl während Stimulation der betroffenen, wie auch der nichtbetroffenen Hand, eine erhöhte Antwortamplitude auf taktile Stimuli bilateral über den sekundär somatosensorischen Rindenarealen (Dolberg et al., 2011). Die Stimuli wurden hier mit einer Frequenz von 3Hz verabreicht wurden. Dies passt zu den Ergebnissen unserer Studie, in der mit einer ähnlichen Frequenz stimuliert wurde und könnte wieder auf Stimulus-abhängige Ergebnisse hindeuten.

Bei Patienten mit orofazialer Dystonie kam es mittels der gleichen taktilen Stimulationsanlage wie in unserer Studie, zu einer Unteraktivität der rechten sekundär somatosensorischen Rindenareale, sowohl während Stimulation der rechten, als auch der linken Hand (Dresel et al., 2011). Gegensätzliche Ergebnisse bei unterschiedlichen Dystonieformen fanden sich ebenfalls mittels motorischer Tasks. „Fingertapping“ führte bei Schreibkrampfpatienten zu verminderter S2-Aktivierung (Islam et al., 2009), bei zervikaler Dystonie hingegen zu verstärkter S2-Aktivierung (Opavsky et al., 2011).

Die bisherigen Ergebnisse sind damit inkonsistent. Die Aufgaben des sekundär somatosensorischen Kortex umfassen die Diskrimination (Jiang et al., 1997), sowie Lernen und Merken taktiler Tasks (Ridley et al., 1976). Er ist an sensomotorischer Integration, der Integration von Informationen aus beiden Körperhälften (Hoechstetter et al., 2001) und der Aufmerksamkeitsmodulation somatosensorischer Stimuli beteiligt (Burton et al., 1999; Chen et al., 2008). S2 umfasst damit höhere und

komplexere Funktionen als S1. Zudem erhält der sekundär somatosensorische Kortex Afferenzen aus beiden Körperhälften und wird durch sensorische Stimuli meist bilateral aktiviert. All dies erschwert die Rolle des sekundär somatosensorischen Kortex in der Pathophysiologie der Dystonie exakt zu verstehen und ist damit neben den verschiedenen verwendeten Tasks und unterschiedlichen Dystonieformen möglicherweise mit ein Grund für die Uneinheitlichkeit der Ergebnisse bisheriger Studien.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Veränderungen des somatosensorischen Systems bei Schreibkrampfpatienten über primäre Rindenareale hinausgehen und zudem auch sensorische Rindenareale asymptomatischer Körperregionen betreffen, auf die sich die Krankheit normalerweise nicht ausweitet. Dies spricht für grundlegende Veränderungen des somatosensorischen Systems bei Dystoniekpatienten.

4.3.1 Mögliche Ursachen der Überaktivität in S2

Die Ursache veränderter somatosensorischer Reizverarbeitung in S2 könnten analoge Mechanismen sein, wie die, die in Kapitel 4.2.1 für S1 bereits diskutiert wurden, wie ein „loss of inhibition“ oder maladaptive Plastizität. Zudem scheint es auch in S2 eine somatotopie Abbildung der Körperregionen zu geben (Eickhoff et al., 2007), die bei fokaler Dystonie vermutlich ebenfalls gestört ist (Butterworth et al., 2003) und möglicherweise so zu veränderten Aktivierungen beiträgt.

Wahrscheinlich ist, dass ein Großteil der vermehrten Aktivierung von S2 in der Interaktion von S2 mit anderen Strukturen begründet ist. Die Verschaltung von S1 und S2 konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden, jedoch zeigten sich in Studien Hinweise, dass ein großer Teil sensomotorischer Informationen über serielle Verschaltung von S1 an S2 weitergegeben wird (Blatow et al., 2007; Hari et al., 1993; Pons et al., 1987). Dies könnte bedingen, dass Veränderungen der primär somatosensorischen Rindenareale zur veränderten Reizverarbeitung in S2 beitragen. S2 erhält zudem über Thalamuskern Afferenzen aus beiden Körperhälften. Wie bereits beschrieben, zeigten Studien vergrößerte thalamische receptive Felder bei Dystoniekpatienten (Lenz et al., 1999), sowie eine Überaktivität des Thalamus bei

Schreibkrampfpatienten bei der Diskrimination einer Gitterausrichtung (Peller et al., 2006).

Weiterhin erhalten sekundär somatosensorische Rindenareale über kommissurale Fasern Inputs des kontralateralen S2 Areals. Ein „loss of inhibition“ scheint bei Dystoniepatienten auch im Sinne einer verminderten interhemisphärischen Hemmung vorzuliegen (Nelson et al., 2010), was so ebenfalls zu einer verstärkten Aktivität von S2 beitragen könnte.

4.4 Korrelation der Aktivierungen mit Erkrankungsschwere und -dauer

Korrelationsanalysen zeigten eine negative Korrelation des ADDS mit der Aktivierung des ipsilateralen S1 Areals während Stimulation der rechten Hand. Zudem zeigte sich eine positive Korrelation der Aktivierung des kontralateralen sekundär somatosensorischen Rindenareals während Stimulation der rechten Hand mit der Erkrankungsdauer. Diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass es bei schwerer und länger erkrankten Patienten zu stärkeren Aktivierungen in den sensorischen Rindenregionen kommt. Dass es dabei auch zu verstärkter Aktivierung im ipsilateralen S1-Areal kommt, spricht dafür, dass auch das S1-Areal der nicht betroffenen Hand Veränderungen aufweist.

Andere Studien fanden ebenfalls Hinweise auf einen Zusammenhang der Erkrankungsschwere und -dauer mit dem Ausmaß somatosensorischer Veränderungen. Meunier et al. fanden beispielsweise entsprechende Ergebnisse für das S1-Areal der nicht betroffenen Hand. Die Desorganisation des S1-Areals der nicht betroffenen Hand korrelierte mit der motorischen Beeinträchtigung durch die Dystonie der betroffenen Hand (Meunier et al., 2001). Bara-Jimenez et al. untersuchten mittels SEPs und fMRT die S1-Repräsentationen der Finger bei Schreibkrampfpatienten. Bei schwerer erkrankten Patienten kam es dabei zu größeren Veränderungen der primär somatosensorischen Repräsentationsareale (Bara-Jimenez et al., 1998).

Ähnliche Ergebnisse zeigten auch Studien mit motorischen Tasks. Die gemessene S1-Aktivierung während „Fingertapping“ des rechten Zeigefingers korrelierte mit

einem subjektiven Dystoniescore, in dem die Patienten die Schwere des erfahrenen Muskelkrampfes einschätzten. Darüber hinaus zeigte sich eine Korrelation der (hier ipsilateralen) S2-Aktivierung mit einer währenddessen abgeleiteten EMG-Messung der Muskelaktivität (Lerner et al., 2004).

Diese Ergebnisse deuten auf einen Zusammenhang hin zwischen dem Ausmaß der Veränderungen des somatosensorischen Systems und der Erkrankungsdauer und -schwere. Dies scheint dabei über die primär somatosensorischen Rindenareale hinaus zu gehen und größere Teile des somatosensorischen Systems zu umfassen. Dass es bei schwerer und länger erkrankten Patienten zu größeren Veränderungen im sensorischen System kommt, unterstreicht die Bedeutung des somatosensorischen Systems in der Pathophysiologie der Dystonie.

4.5 Endophenotypisches Merkmal oder Folge der Dystonie?

Taktile Stimulation stellt einen rein sensorischen Task dar, durch den keine dystonen Bewegungen ausgelöst wurden. Dies spricht dafür, dass die hier gefundene Dysfunktion des somatosensorischen Systems unabhängig von motorischen Symptomen auftritt und eine fundamentale Veränderung bei Schreibkrampfpatienten darstellt. Ob diese Veränderungen sekundär durch die Dystonie entstehen oder umgekehrt, der Schreibkrampf dadurch mit verursacht wird, ist bisher nicht geklärt.

Bezüglich des primär somatosensorischen Kortex brachten bisherige Studien uneinheitliche Ergebnisse. Meunier et al. fanden auch Veränderungen der primär somatosensorischen Fingerrepräsentationen der nicht vom Schreibkrampf betroffenen linken Hand und vermuteten daher eine initiale intrinsische Dysfunktion des Gehirns (Meunier et al., 2001). Andere Studien fanden bei Musikerkrampf nur Veränderungen der S1 Areale der dominanten, betroffenen Hand (Elbert et al., 1998). Die Ergebnisse unserer Studie zeigten zwar nur Veränderungen der S1-Aktivierung während Stimulation der rechten Hand, jedoch zeigte sich zudem eine Korrelation der Aktivierung des ipsilateralen S1-Areals während Stimulation der rechten Hand mit dem Ausmaß der klinischen Beeinträchtigung durch die Dystonie. Dies deutet darauf hin, dass sich die Veränderungen im primär somatosensorischen Kortex mit der Schwere der Krankheit ausweiten. Dass mittels sensorischem Training

eine Normalisierung der Repräsentationen und Verbesserung der Dystonie erzielt werden kann (Nelson et al., 2009), könnte daraufhin deuten, dass die sensorischen kortikalen Anomalien in S1 erst im Verlauf der Krankheit entstehen.

Unsere Studie zeigte zudem Veränderungen der sekundär somatosensorischen Rindenareale asymptomatischer Körperregionen, auf die sich die Krankheit normalerweise nicht ausweitet. Dies spricht für tiefgreifende Veränderungen in S2. Zudem scheint es einen Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und dem Ausmaß somatosensorischer Veränderungen in S2 zu geben. Das deutet zwar daraufhin, dass diese Dysfunktionen im Verlauf des Krankheitsprozesses zunehmen, jedoch lässt dies keine eindeutigen Rückschlüsse zu ob sie bereits als intrinsische Veränderungen vor Ausbruch der Dystonie vorhanden sind.

Um eindeutig zu klären, ob die veränderten kortikalen Repräsentationen und die Überaktivität somatosensorischer Rindenareale prädisponierend vor Ausbruch der Dystonie existent sind oder erst im Verlauf durch die Dystonie entstehen, sind weitere vergleichbare standardisierte Untersuchungen betroffener und nicht betroffener Körperregionen bei Patienten mit unterschiedlichen fokalen Dystonieförmern und beispielsweise asymptomatischen engen Verwandten nötig.

4.6 Fazit

Mit der verwendeten Methode konnten robuste Aktivierungen in sensorischen Rindenarealen in beiden Gruppen erzeugt werden. Die vermehrte Aktivierung des kontralateralen primär somatosensorischen Handareals während taktiler Stimulation der rechten Hand bei Schreibkrampfpatienten entspricht der klinisch betroffenen Körperregion. Dass keine Unterschiede der S1-Aktivierungen der asymptomatischen Körperregionen gefunden wurden, stimmt mit der Tatsache überein, dass Schreibkrampf meist auf die Hände beschränkt bleibt. Dass auch Veränderungen sekundär somatosensorischer Areale während Stimulation asymptomatischer Körperregionen gefunden wurden und die Patienten während des Experiments asymptotisch waren, zeigt dass das somatosensorische System bei Schreibkrampfpatienten umfassende, fundamentale Veränderungen aufweist. Das

Ausmaß dieser Veränderungen scheint dabei in Zusammenhang zu stehen mit der Erkrankungsdauer und -schwere.

Die genauen Zusammenhänge der bisherigen pathophysiologischen Erkenntnisse sind noch nicht genau verstanden, jedoch scheinen eingeschränkt funktionierende hemmende Netzwerke ein grundlegendes Problem zu sein. Möglich wäre, dass Veränderungen der Basalganglien über kortiko-subkortikale Bahnen zu eingeschränkt funktionierenden kortikalen Netzwerken und damit maladaptiver Plastizität, veränderter Somatotopie und abnormen kortikalen Aktivierungen führen.

Bisherige Studien brachten Hinweise, dass Dystoniepatienten bestimmte prädisponierende Eigenschaften aufweisen. Es bedarf weiterer standardisierter Untersuchungen zur Klärung ob die hier gefundenen Veränderungen erst mit der Dystonie entstehen oder eine endophänotypische Prädisposition darstellen.

4.7 Limitationen der Methode

Funktionelle Magnetresonanztomographie ist eine nicht invasive Methode mit der sich indirekt über den zerebralen Blutfluss und den Oxygenierungsgrad des Blutes neuronale Aktivität visuell darstellen lässt. FMRT erlaubt dabei im Vergleich zu anderen Bildgebungsmethoden eine Kartierung der Hirnaktivität mit einer räumlichen Auflösung im Bereich weniger Millimeter und entwickelte sich in den letzten beiden Jahrzehnten zur führenden Methode der funktionellen zerebralen Bildgebung. Durch immer höhere Feldstärken konnten die Sensitivität und das Signal-Rausch-Verhältnis immer weiter verbessert werden, doch hat die Methode auch Limitationen.

Die Hauptkritikpunkte der fMRT sind die Signalspezifität, sowie die eingeschränkte räumliche und zeitliche Auflösung (Logothetis, 2008).

In der funktionellen Magnetresonanztomographie wird wie in Kapitel 1.6.1 genauer beschrieben das BOLD-Signal gemessen um Rückschlüsse auf die Hirnaktivität zu ziehen. Von der HRF, die auf Änderungen von Blutfluss, -oxygenierung und zerebralem Blutvolumen zurückzuführen ist, wird auf neuronale Aktivität geschlossen. Bis heute ist die neurovaskuläre Kopplung jedoch nicht exakt verstanden, was es schwierig macht die Größe von BOLD-Signalveränderungen eindeutig zu werten (Buxton et al., 2004). Die Unterscheidung zwischen exzitatorischen oder inhibitorischen Signalen in der fMRT ist somit problematisch

(Logothetis, 2008). Es bedarf weiterer neurophysiologischer Forschung, um zu klären, welche Aspekte neuronaler Aktivität für die HRF verantwortlich sind, wie beispielsweise Studien mittels „arterial spin labeling“-Techniken. Damit können neben Veränderungen des BOLD-Signals, auch die des zerebralen Blutflusses gemessen und quantitative Interpretationen ermöglicht werden (Buxton, 2002).

Die räumliche Spezifität des BOLD-Signals unterliegt physikalischen und biologischen Grenzen. Bei einer Voxelgröße von 3x3x3mm sind in einem Voxel mehrere Millionen Neuronen enthalten (Huettel et al., 2009). Somit ist die räumliche Auflösung bei fMRT-Messungen nicht groß genug um Neuronenpopulationen zu identifizieren. Zur Untersuchung von Aktivierungsunterschiede in größeren Hirnregionen, wie in unserer Studie, ist die fMRT jedoch eine sehr gute Bildgebungsmethode.

Zudem liefert fMRT Momentaufnahmen im Abstand einiger Sekunden und ermöglicht so keine kontinuierliche Aufzeichnung. Andere Untersuchungsmethoden, die eine kontinuierliche Aufzeichnung ermöglichen, wie beispielsweise invasives EEG, sind in der menschlichen Forschung jedoch schwer durchführbar. Da in Event-related Experimentparadigmen, wie in dieser Studie, meist die maximalen Aktivierungen nach einem Task interessieren, ist eine kontinuierliche Aufzeichnung jedoch auch nicht zwingend erforderlich. Der zeitliche Verlauf der HRF nach einem Stimulus ist bekannt, sodass durch eine gute zeitliche Abstimmung des Tasks mit den fMRT Aufnahmen die Aktivierungen bestmöglich dargestellt werden können.

Neben diesen Faktoren, sind die Ergebnisse auch abhängig von der Art der Datengewinnung, der Datenverarbeitung und den statistischen Tests. Wie in Kapitel 2.2 bereits beschrieben scheint ein Event-related Experimentdesign eine gute Möglichkeit zur Kontrolle von Störfaktoren zu sein (Friston et al., 1998). Zudem liegt der Verlauf der BOLD-Antwort bei Event-related Paradigmen näher an der zugrunde liegenden neuronalen Aktivität (Logothetis, 2008). Dass auch mit kurz dauernden Stimuli eines Event-related Designs ausreichende Aktivierungen erzeugt werden können und mit der verwendeten Stimulationsanlage eine Unterscheidung der verschiedenen S1 Repräsentationen möglich ist, zeigte eine Studie von Dresel et al. (Dresel et al., 2008).

All die beschriebenen Faktoren erschweren die Vergleichbarkeit verschiedener fMRT-Studien und haben Einfluss auf deren Reliabilität und Validität. In dieser Studie wurde versucht mit Computer-gesteuerten Stimuli, einem Event-related Experimentdesign, sowie einer verbreiteten statistischen Korrektur der Ergebnisse diese Faktoren so gut wie möglich zu berücksichtigen. Es bedarf jedoch weiterer Forschung um die dem BOLD-Signal zugrunde liegenden Prozesse der neurovaskulären Kopplung besser zu verstehen und möglicherweise zukünftig alternativer Formen des BOLD-Signal-Models (Buxton et al., 2004).

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Die Pathophysiologie des Schreibkrampfs ist unzureichend verstanden. Vorhergehende Studien zeigten eine verminderte Funktion verschiedener hemmender Netzwerke und eine veränderte Somatotopie somatosensorischer Repräsentationen. Das sensorische System scheint in der Pathophysiologie eine wichtige Rolle zu spielen. Ziel dieser Studie ist es mittels standardisierter taktiler Stimulation die Reizverarbeitung sensorischer Stimuli genauer zu untersuchen und die Rolle des sensorischen Systems bei Dystonie besser verstehen zu lernen.

Methoden: Zur Untersuchung der zentralen somatosensorischen Reizverarbeitung applizierten wir standardisierte sensorische Stimuli bei 15 Schreibkrampfpatienten und 15 gesunden Kontrollen in betroffenen und nicht betroffenen Körperregionen. Dazu nutzten wir eine MR-kompatible automatische taktile Stimulationsanlage, die standardisierte Stimulationen beidseits an der Stirn, oberhalb der Oberlippe und an den Händen in einem Event-related Experimentdesign erlaubt.

Ergebnisse: Schreibkrampfpatienten zeigten im Vergleich zu Gesunden eine Überaktivität im kontralateralen primär somatosensorischen Handareal während Stimulation der rechten Hand. Keine signifikanten Unterschiede der S1 Aktivierung wurden während den Stimulationen klinisch nicht betroffener Regionen gefunden. Zudem wies die Patientengruppe eine Überaktivität in S2 während Stimulation der linken Hand und linken Oberlippe auf.

Schlussfolgerung: Die Überaktivität in S1 ist auf die Stimulation der rechten Hand beschränkt. Dies zeigt, dass diese Veränderungen im primär somatosensorischen Rindenareal spezifisch für die klinisch betroffene Körperregion sind. Dass die Patienten während des Experiments asymptomatisch waren und auch Veränderungen in S2 während der Stimulation asymptomatischer Körperregionen aufwiesen, zeigt dass das somatosensorische System bei Schreibkrampfpatienten grundlegende und umfassende Veränderungen aufweist. Eine mögliche Ursache der Überaktivität könnten die bei Schreibkrampf vermindert funktionierenden inhibierenden Netzwerke sein, die zu veränderter Somatotopie, maladaptiver Plastizität und abnormen kortikalen Aktivierungen führen könnten.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Dystone Handhaltungen bei einer Patientin mit Schreibkrampf. Gut sichtbar ist die verstärkte Flexion im Handgelenk, sowie der erhöhte Anpressdruck auf den Stift.	2
Abbildung 1.2 Die Regionen des somatosensorischen Kortex. Blau dargestellt der primär somatosensorische Kortex S1, grün der sekundär somatosensorische Kortex S2 und lila die posterior parietalen Rindfelder (PPC) auf dem Lobus parietalis superior (SPL) und Lobus parietalis inferior (IPL) (Grefkes, 2007, S. 280).	9
Abbildung 1.3 Die zytoarchitek-tonischen S1-Areale 3a, 3b, 1 und 2 des Gyrus postcentralis (vgl. Kandel, 1995).	10
Abbildung 1.4 Die vier zytoarchitek-tonischen Areale von S2 in axialer Ansicht. Lateral (L) liegen OP1 und 4, medial (M) OP 2 und 3. Angegeben sind die x- und y-Koordinaten (vgl. Eickhoff et al., 2007).	11
Abbildung 1.5 a) Block- und b) Event-related-Experiment-Design. Blau dargestellt sind die Stimulationen, die roten Kurven stellen die HRF dar (Vgl. Amaro et al., 2006).	13
Abbildung 2.1 Detailansicht eines Positionierelements der Stimulationseinheit (vgl. Dresel et al., 2008).	19
Abbildung 2.2 Lagerung eines Versuchsteilnehmers während der MRT-Messungen, Versuchsaufbau mit den 6 Positionierelementen der Stimulationsanlage.	21
Abbildung 2.3 SPM Design-Matrix des GLMs der First-Level-Analyse am Beispiel eines Patienten.	25
Abbildung 3.1 Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Berührungsschwellen der Patienten- (PAT) und Kontrollgruppe (CONTR) für die sechs Stimulationsorte.	28
Abbildung 3.2 Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Schmerzschwellen der Patienten- (PAT) und Kontrollgruppe (CONTR) für die sechs Stimulationsorte.	29
Abbildung 3.3 Mittelwerte und Standardabweichungen der durchschnittlichen empfundenen Intensität der Stimulationen während des Experiments auf einer 11-Punkt-Analogskala (AS) der Patienten- (PAT) und Kontrollgruppe (CONTR).	30
Abbildung 3.4 Darstellung der erreichten Punktzahlen des WCRS und ADDS der Patienten. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation der beiden Beurteilungsskalen, Pearson-Korrelationskoeffizient -0,67, $p < 0,007$	30
Abbildung 3.5 Aktivierungen in S1, S2 und Thalamus der Patienten- und Kontrollgruppe während Stimulation der a) rechten und b) linken Stirn, Oberlippe und	

	Hand über dem mean MP-RAGE aller Versuchsteilnehmer (statistischer threshold $p < 0,001$ unkorrigiert, extent threshold 60). Die Fadenkreuze markieren die Maxima der S1 Cluster. Die Farbkodierung gibt die Höhe der t-Werte an. Je höher der t-Wert eines Voxels, desto heller ist die Aktivierung dargestellt. *statistischer Schwellenwert $p < 0,05$	32
Abbildung 3.6	Während Stimulation der rechten Hand zeigten Patienten mit Schreibkrampf im Vergleich zur Kontrollgruppe b) eine signifikante Überaktivität des Handareals des primär somatosensorischen Kortex links. a) Zeigt die Aktivierungen innerhalb der Patientengruppe und c) innerhalb der Kontrollgruppe während Stimulation der rechten Hand. Statistischer threshold von $p < 0,001$ unkorrigiert, extent threshold 60. Aktivierungen dargestellt über dem mean MP-RAGE aller Versuchsteilnehmer. Die Farbbalken kennzeichnen die t-Level.	36
Abbildung 3.7	Gruppenvergleich Patienten- gegen Kontrollgruppe nach Small-Volume-Korrektur mit FWE-korrigiertem threshold ($p < 0,05$) über dem mean MP-RAGE aller Versuchsteilnehmer. Der Farbbalken kennzeichnet die t-Level.	37
Abbildung 3.8	Während Stimulation der linken Hand zeigten Patienten mit Schreibkrampf im Vergleich zur Kontrollgruppe b) eine signifikante Überaktivität in S2. a) Zeigt die Aktivierungen innerhalb der Patientengruppe und c) innerhalb der Kontrollgruppe während Stimulation der linken Hand. Statistischer threshold von $p < 0,001$ unkorrigiert, extent threshold 60. Aktivierungen dargestellt über dem mean MP-RAGE aller Versuchsteilnehmer. Die Farbbalken kennzeichnen die t-Level.	38
Abbildung 3.9	Während Stimulation der linken Stirn zeigten Patienten mit Schreibkrampf im Vergleich zur Kontrollgruppe b) eine signifikante Überaktivität des inferior parietalen Kortex. a) Zeigt die Aktivierungen innerhalb der Patientengruppe und c) innerhalb der Kontrollgruppe während Stimulation der linken Stirn. Statistischer threshold von $p < 0,001$ unkorrigiert, extent threshold 60. Aktivierungen dargestellt über dem mean MP-RAGE aller Versuchsteilnehmer. Die Farbbalken kennzeichnen die t-Level.....	39
Abbildung 3.10	Während Stimulation oberhalb der linken Oberlippe zeigten Patienten mit Schreibkrampf im Vergleich zur Kontrollgruppe b) eine signifikante Überaktivität in S2. a) Zeigt die Aktivierungen innerhalb der Patientengruppe und c) innerhalb der Kontrollgruppe während Stimulation oberhalb der linken Oberlippe. Statistischer threshold von $p < 0,001$ unkorrigiert, extent threshold 60. Aktivierungen dargestellt über dem mean MP-RAGE aller Versuchsteilnehmer. Die Farbbalken kennzeichnen die t-Level.	40

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1 Aktivierungsmaxima der somatosensorischen Regionen der Gruppenanalyse innerhalb der Patientengruppe. Statistischer Schwellenwert $p < 0,001$ unkorrigiert, extent threshold 60. S1 = primär somatosensorischer Kortex, S2 = sekundär somatosensorischer Kortex, ant. = anterior, post. = posterior, PMC = prämotorischer Kortex, BA = Brodmann-Areal, IPC = inferiorer parietaler Kortex, MTC = mittlerer temporaler Kortex, IFC = inferiorer frontaler Kortex, lat. PFC = lateraler präfrontaler Kortex.	33
Tabelle 3.2 Aktivierungsmaxima der somatosensorischen Regionen der Gruppenanalyse innerhalb der Kontrollgruppe. Statistischer Schwellenwert $p < 0,001$ unkorrigiert, extent threshold 60). S1 = primär somatosensorischer Kortex, S2 = sekundär somatosensorischer Kortex, ant. = anterior, post. = posterior, PMC = prämotorischer Kortex, IPC = inferiorer parietaler Kortex, MTC = mittlerer temporaler Kortex	34
Tabelle 3.3 Überaktivierungen der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe während Stimulation der Stirn, Oberlippe und Hand (statistischer Schwellenwert $p < 0,001$ unkorrigiert, extent threshold 60). S1 = primär somatosensorischer Kortex, S2 = sekundär somatosensorischer Kortex, ant. = anterior, PMC = prämotorischer Kortex, BA = Brodmann-Areal, IPC = inferior parietaler Kortex.	35
Tabelle 3.4 Korrelationen des ADDS und der Erkrankungsdauer mit den Aktivierungen während Stimulation der rechten Hand. Angegeben ist die Koordinate des Clustermaximums. Statistischer Schwellenwert $p < 0,001$, unkorrigiert.	41
Tabelle 8.1 Berechnung des ADDS.	62
Tabelle 8.2 Berechnung des WCRS (Flex. = Flexion, Ext. = Extension, Uln.-Abd. = Ulnarabduktion, Rad.-Abd. = Radialabduktion, Dig. = Digitus/Finger).....	63

8 Anhang

Arm Dystonia Disability Score	
Prozent der normalen Aktivität	
100%	keine Beeinträchtigungen feststellbar
95%	manche Finger-, Hand- oder Armbewegungen sind betroffen und werden als störend empfunden, jedoch keine funktionelle Einschränkung
90%	vollkommen selbstständig; sozial stigmatisierend, jedoch ohne funktionelle Einschränkungen
Bei funktionellen Einschränkungen/Bewegungseinschränkungen liegt die zu erreichende Punktzahl unter 90%. Zur Berechnung dann folgende Liste durchgehen:	
Schreiben	Punkte
1. Leichte Schwierigkeiten	1
2. Mäßige Schwierigkeiten	2
3. Ausgeprägte Schwierigkeiten	3
Musikinstrument spielen	
1. Leichte Schwierigkeiten	1
2. Mäßige Schwierigkeiten	2
3. Ausgeprägte Schwierigkeiten	3
Hemd/Bluse zuknöpfen	
1. Leichte Schwierigkeiten	1
2. Mäßige Schwierigkeiten	2
3. Ausgeprägte Schwierigkeiten	3
Handhabung von Gegenständen (inkl. Besteck)	
1. Leichte Schwierigkeiten	1
2. Mäßige Schwierigkeiten	2
3. Ausgeprägte Schwierigkeiten	3
Hygiene: Rasieren, Zähne putzen, etc	
1. Leichte Schwierigkeiten	1
2. Mäßige Schwierigkeiten	2
3. Ausgeprägte Schwierigkeiten	3
Greifen von Gegenständen	
1. Leichte Schwierigkeiten	1
2. Mäßige Schwierigkeiten	2
3. Ausgeprägte Schwierigkeiten	3
Hausarbeit oder Beruf	
1. Leichte Schwierigkeiten	1
2. Mäßige Schwierigkeiten	2
3. Ausgeprägte Schwierigkeiten	3
Gesamtpunktzahl: _____	
Auswertung:	
90% - 90 x (Gesamtpunktzahl / maximal mögliche Punktzahl) = _____	

Tabelle 8.1 Berechnung des ADDS.

Writers cramp rating scale										
A. Dystone Haltung (0 = keine, 1 = leichte, 2 = ausgeprägte Dystonie)										
Ellbogen (ES)										
Flex.	0	1	2	Ext.	0	1	2	Σ ES (0-2) =		
Handgelenk (HS)										
Flex.	0	1	2	Ext.	0	1	2	Σ HS (0-4) =		
Uln.-Abd.	0	1	2	Rad.-Abd.	0	1	2			
Finger (FS)										
Dig. Flex.	0	1	2	Ext.	0	1	2	Σ FS (0-6) =		
Dig. Flex.	0	1	2	Ext.	0	1	2			
Dig. Flex.	0	1	2	Ext.	0	1	2			
B. Latenz L (0 entfällt, 1 = Beginn nach 1 Wort, 2 = Beginn mit Schreiben)										
									Σ L (1-2) =	
C. Schreibtremor ST (0 = kein Tremor, 1 = leichter Tremor, 2 = starker Tremor)										
									Σ ST (0-2) =	
D. Schreibgeschwindigkeit SG (0 = normal, 1 = etwas langsam, 2 = deutlich langsam)										
									Σ SG (0-2) =	
Auswertung										
$(ES + HS + FS) \times L + ST \times 2 + SG = \Sigma$ WCRS (0-30) =										

Tabelle 8.2 Berechnung des WCRS (Flex. = Flexion, Ext. = Extension, Uln.-Abd. = Ulnarabduktion, Rad.-Abd. = Radialabduktion, Dig. = Digitus/Finger).

9 Literaturverzeichnis

- Alexander, G.E., Crutcher, M.D., 1990. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 13, 266-71.
- Amaro, E., Jr., Barker, G.J., 2006. Study design in fMRI: basic principles. *Brain Cogn.* 60, 220-32.
- Arthurs, O.J., Boniface, S., 2002. How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal? *Trends Neurosci.* 25, 27-31.
- Arthurs, O.J., Johansen-Berg, H., Matthews, P.M., Boniface, S.J., 2004. Attention differentially modulates the coupling of fMRI BOLD and evoked potential signal amplitudes in the human somatosensory cortex. *Exp Brain Res.* 157, 269-74.
- Ashburner, J., Friston, K.J., 1999. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp.* 7, 254-66.
- Bara-Jimenez, W., Catalan, M.J., Hallett, M., Gerloff, C., 1998. Abnormal Somatosensory Homunculus in Dystonia of the Hand. *Annals of neurology.* 44, 828-831.
- Bara-Jimenez, W., Shelton, P., Hallett, M., 2000a. Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia. *Neurology.* 55, 1869-73.
- Bara-Jimenez, W., Shelton, P., Sanger, T.D., Hallett, M., 2000b. Sensory discrimination capabilities in patients with focal hand dystonia. *Ann Neurol.* 47, 377-80.
- Bennett, C.M., Wolford, G.L., Miller, M.B., 2009. The principled control of false positives in neuroimaging. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 4, 417-22.
- Berardelli, A., Rothwell, J.C., Hallett, M., Thompson, P.D., Manfredi, M., Marsden, C.D., 1998. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain.* 121, 1195-1212.
- Berlit, P., 2007. *Basiswissen Neurologie. Vol.*, Springer Medizin Verlag, Heidelberg.
- Blakemore, C., Carpenter, R.H., Georgeson, M.A., 1970. Lateral inhibition between orientation detectors in the human visual system. *Nature.* 228, 37-9.
- Blatow, M., Nennig, E., Durst, A., Sartor, K., Stippich, C., 2007. fMRI reflects functional connectivity of human somatosensory cortex. *NeuroImage.* 37, 927-36.
- Bleton, J.P., Vidailhet, M., Bourdain, F., Ducorps, A., Schwartz, D., Delmaire, C., Lehericy, S., Renault, B., Garnero, L., Meunier, S., 2011. Somatosensory cortical remodelling after rehabilitation and clinical benefit of in writer's cramp. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 82, 574-7.
- Bliss, T.V., 1990. Long-term potentiation. *Science.* 249, 973.
- Bliss, T.V., Collingridge, G.L., 1993. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature.* 361, 31-9.
- Blood, A.J., Flaherty, A.W., Choi, J.K., Hochberg, F.H., Greve, D.N., Bonmassar, G., Rosen, B.R., Jenkins, B.G., 2004. Basal ganglia activity remains elevated after movement in focal hand dystonia. *Ann Neurol.* 55, 744-8.
- Bodegard, A., Geyer, S., Grefkes, C., Zilles, K., Roland, P.E., 2001. Hierarchical processing of tactile shape in the human brain. *Neuron.* 31, 317-28.
- Brancati, F., Valente, E.M., Castori, M., Vanacore, N., Sessa, M., Galardi, G., Berardelli, A., Bentivoglio, A.R., Defazio, G., Girlanda, P., Abbruzzese, G., Albanese, A., Dallapiccola, B., Italian Movement Disorder Study, G., 2003. Role of the dopamine D5

- receptor (DRD5) as a susceptibility gene for cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 74, 665-6.
- Braun, C., Schweizer, R., Heinz, U., Wiech, K., Birbaumer, N., Topka, H., 2003. Task-specific plasticity of somatosensory cortex in patients with writer's cramp. *NeuroImage*. 20, 1329-38.
- Brighina, F., Romano, M., Giglia, G., Saia, V., Puma, A., Giglia, F., Fierro, B., 2009. Effects of cerebellar TMS on motor cortex of patients with focal dystonia: a preliminary report. *Exp Brain Res*. 192, 651-6.
- Buckner, R.L., Bandettini, P.A., O'Craven, K.M., Savoy, R.L., Petersen, S.E., Raichle, M.E., Rosen, B.R., 1996. Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 93, 14878-83.
- Burton, H., Abend, N.S., MacLeod, A.M., Sinclair, R.J., Snyder, A.Z., Raichle, M.E., 1999. Tactile attention tasks enhance activation in somatosensory regions of parietal cortex: a positron emission tomography study. *Cereb Cortex*. 9, 662-74.
- Butterworth, S., Francis, S., Kelly, E., McGlone, F., Bowtell, R., Sawle, G.V., 2003. Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study. *Mov Disord*. 18, 673-82.
- Buxton, R.B., 2002. Introduction to functional magnetic resonance imaging: principles and techniques. Vol., Cambridge university press.
- Buxton, R.B., Uludag, K., Dubowitz, D.J., Liu, T.T., 2004. Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage*. 23 Suppl 1, S220-33.
- Byl, N., Hamati, D., Melnick, M., Wilson, F., McKenzie, A., 1996a. The sensory consequences of repetitive strain injury in musicians: focal dystonia of the hand. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 7, 27-39.
- Byl, N.N., Merzenich, M.M., Jenkins, W.M., 1996b. 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, 508-20.
- Castelon Konkiewitz, E., Trender-Gerhard, I., Kamm, C., Warner, T., Ben-Shlomo, Y., Gasser, T., Conrad, B., Ceballos-Baumann, A.O., 2002. Service-based survey of dystonia in munich. *Neuroepidemiology*. 21, 202-6.
- Chen, R., Wassermann, E.M., Canos, M., Hallett, M., 1997. Impaired inhibition in writer's cramp during voluntary muscle activation. *Neurology*. 49, 1054-9.
- Chen, T.L., Babiloni, C., Ferretti, A., Perrucci, M.G., Romani, G.L., Rossini, P.M., Tartaro, A., Del Gratta, C., 2008. Human secondary somatosensory cortex is involved in the processing of somatosensory rare stimuli: an fMRI study. *NeuroImage*. 40, 1765-71.
- Cho, C.B., Park, H.K., Lee, K.J., Rha, H.K., 2009. Thalamic Deep Brain Stimulation for Writer's Cramp. *J Korean Neurosurg Soc*. 46, 52-5.
- Cohen, L.G., Bandinelli, S., Findley, T.W., Hallett, M., 1991. Motor reorganization after upper limb amputation in man. A study with focal magnetic stimulation. *Brain*. 114 (Pt 1B), 615-27.
- Daskalakis, Z.J., Paradiso, G.O., Christensen, B.K., Fitzgerald, P.B., Gunraj, C., Chen, R., 2004. Exploring the connectivity between the cerebellum and motor cortex in humans. *J Physiol*. 557, 689-700.
- Defazio, G., Brancati, F., Valente, E.M., Caputo, V., Pizzuti, A., Martino, D., Abbruzzese, G., Livrea, P., Berardelli, A., Dallapiccola, B., 2003. Familial blepharospasm is inherited

- as an autosomal dominant trait and relates to a novel unassigned gene. *Mov Disord.* 18, 207-12.
- Delmaire, C., Vidailhet, M., Wassermann, D., Descoteaux, M., Valabregue, R., Bourdain, F., Lenglet, C., Sangla, S., Terrier, A., Deriche, R., Lehericy, S., 2009. Diffusion abnormalities in the primary sensorimotor pathways in writer's cramp. *Arch Neurol.* 66, 502-8.
- Deuchert, M., Ruben, J., Schwiemann, J., Meyer, R., Thees, S., Krause, T., Blankenburg, F., Villringer, K., Kurth, R., Curio, G., Villringer, A., 2002. Event-related fMRI of the somatosensory system using electrical finger stimulation. *Neuroreport.* 13, 365-9.
- Disbrow, E., Buonocore, M., Antognini, J., Carstens, E., Rowley, H.A., 1998. Somatosensory cortex: a comparison of the response to noxious thermal, mechanical, and electrical stimuli using functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp.* 6, 150-9.
- Disbrow, E., Roberts, T., Krubitzer, L., 2000. Somatotopic organization of cortical fields in the lateral sulcus of Homo sapiens: evidence for SII and PV. *J Comp Neurol.* 418, 1-21.
- Disbrow, E., Roberts, T., Poeppel, D., Krubitzer, L., 2001. Evidence for interhemispheric processing of inputs from the hands in human S2 and PV. *J Neurophysiol.* 85, 2236-44.
- Dolberg, R., Hinkley, L.B., Honma, S., Zhu, Z., Findlay, A.M., Byl, N.N., Nagarajan, S.S., 2011. Amplitude and timing of somatosensory cortex activity in task-specific focal hand dystonia. *Clin Neurophysiol.* 122, 2441-51.
- Dresel, C., Haslinger, B., Castrop, F., Wohlschlaeger, A.M., Ceballos-Baumann, A.O., 2006. Silent event-related fMRI reveals deficient motor and enhanced somatosensory activation in orofacial dystonia. *Brain.* 129, 36-46.
- Dresel, C., Parzinger, A., Rimpau, C., Zimmer, C., Ceballos-Baumann, A.O., Haslinger, B., 2008. A new device for tactile stimulation during fMRI. *NeuroImage.* 39, 1094-1103.
- Dresel, C., Bayer, F., Castrop, F., Rimpau, C., Zimmer, C., Haslinger, B., 2010. Botulinum toxin modulates basal ganglia but not deficient somatosensory activation in orofacial dystonia. *Mov Disord.* 26, 1496-502.
- Dresel, C., Li, Y., Wilzeck, V., Castrop, F., Zimmer, C., Haslinger, B., 2014. Multiple changes of functional connectivity between sensorimotor areas in focal hand dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 85, 1245-52.
- Eickhoff, S.B., Schleicher, A., Zilles, K., Amunts, K., 2006. The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cereb Cortex.* 16, 254-67.
- Eickhoff, S.B., Grefkes, C., Zilles, K., Fink, G.R., 2007. The somatotopic organization of cytoarchitectonic areas on the human parietal operculum. *Cereb Cortex.* 17, 1800-11.
- Elbert, T., Candia, V., Altenmuller, E., Rau, H., Sterr, A., Rockstroh, B., Pantev, C., Taub, E., 1998. Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Neuroreport.* 9, 3571-5.
- Evans, A.C., Collins, D.L., Mills, S.R., Brown, E.D., Kelly, R.L., Peters, T.M., 1993. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. In *Proc. IEEE-Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference.* Vol. 3, ed. ^eds., San Francisco, CA, pp. 1813-1817.
- Fahn, S., 1989. Assesment of the primary dystonias. In: Munsat, T. , 1989. *The quantification of neurologic deficit.*, Vol., Butterworths, Boston.

- Fox, P.T., Raichle, M.E., 1986. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 83, 1140-4.
- Francis, S.T., Kelly, E.F., Bowtell, R., Dunseath, W.J., Folger, S.E., McGlone, F., 2000. fMRI of the responses to vibratory stimulation of digit tips. *NeuroImage.* 11, 188-202.
- Frasson, E., Priori, A., Bertolasi, L., Mauguiere, F., Fiaschi, A., Tinazzi, M., 2001. Somatosensory disinhibition in dystonia. *Mov Disord.* 16, 674-82.
- Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J.-P., Frith, C.D., Frackowiak, R.S.J., 1995. Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. *Human Brain Mapping.* 189-210.
- Friston, K.J., Fletcher, P., Josephs, O., Holmes, A., Rugg, M.D., Turner, R., 1998. Event-related fMRI: characterizing differential responses. *NeuroImage.* 7, 30-40.
- Fürholzer, W., Hermsdörfer, J. (2013). "Diagnostik und Therapie bei Schreibkrampf." (<http://www.ekn.mwn.de/index.php/therapie-bei-schreibkrampf>) Stand: 18.09.2014
- Gomez-Wong, E., Marti, M.J., Cossu, G., Fabregat, N., Tolosa, E.S., Valls-Sole, J., 1998. The 'geste antagonistique' induces transient modulation of the blink reflex in human patients with blepharospasm. *Neurosci Lett.* 251, 125-8.
- Graham, S.J., Staines, W.R., Nelson, A., Plewes, D.B., McIlroy, W.E., 2001. New devices to deliver somatosensory stimuli during functional MRI. *Magn Reson Med.* 46, 436-42.
- Grefkes, C., Fink, F.R., 2007. Somatosensorisches System. In *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie.* Springer Medizin Verlag, Heidelberg, pp. 279-296.
- Hallett, M., 1995. Is Dystonia a Sensory Disorder? *Annals of neurology.* 38, 139-140.
- Hallett, M., 2006. Pathophysiology of writer's cramp. *Human Movement Science.* 25, 454-463.
- Hallett, M., 2011. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis.* 42, 177-84.
- Hansson, T., Brismar, T., 1999. Tactile stimulation of the hand causes bilateral cortical activation: a functional magnetic resonance study in humans. *Neurosci Lett.* 271, 29-32.
- Hari, R., Karhu, J., Hamalainen, M., Knuutila, J., Salonen, O., Sams, M., Vilkmann, V., 1993. Functional organization of the human first and second somatosensory cortices: a neuromagnetic study. *Eur J Neurosci.* 5, 724-34.
- Harrington, G.S., Wright, C.T., Downs, J.H., 3rd, 2000. A new vibrotactile stimulator for functional MRI. *Hum Brain Mapp.* 10, 140-5.
- Hinkley, L.B., Krubitzer, L.A., Nagarajan, S.S., Disbrow, E.A., 2007. Sensorimotor integration in S2, PV, and parietal rostroventral areas of the human sylvian fissure. *J Neurophysiol.* 97, 1288-97.
- Hlushchuk, Y., Hari, R., 2006. Transient suppression of ipsilateral primary somatosensory cortex during tactile finger stimulation. *J Neurosci.* 26, 5819-24.
- Hoehstetter, K., Rupp, A., Stancak, A., Meinck, H.M., Stippich, C., Berg, P., Scherg, M., 2001. Interaction of tactile input in the human primary and secondary somatosensory cortex--a magnetoencephalographic study. *NeuroImage.* 14, 759-67.
- Holmes, A.P., Friston, K.J., 1998. Generalisability, random effects and population inference. *Neuroimage.* 754.

- Hu, X.Y., Wang, L., Liu, H., Zhang, S.Z., 2006. Functional magnetic resonance imaging study of writer's cramp. *Chin Med J (Engl)*. 119, 1263-71.
- Huang, Y.Z., Rothwell, J.C., Lu, C.S., Wang, J., Chen, R.S., 2010. Restoration of motor inhibition through an abnormal premotor-motor connection in dystonia. *Mov Disord*. 25, 696-703.
- Huettel, S.A., Song, A.W., McCarthy, G., 2009. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Vol., Sinauer, Massachusetts.
- Ibanez, V., Sadato, N., Karp, B., Deiber, M.P., Hallett, M., 1999. Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp. *Neurology*. 53, 96-105.
- Islam, T., Kupsch, A., Bruhn, H., Scheurig, C., Schmidt, S., Hoffmann, K.T., 2009. Decreased bilateral cortical representation patterns in writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study at 3.0 T. *Neurol Sci*. 30, 219-26.
- Jenkins, W.M., Merzenich, M.M., Ochs, M.T., Allard, T., Guic-Robles, E., 1990. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol*. 63, 82-104.
- Jiang, W., Tremblay, F., Chapman, C.E., 1997. Neuronal encoding of texture changes in the primary and the secondary somatosensory cortical areas of monkeys during passive texture discrimination. *J Neurophysiol*. 77, 1656-62.
- Kandel, E.S., James H.; Jessell, Thomas M., 1995. *Neurowissenschaften*. Vol., Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, Oxford.
- Kimberley, T.J., Borich, M.R., Prochaska, K.D., Mundfrom, S.L., Perkins, A.E., Poepping, J.M., 2009. Establishing the definition and inter-rater reliability of cortical silent period calculation in subjects with focal hand dystonia and healthy controls. *Neurosci Lett*. 464, 84-7.
- Knecht, S., Kunesch, E., Schnitzler, A., 1996. Parallel and serial processing of haptic information in man: effects of parietal lesions on sensorimotor hand function. *Neuropsychologia*. 34, 669-87.
- Kopietz, R., Sakar, V., Albrecht, J., Kleemann, A.M., Schopf, V., Yousry, I., Linn, J., Fesl, G., Wiesmann, M., 2009. Activation of primary and secondary somatosensory regions following tactile stimulation of the face. *Klin Neuroradiol*. 19, 135-44.
- Krause, T., Kurth, R., Ruben, J., Schwiemann, J., Villringer, K., Deuchert, M., Moosmann, M., Brandt, S., Wolf, K., Curio, G., Villringer, A., 2001. Representational overlap of adjacent fingers in multiple areas of human primary somatosensory cortex depends on electrical stimulus intensity: an fMRI study. *Brain Res*. 899, 36-46.
- Lenz, F.A., Byl, N.N., 1999. Reorganization in the cutaneous core of the human thalamic principal somatic sensory nucleus (Ventral caudal) in patients with dystonia. *J Neurophysiol*. 82, 3204-12.
- Lerner, A., Shill, H., Hanakawa, T., Bushara, K., Goldfine, A., Hallett, M., 2004. Regional cerebral blood flow correlates of the severity of writer's cramp symptoms. *Neuroimage*. 21, 904-13.
- Lin, P.T., Hallett, M., 2009. The pathophysiology of focal hand dystonia. *J Hand Ther*. 22, 109-13; quiz 114.
- Logothetis, N.K., 2008. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*. 453, 869-78.

- Maldjian, J.A., Gottschalk, A., Patel, R.S., Detre, J.A., Alsop, D.C., 1999. The sensory somatotopic map of the human hand demonstrated at 4 Tesla. *NeuroImage*. 10, 55-62.
- Mansfield, P., 1977. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *Journal of Physics C: Solid State Physics*. 10, L55.
- Masuhr, K.F., Neumann, M., 2007. *Duale Reihe Neurologie*. Vol., Thieme, Stuttgart.
- McDonnell, M.N., Thompson, P.D., Ridding, M.C., 2007. The effect of cutaneous input on intracortical inhibition in focal task-specific dystonia. *Mov Disord*. 22, 1286-92.
- McKenzie, A.L., Nagarajan, S.S., Roberts, T.P., Merzenich, M.M., Byl, N.N., 2003. Somatosensory representation of the digits and clinical performance in patients with focal hand dystonia. *Am J Phys Med Rehabil*. 82, 737-49.
- Meunier, S., Garnero, L., Ducorps, A., Mazieres, L., Lehericy, S., du Montcel, S.T., Renault, B., Vidailhet, M., 2001. Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization. *Ann Neurol*. 50, 521-7.
- Molloy, F.M., Carr, T.D., Zeuner, K.E., Dambrosia, J.M., Hallett, M., 2003. Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia. *Brain*. 126, 2175-82.
- Murase, N., Kaji, R., Shimazu, H., Katayama-Hirota, M., Ikeda, A., Kohara, N., Kimura, J., Shibasaki, H., Rothwell, J.C., 2000. Abnormal premovement gating of somatosensory input in writer's cramp. *Brain*. 123 (Pt 9), 1813-29.
- Nelson, A.J., Blake, D.T., Chen, R., 2009. Digit-specific aberrations in the primary somatosensory cortex in Writer's cramp. *Ann Neurol*. 66, 146-54.
- Nelson, A.J., Hoque, T., Gunraj, C., Ni, Z., Chen, R., 2010. Impaired interhemispheric inhibition in writer's cramp. *Neurology*. 75, 441-7.
- O'Dwyer, J.P., O'Riordan, S., Saunders-Pullman, R., Bressman, S.B., Molloy, F., Lynch, T., Hutchinson, M., 2005. Sensory abnormalities in unaffected relatives in familial adult-onset dystonia. *Neurology*. 65, 938-40.
- Oga, T., Honda, M., Toma, K., Murase, N., Okada, T., Hanakawa, T., Sawamoto, N., Nagamine, T., Konishi, J., Fukuyama, H., Kaji, R., Shibasaki, H., 2002. Abnormal cortical mechanisms of voluntary muscle relaxation in patients with writer's cramp: an fMRI study. *Brain*. 125, 895-903.
- Oldfield, R.C., 1971. The Assessment and Analysis of Handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*. 9, 97-113.
- Opavsky, R., Hlustik, P., Otruba, P., Kanovsky, P., 2011. Sensorimotor network in cervical dystonia and the effect of botulinum toxin treatment: a functional MRI study. *J Neurol Sci*. 306, 71-5.
- Oppenheim, H., 1911. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum). *Neurologie Zentralblatt*. 30, 1090-1107.
- Oulad Ben Taib, N., Manto, M., Laute, M.A., Brotchi, J., 2005. The cerebellum modulates rodent cortical motor output after repetitive somatosensory stimulation. *Neurosurgery*. 56, 811-20; discussion 811-20.
- Ozelius, L.J., Hewett, J.W., Page, C.E., Bressman, S.B., Kramer, P.L., Shalish, C., de Leon, D., Brin, M.F., Raymond, D., Corey, D.P., Fahn, S., Risch, N.J., Buckler, A.J., Gusella, J.F., Breakefield, X.O., 1997. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet*. 17, 40-8.

- Peller, M., Zeuner, K.E., Munchau, A., Quartarone, A., Weiss, M., Knutzen, A., Hallett, M., Deuschl, G., Siebner, H.R., 2006. The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp. *Brain*. 129, 2697-2708.
- Petersen, S.E., Dubis, J.W., 2012. The mixed block/event-related design. *NeuroImage*. 62, 1177-84.
- Pons, T.P., Garraghty, P.E., Friedman, D.P., Mishkin, M., 1987. Physiological evidence for serial processing in somatosensory cortex. *Science*. 237, 417-20.
- Preibisch, C., Berg, D., Hofmann, E., Solymosi, L., Naumann, M., 2001. Cerebral activation patterns in patients with writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurol*. 248, 10-7.
- Pujol, J., Roset-Llobet, J., Rosines-Cubells, D., Deus, J., Narberhaus, B., Valls-Sole, J., Capdevila, A., Pascual-Leone, A., 2000. Brain cortical activation during guitar-induced hand dystonia studied by functional MRI. *Neuroimage*. 12, 257-67.
- Putzki, N., Stude, P., Konczak, J., Graf, K., Diener, H.C., Maschke, M., 2006. Kinesthesia is impaired in focal dystonia. *Mov Disord*. 21, 754-60.
- Quartarone, A., Bagnato, S., Rizzo, V., Siebner, H.R., Dattola, V., Scalfari, A., Morgante, F., Battaglia, F., Romano, M., Girlanda, P., 2003. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain*. 126, 2586-96.
- Quartarone, A., Rizzo, V., Bagnato, S., Morgante, F., Sant'Angelo, A., Romano, M., Crupi, D., Girlanda, P., Rothwell, J.C., Siebner, H.R., 2005. Homeostatic-like plasticity of the primary motor hand area is impaired in focal hand dystonia. *Brain*. 128, 1943-50.
- Quartarone, A., Pisani, A., 2011. Abnormal plasticity in dystonia: Disruption of synaptic homeostasis. *Neurobiol Dis*. 42, 162-70.
- Rasmussen, T., Penfield, W., 1950. The Cerebral Cortex of Man: Clinical Study of Localization of Function. *Academic Medicine*. 25, 375.
- Ridding, M.C., Inzelberg, R., Rothwell, J.C., 1995. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 37, 181-8.
- Ridley, R.M., Ettlinger, G., 1976. Impaired tactile learning and retention after removals of the second somatic sensory projection cortex (SII) in the monkey. *Brain Res*. 109, 656-60.
- Risch, N., de Leon, D., Ozelius, L., Kramer, P., Almasy, L., Singer, B., Fahn, S., Breakefield, X., Bressman, S., 1995. Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population. *Nat Genet*. 9, 152-9.
- Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K.A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F., Treede, R.D., 2006. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain*. 10, 77-88.
- Sanger, T.D., Pascual-Leone, A., Tarsy, D., Schlaug, G., 2002. Nonlinear sensory cortex response to simultaneous tactile stimuli in writer's cramp. *Mov Disord*. 17, 105-11.
- Schneider, S.A., Pleger, B., Draganski, B., Cordivari, C., Rothwell, J.C., Bhatia, K.P., Dolan, R.J., 2010. Modulatory effects of 5Hz rTMS over the primary somatosensory cortex in focal dystonia--an fMRI-TMS study. *Mov Disord*. 25, 76-83.
- Scontrini, A., Conte, A., Defazio, G., Fiorio, M., Fabbrini, G., Suppa, A., Tinazzi, M., Berardelli, A., 2009. Somatosensory temporal discrimination in patients with primary focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 80, 1315-9.
- Sheehy, M.P., Marsden, C.D., 1982. Writer's cramp - a focal dystonia. *Brain*. 461-480.

- Sheehy, M.P., Rothwell, J.C., Marsden, C.D., 1988. Writer's cramp. *Adv Neurol.* 50, 457-72.
- Sohn, Y.H., Hallett, M., 2004. Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann Neurol.* 56, 595-9.
- Stefan, K., Kunesch, E., Cohen, L.G., Benecke, R., Classen, J., 2000. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain.* 123 Pt 3, 572-84.
- Stinear, C.M., Byblow, W.D., 2005. Task-dependent modulation of silent period duration in focal hand dystonia. *Mov Disord.* 20, 1143-51.
- Stöcker, T., Shah, N. J., 2007. Grundlagen der MR-Bildgebung. In *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie.* Springer Medizin Verlag, Heidelberg, pp. 61-78.
- Tamura, Y., Matsushashi, M., Lin, P., Ou, B., Vorbach, S., Kakigi, R., Hallett, M., 2008. Impaired intracortical inhibition in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Mov Disord.* 23, 558-65.
- Tempel, L.W., Perlmutter, J.S., 1993. Abnormal cortical responses in patients with writer's cramp. *Neurology.* 43, 2252-7.
- Tinazzi, M., Priori, A., Bertolasi, L., Frasson, E., Mauguiere, F., Fiaschi, A., 2000. Abnormal central integration of a dual somatosensory input in dystonia. Evidence for sensory overflow. *Brain.* 123 (Pt 1), 42-50.
- Tinazzi, M., Rosso, T., Fiaschi, A., 2003. Role of the somatosensory system in primary dystonia. *Mov Disord.* 18, 605-22.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., Joliot, M., 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage.* 15, 273-89.
- Wang, X., Merzenich, M.M., Sameshima, K., Jenkins, W.M., 1995. Remodelling of hand representation in adult cortex determined by timing of tactile stimulation. *Nature.* 378, 71-5.
- Wells, W.M., 3rd, Viola, P., Atsumi, H., Nakajima, S., Kikinis, R., 1996. Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. *Med Image Anal.* 1, 35-51.
- Wissel, J., Kabus, C., Wenzel, R., Klepsch, S., Schwarz, U., Nebe, A., Schelosky, L., Scholz, U., Poewe, W., 1996. Botulinum toxin in writer's cramp: objective response evaluation in 31 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 61, 172-5.
- Wohlschläger, A., Kellermann, T., Habel, U., 2007. Datenanalyse: Vorverarbeitung, Statistik und Auswertung. In *Funktionelle MRT in der Psychiatrie und Neurologie.*, Schneider, F. & Fink, G. R., Heidelberg, pp. 133 -148.
- Yarnitsky, D., 1997. Quantitative sensory testing. *Muscle Nerve.* 20, 198-204.

Danksagung

Nach Beendigung meiner Arbeit danke ich ganz herzlich allen, die zur Entstehung dieser Dissertation beigetragen haben.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Dipl. phys. Christian Dresel für die Überlassung des Themas, die Unterstützung bei der Durchführung der Studie, die langjährige Betreuung und für die hilfreichen Korrekturen der Arbeit. Er stand mir mit seinem Fachwissen während der Zeit allzeit freundlich mit Rat und Tat zur Seite und hat mir die Grundlagen selbstständigen wissenschaftlichen Arbeitens vermittelt.

Danken möchte ich auch meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Haslinger, Leiter der Arbeitsgruppe für Sensomotorik, für die Möglichkeit in seiner Arbeitsgruppe wissenschaftlich zu arbeiten. Vielen Dank für die konstruktive Kritik und Hilfe.

Herzlichen Dank Tobias Mantel und Michael Welte für die Unterstützung bei der Datenauswertung, Hilfestellungen bei technischen Fragen und moralische Unterstützung. Vielen Dank auch an alle anderen Kollegen für die angenehme Zusammenarbeit.

Vielen Dank an Frau Dr. Gina Gora-Stahlberg für die Bereitstellung von Fotos.

Großen Dank an Michael für den moralischen Beistand und schließlich danke ich von ganzem Herzen meinen Eltern und Annika für die jahrelange bedingungslose Unterstützung und für die Finanzierung des Studiums. Sie haben diese Promotion erst möglich gemacht.