



**Fakultät für Medizin**

**Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum rechts der Isar**

**Veränderungen von Aktivität und funktioneller Topographie im somatosensorischen System bei Embouchure-Dystonie während taktiler Stimulation**

**Tobias Alexander Mantel**

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

**Doktors der Medizin**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger
2. Prof. Dr. Claus Zimmer
3. Prof. Dr. Markus Ploner

Die Dissertation wurde am 23.07.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.11.2016 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS .....	I
TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	VI
<b>A EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1 Musikerdystonie als Form fokaler Dystonie .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Embouchure-Dystonie .....</b>	<b>2</b>
2.1 Epidemiologie und Einteilung.....	2
2.2 Erkenntnisse zur Genese.....	3
<b>3 Neuronale Verarbeitung nichtschmerzhafter taktiler Stimulationsreize.....</b>	<b>4</b>
<b>4 Verfahren der experimentellen taktilen Stimulation .....</b>	<b>5</b>
<b>5 Funktionelle Kernspintomographie .....</b>	<b>6</b>
<b>B ZIELSETZUNG .....</b>	<b>8</b>
<b>C MATERIAL UND METHODIK .....</b>	<b>9</b>
<b>1 Patienten- und Probandenkollektiv.....</b>	<b>9</b>
<b>2 Aufklärung .....</b>	<b>10</b>
<b>3 Datenerhebung .....</b>	<b>10</b>
3.1 Taktiler Stimulationsexperiment .....	10
3.1.1 Taktiler Stimulationsgerät .....	10
3.1.2 Durchführung des Experiments und Erhebung der Bilddaten .....	11
3.2 Klinische und psychophysikalische Daten .....	12
3.2.1 Klinischer Anamnesebogen .....	12
3.2.2 Videodokumentation der Dystonie .....	12
3.2.3 Quantitative sensorische Testung (QST) .....	12
<b>4 Datenauswertung .....</b>	<b>13</b>
4.1 Klinische und psychophysikalische Daten .....	13

4.2 Verarbeitung der funktionellen Bilddaten .....	14
4.2.1 Spatial Preprocessing .....	14
4.2.2 Allgemeines lineares Modell und Parameterschätzung.....	17
4.2.3 Berechnung der t-Kontraste .....	19
4.3 SPM-Gruppenanalyse.....	19
4.3.1 Inner- und Zwischengruppenvergleich .....	19
4.3.2 Korrelation von BOLD-Signalveränderungen und klinischen Charakteristika .....	20
4.4 ROI-basierte Einzelpersonenanalyse.....	21
4.4.1 ROI-Analyse über neuroanatomisch fundierte Masken.....	21
4.4.2 Analyse der funktionellen Topographie .....	23
4.4.2.1 Zwischengruppenvergleich der Lokalisation .....	23
4.4.2.2 Zwischengruppenvergleich euklidischer Distanzen.....	24
4.4.2.3 Wahrscheinlichkeitsdichteverteilung der Lokalisation .....	24
4.4.3 Analyse der Aktivierungsausdehnung .....	25
4.4.3.1 Zwischengruppenvergleich der Aktivierungsausdehnung .....	25
4.4.3.2 Z-Verteilung der Aktivierungsausdehnung .....	26
4.4.3.3 Korrelation von Clustervolumina und klinischen Charakteristika.....	26
<b>D ERGEBNISSE .....</b>	<b>27</b>
<b>1 Klinische und neurophysiologische Charakteristika.....</b>	<b>27</b>
1.1 Klinische Daten .....	27
1.2 Dystonie-Score.....	28
1.3 Psychophysikalische Daten .....	28
<b>2 Innergruppenvergleich neuronaler Aktivierung und Topographie.....</b>	<b>29</b>
<b>3 Zwischengruppenvergleich neuronaler Aktivierung und Topographie ....</b>	<b>30</b>
<b>4 Zwischengruppenvergleich lokaler Aktivierungsausdehnung .....</b>	<b>38</b>
<b>5 Korrelationen von BOLD-Signalveränderung und lokaler     Aktivierungsausdehnung mit klinischen Parametern .....</b>	<b>39</b>
<b>E DISKUSSION .....</b>	<b>41</b>

F ZUSAMMENFASSUNG .....	52
G LITERATURVERZEICHNIS .....	53
H ANHANG .....	70
<b>1 Tabellen</b> .....	<b>70</b>
<b>2 Danksagung</b> .....	<b>78</b>
<b>3 Lebenslauf</b> .....	<b>79</b>

# Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<b>Abbildung C.1:</b> Taktiles Stimulationsgerät und Aufbau der Positionierungseinheit..	10
<b>Abbildung C.2:</b> Aufbau der Design-Matrix des Stimulationsexperiments (Beispiel) .	18
<b>Abbildung C.3:</b> Masken für die ROI-Analyse von S1 und S2, den S2-Subarealen, Thal und CeblIAD und –PD, projiziert auf ein 3D-rekonstruiertes, gemittelttes Gehirn der Studienteilnehmer.....	22
<b>Abbildung D.1:</b> Mechanische Schmerzschwelle (MPT) unter Stimulation mit von Frey-Filamenten (ausgeübte Kraft in mN); mittlere wahrgenommene Intensität (MPI) der intraexperimentell applizierten taktilen Stimulationsreize auf der 11-Punkte-Analogskala (AS) .....	28
<b>Abbildung D.2:</b> An der somatosensorischen Reizverarbeitung wesentlich beteiligte Hirnareale (von oben nach unten S1, S2, Zerebellum), die signifikant höhere Aktivität ( $p_{(FDR)} < 0,05$ , 10 Voxel Mindestclustergröße) in Patienten mit ED, verglichen mit gesunden Kontrollen (PAT > CONTR) zeigten. ....	33
<b>Abbildung D.3:</b> Veränderungen der funktionellen Topographie in S1 in Patienten (PAT) verglichen mit gesunden Kontrollen (CONTR). ....	34
<b>Abbildung D.4:</b> Veränderungen der funktionellen Topographie in S2 (OP1) in Patienten (PAT) verglichen mit gesunden Kontrollen (CONTR). ....	37
<b>Abbildung D.5:</b> Z-Verteilung der gemessenen Clustervolumina in den untersuchten ROIs .....	39
<b>Tabelle C.1:</b> Demographische Charakteristika des Patienten- und Kontrollkollektivs .	9
<b>Tabelle C.2:</b> Dystonie-Skala .....	14
<b>Tabelle C.3:</b> Reorientierung der Bilddaten entlang der Raumachsen .....	15
<b>Tabelle C4:</b> Zusammensetzung der ROI-Masken für die Einzelpersonenanalyse sensorischer Areale.....	21
<b>Tabelle C.5:</b> Mittelpunktsgoordinaten der Kugelvolumina zur Intersektion mit der S1-Maske .....	23
<b>Tabelle D.1:</b> Areale erhöhter Aktivität in Patienten mit ED verglichen mit gesunden Kontrollen ( $p_{(FDR)} < 0,05$ , 10 Voxel Mindestclustergröße) .....	32

<b>Tabelle D.2:</b> Mittlere kortikale Aktivierungsmaxima (Standardabweichung) in S1 unter kontralateraler taktiler Stimulation .....	35
<b>Tabelle D.3:</b> Maximumkoordinaten und Halbwertsbreiten der 2D-Wahrscheinlichkeitsdichteverteilungen in Patienten und gesunden Kontrollen in S1 (x-z-Ebene) und S2 (OP1; x-y-Ebene).....	35
<b>Tabelle D.4:</b> Mittlere kortikale Aktivierungsmaxima (Standardabweichung) in S2 (OP1) unter kontralateraler taktiler Stimulation.....	36
<b>Tabelle D.5:</b> Mittlere kortikale Aktivierungsmaxima (Standardabweichung) in CebIIPD unter ipsilateraler taktiler Stimulation.....	38
<b>Tabelle H.1:</b> Demographische und klinische Charakteristika von Patienten mit Embouchure-Dystonie und gesunden Kontrollen .....	71
<b>Tabelle H.2:</b> Mittlere kortikale Aktivierungsmaxima (Standardabweichung) der kontralateralen zerebralen und ipsilateralen zerebellären Hemisphäre nach taktiler Stimulation in Patienten (PAT) und gesunden Kontrollen (CONTR).....	72
<b>Tabelle H.3:</b> Mittlere kortikale Aktivierungsmaxima (Standardabweichung) der ipsilateralen zerebralen und kontralateralen zerebellären Hemisphäre nach taktiler Stimulation in Patienten (PAT) und gesunden Kontrollen (CONTR).....	73
<b>Tabelle H.4:</b> Areale erhöhter Aktivität bei PAT nach L-seitiger Stimulation ( $p_{(FDR)} < 0,05$ , 10 Voxel Mindestclustergröße) .....	74
<b>Tabelle H.5:</b> Areale erhöhter Aktivität bei PAT nach R-seitiger Stimulation ( $p_{(FDR)} < 0,05$ , 10 Voxel Mindestclustergröße) .....	75
<b>Tabelle H.6:</b> Areale erhöhter Aktivität bei CONTR nach L-seitiger Stimulation ( $p_{(FDR)} < 0,05$ , 10 Voxel Mindestclustergröße) .....	76
<b>Tabelle H.7:</b> Areale erhöhter Aktivität bei CONTR nach R-seitiger Stimulation ( $p_{(FDR)} < 0,05$ , 10 Voxel Mindestclustergröße) .....	77
<b>Tabelle H.8:</b> Mittlere gemessene Clustervolumina (Standardabweichung) in der kontralateralen zerebralen und ipsilateralen zerebellären Hemisphäre .....	78
<b>Tabelle H.9:</b> Mittlere gemessene Clustervolumina (Standardabweichung) in der ipsilateralen zerebralen und kontralateralen zerebellären Hemisphäre .....	78

# Abkürzungsverzeichnis

<u>a</u>	Jahr, lat. annus	FWHM	full width at half maximum,
Abb.	Abbildung		Halbwertsbreite
ACC	anteriorer zingulärer Kortex	GP	Globus pallidus
ANOVA	analysis of variance, Varianzanalyse	<u>h</u>	Stunde, lat. hora
AS	Analogskala	H	zerebellärer Hemisphärenlappen
<u>BOLD</u>	blood oxygen level dependency	Ha	Handrücken
bzw.	beziehungsweise	<u>IBM</u>	International Business Machines Corporation
<u>C</u>	zervikales Rückenmarks-Segment	IC	Cortex insularis
Caud	Ncl. caudatus	ICBM	International Consortium for Brain Mapping
CeblI	Zerebellum	IFG	Gyrus frontalis inferior
CeblIAD	Zerebellum, vorderer Anteil/vordere Division	IMMM	Institut für Musikphysiologie und Musikermedizin
CeblIPD	Zerebellum, hinterer Anteil/hintere Division	IPS	Sulcus intraparietalis
CONTR	(gesunde) Kontrollen	ITG	Gyrus temporalis inferior
<u>EcD</u>	euklidische Distanz	<u>J</u>	jaw dystonia, Dystonie der Kiefermuskulatur
ED	Embouchure-Dystonie	<u>L</u>	links
EPI	echo planar imaging	LL	lip-lock, Dystonieform mit Zusammenpressen der Lippen
<u>FD</u>	fokale Dystonie	LP	lip-pull, Dystonieform mit Vor-und Seitbewegung der Lippen
FDR	false discovery rate		
FHD	fokale Handdystonie	<u>m</u>	Monat, lat. mensis
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie	MDT	mechanical detection Threshold, mechanische Berührungsschwelle
FTSD	focal task-specific Dystonia, fokale aufgabenspezifische Dystonie		

MFG	Gyrus frontalis medius	S2	sekundärer somato-
MNI	Montreal Neurological Institute		sensorischer Kortex
		SD	standard deviation,
MPT	mechanical pain threshold, mechanische Schmerzschwelle		Standardabweichung
		SEM	standard error of mean, Standardfehler des
mm	milli Meter		Mittelwertes
mN	milli Newton	SMA	supplementär-
MPRAGE	magnetisation prepared rapid gradient echo		motorisches Areal
		SMG	Gyrus supramarginalis
MRT	Magnetresonanz- Tomographie	s.o.	siehe oben
		sog.	sogenannt
ms	milli Sekunden	SPL	Lobus parietalis superior
MTG	Gyrus temporalis medius	SPM	statistical parametric map(ping)
<u>NA</u>	nicht anwendbar		
<u>o.g.</u>	oben genannt	SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
OP	Operculum parietale		
Op	Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior	STG	Gyrus temporalis superior
		Stim	Stimulation
<u>PAT</u>	Patienten mit Embouchure-Dystonie	STR	Striatum
		s.u.	siehe unten
PCG	Gyrus postcentralis	<u>t</u>	t-Wert, Testprüfgröße
Pft	Parietal-F-tenuicortical	T	embouchure tremor, Dystonieform mit
Put	Putamen		schnellem Zungentremor
PMC	prämotorischer Kortex	Tr	Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior
PreC	Prekuneus		
<u>QST</u>	quantitative sensorische Testung	Tab.	Tabelle
<u>R</u>	rechts	Th	thorakales Rückenmarks- segment
ROI	region of interest, Bereich von Interesse	Thal	Thalamus
<u>s.</u>	siehe	Tg	tongue dystonia, Dystonie der Zunge
S1	primärer somato- sensorischer Kortex	TTG	Gyrus temporalis

	transversus
TTL	transistor-transistor logic
<u>uncorr.</u>	uncorrected, statistisch unkorrigiert für multiple Vergleiche
<u>V1</u>	Stirn
V2	Oberlippe
v.a.	vor allem
vs.	versus/gegen
VFF	von Frey-Filament
Voxel	Volumenpixel
<u>WFU</u>	Wake Forest University

# A Einleitung

## 1 Musikerdystonie als Form fokaler Dystonie

Der Begriff Dystonie wurde von Oppenheim (1911) für eine generalisierte Bewegungsstörung – von ihm als ‚Dystonia musculorum deformans‘ bezeichnet – geprägt. Charakteristisch für Dystonie sind repetitive und verzerrte Bewegungen oder abnorme Haltungen von Körperteilen, denen länger andauernde unwillkürliche Kontraktionen der quergestreiften Muskulatur zugrunde liegen. Die Prävalenz aller Dystonien wird auf 40/100 000 geschätzt (Nutt et al. 1988).

Klinisch werden Dystonien nach der topischen Verteilung in generalisierte (gesamter Körper), fokale (isolierte Körperregion), multifokale ( $\geq$  zwei nichtbenachbarte Regionen) sowie segmentale ( $\geq$  zwei benachbarte Regionen) Dystonien und Hemidystonien (eine Körperhälfte) eingeteilt (Ceballos-Baumann 2005; Geyer und Bressman 2006). Bei fokalen Dystonien werden unter anderem unterschieden: Blepharospasmus (Lidkrampf), oromandibuläre Dystonie (Mund-Kiefer), laryngeale Dystonie (Stimmbandkrampf), zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus, Schiefhals) sowie Extremitätendystonien. Bei letzteren sind besonders fokale Handedystonien (focal hand dystonias, FHDs) wie der Graphospasmus (Schreibkrampf) bedeutsam (Geyer und Bressman 2006). Betreffen fokale Dystonien spezifischen Bewegungen spricht man von aktionsspezifischer fokaler Dystonie (focal task-specific dystonia, FTSD). Dazu zählen neben dem o.g. Schreibkrampf und selteneren Formen wie dem Golfer- oder Schreibmaschinenkrampf auch die Musikerdystonien. Initial ist meist nur die jeweilige hochspezialisierte Tätigkeit betroffen. Eine Ausbreitung auf andere Bewegungen und Körperregionen ist möglich (Weiss et al. 2006).

Musikerdystonien betreffen nach letzten Schätzungen etwa ein Prozent aller professionellen Musiker (Altenmüller und Jabusch 2010). Insgesamt machen Bewegungsstörungen acht Prozent der neurologischen Erkrankungen in dieser Gruppe aus (Lederman 2003). Gipfel der Inzidenz ist die vierte Dekade (Brandfonbrener und Robson 2004; Frucht 2009). Je nach Instrument manifestiert sich die Dystonie entweder in der Hand- oder der unteren Gesichtsregion. Bei Spielern von Zupfinstrumenten (z.B. Gitarre) und Tasteninstrumenten (z.B. Klavier)

ist gebrauchtsbedingt vor allem die rechte Hand, bei Streichern (z.B. Geige) besonders die linke Hand betroffen (Altenmüller und Jabusch 2010). Bei Bläsern steht die Ansatzregion (Embouchure) im Mittelpunkt. Diese Unterform, auch Embouchure-Dystonie (ED) genannt, soll im Rahmen dieser Arbeit näher betrachtet werden.

## **2 Embouchure-Dystonie**

### **2.1 Epidemiologie und Einteilung**

Die Prävalenz der ED ist für Deutschland nicht genau bekannt. Betroffen sind sowohl Holz- als auch Blechbläser. Prädisponierend wirken wie auch bei anderen Musikerdystonien männliches Geschlecht und eine positive Familienanamnese (Lederman 1991; Frucht 2009; Schmidt et al. 2009). Auch findet sich bei betroffenen Musikern eine höhere Prävalenz von Angststörungen und perfektionistischen Persönlichkeitsstörungen (Jabusch et al. 2004). Assoziationen zu vorangegangenen Traumata, Zahnbehandlungen oder Neuroleptika-Einnahmen bestehen wahrscheinlich nicht (Frucht et al. 2001), werden jedoch gelegentlich von Patienten berichtet.

Nach Frucht (2009) lassen sich phänomenologisch sechs Typen abgrenzen: embouchure tremor (T; schneller Lippentremor), lip-pulling (LP; Seit- und Vorwärtsbewegung der Lippen), lip-lock (LL; Zusammenpressen der Lippen), jaw dystonia (J; Kieferschluss und – seitbewegung), tongue dystonia (Tg; unkoordinierte Zungenbewegung) sowie Meige-Syndrom (Mitbeteiligung der oberen Gesichtsregion) (Frucht et al. 2001; Frucht 2009). Für die letzteren drei wurde eine verstärkte Neigung zur Ausbreitung auf unspezifische Tätigkeiten wie Sprechen oder Essen beobachtet (Frucht 2009). T- und LP-Typen scheinen gehäuft bei hochlagigen Blechblasinstrumenten (Trompete, Horn), LL-Typen bei niederlagigen Blechblasinstrumenten (Tuba, Posaune) und J- und Tg-Typen bei Holzbläsern (Flöte, Klarinette, Saxophon, Fagott) aufzutreten (Frucht 2009).

## 2.2 Erkenntnisse zur Genese

Bei gesunden Blasmusikern werden Richtung und Druck des Luftstroms über den M. orbicularis oris, moduliert durch die paarigen unteren Gesichtsmuskeln, gesteuert (Farkas 1962). Bei ED kann die Luft aufgrund des Koordinationsverlustes der Muskeln um das Mundstück herum entweichen (Frucht et al. 2001). In der Vergangenheit in Analogie zu den Erkenntnissen bei generalisierten Dystonien vor allem als Störungen des motorischen Systems, insbesondere der Basalganglien, angesehen, wird bei FTSDs wie der ED seit einigen Jahren eine multifaktorielle Genese vermutet. Diskutiert werden kortikale Mechanismen der gestörten Inhibition, abnormen Plastizität, sowie insbesondere auch der Störung der Verarbeitung von – für die adäquate Durchführung von Bewegung essentiellen – sensorischen Informationen aus der Peripherie (Hallett 1995; Quartarone und Hallett 2013): propriozeptive Reizapplikation kann einerseits dystone Symptomatik auslösen (Grunewald et al. 1997), andererseits können taktile, propriozeptive oder imaginierte sensible Stimuli diese als sog. sensorischer Tricks (gestes antagonistiques) (Ramos et al. 2014) oder durch taktiles Perzeptionstraining (Zeuner et al. 2002; Zeuner und Hallett 2003) deutlich bessern. Bei kraniofazialen Dystonien gehen sensorische Beschwerden häufig motorischer Manifestation voraus (Ghika et al. 1993), und speziell bei Embouchure-Dystonie beschreiben betroffene Musiker nicht selten ein gestörtes Ansatzgefühl (Frucht 2009).

Im Vergleich zu anderen aktionsspezifischen Dystonien wie dem Schreibkrampf scheinen Störungen in der Verarbeitung sensorischer Information bei Musikedystonien eine besonders gewichtige Rolle zu spielen (Lim et al. 2003; Rosenkranz et al. 2005). In Einklang hiermit fanden Studien bei betroffenen Musikern Evidenz für Störungen peripherer somatosensorischer Wahrnehmung, zentraler sensorischer Reizverarbeitung und sensorimotorischer Integration sowohl bei FHDs (Elbert et al. 1998; Pujol et al. 2000; Lim et al. 2003) als auch bei ED (Hirata et al. 2004; Haslinger et al. 2010).

### **3 Neuronale Verarbeitung nichtschmerzhafter taktiler Stimulationsreize**

Taktile Berührungsreize (z.B. bei Instrumentenkontakt) induzieren über spezifische Aktivierung kutaner Mechanorezeptoren (v.a. (Merkel-)Tastscheiben und Meissner-Körperchen) neuronale Aktivierung, die über Typ II – Nervenfasern nach zentral weitergeleitet wird (Treede 2007).

Afferenzen aus dem Versorgungsbereich der Spinalnerven werden nach ipsilateralem Aufstieg in der Hinterstrangbahn im Ncl. gracilis (Dermatome  $\geq$  Th6) bzw. cuneatus (Dermatome  $\leq$  Th5) der Medulla oblongata, Afferenzen aus dem Versorgungsbereich der Hirnnerven im Ncl. principalis n. trigemini der Pons auf das zweite Neuron umgeschaltet (Lippert 2011). Nach Kreuzung und kontralateralem Aufstieg als Lemniskus medialis bzw. trigeminalis und erneuter Umschaltung im lateralen bzw. medialen ventralen posterioren Thalamuskern erfolgt die schwerpunktmäßige Projektion in den primär somatosensorischen Kortex (S1) im Gyrus postcentralis. Dazu bestehen auch direkte thalamische Projektionen in den sekundär somatosensorischen Kortex (S2) im parietalen Operkulum (Krebs et al. 2011). Eine kortikale somatotope Repräsentation des Körpers (kaudal  $\rightarrow$  kranial) in im Wesentlichen mediolateraler Anordnung (Bein  $\rightarrow$  Arm/Hand  $\rightarrow$  Gesicht) ist für S1 (Penfield und Boldrey 1937) wie S2 (Disbrow et al. 2000; Eickhoff et al. 2007) beschrieben. S1 und S2 lassen sich strukturell in je vier Subareale (3a, 3b, 1, 2 (Brodmann 1908; Geyer et al. 1999; Grefkes et al. 2001) bzw. Operculum parietale (OP) 1-4 (Eickhoff et al. 2006b) gliedern, die auch funktionelle Unterschiede zeigen: In S1 erfolgt nach unspezifischer Erstverarbeitung in Area 3b eine spezifische Weiterverarbeitung der Information in Area 3a (propriozeptives Feedback für den Motorkortex), Area 2 (taktile Rauminformation), sowie Area 1 (taktile Bewegungs- und Richtungsinformation) (Bodegard et al. 2000; Bodegard et al. 2001; Grefkes und Fink 2007). Efferenzen bestehen insbesondere nach S1 der Gegenseite, S2, sowie in motorische Kortizes und parietale Assoziationsareale (Treede 2007).

S2 werden insgesamt heterogene Funktionen zugeschrieben (Grefkes und Fink 2007; Treede 2007), die bisher nur teilweise einzelnen Subregionen zugeordnet werden können. Für OP1 mit seinen parietalen Projektionen gibt es Hinweise auf schwerpunktmäßig somatosensorische Integrationsfunktion (Stimulusdiskrimination,

Wahrnehmungslernen, taktiler Arbeitsgedächtnis), für OP4 mit seinen frontalen Projektionen Hinweise auf schwerpunktmäßig sensorimotorische Integrations- und Feedbackfunktion (Young et al. 2004; Eickhoff et al. 2010).

Parallel zur zerebralen Verarbeitung findet auch eine (teils präattentive) zerebelläre Verarbeitung somatosensibler kutaner Afferenzen statt (Gao et al. 1996; Blakemore et al. 1999; Bushara et al. 2001; Restuccia et al. 2007), die das ipsilaterale Kleinhirn über hintere spino- (Dermatome  $\geq$  C9), kuneo- (Dermatome  $\leq$  C8) sowie trigeminozerebelläre Bahnen (Gesicht) erreichen (Krebs et al. 2011). Gleichzeitig unterhält das Zerebellum bidirektionale Projektionen in verschiedenste Kortizes: Verbindungen zum primären, prä- und supplementär-motorischen Kortex, zum somatosensorischen Kortex sowie in präfrontale und posterior-parietale Areale sind beschrieben und es gibt zusätzlich Hinweise auf Verbindungen in die Basalganglien (Bostan et al. 2013).

Funktionell lässt sich vereinfachend eine sensorimotorische Funktionszone (Lobuli V, VI, VIII) und eine supramodale (kognitive) Funktionszone (Lobuli VIIa, Crus I, II) unterscheiden (Stoodley und Schmahmann 2009; O'Reilly et al. 2010). Eine somatotope Gliederung ist sowohl für das anteriore bzw. posteriore Kleinhirn in im Wesentlichen kaudorostraler bzw. rostrokaudaler Ausdehnung beschrieben (Grodd et al. 2001; Manni und Petrosini 2004). Das Zerebellum spielt im sensorimotorischen System eine wesentliche Rolle bei der schnellen Erfassung peripherer sensorischer Information zur Steuerung komplexer Bewegung. Der genaue Mechanismus ist noch nicht abschließend geklärt. Neben dem klassischen reaktiven (Feedback-) Prinzip (Marr 1969; Albus 1971) werden prädiktive (Feedforward-) Modelle (Wolpert et al. 1998) diskutiert (Manto und Oulad Ben Taib 2013).

## **4 Verfahren der experimentellen taktilen Stimulation**

Zur experimentellen Untersuchung somatosensibler Reizverarbeitung ist es essentiell, entsprechende Stimuli punktgenau, randomisiert sowie in realitätsnaher Qualität und mit konstanter Stärke zu applizieren ohne gleichzeitig die Datenerhebung (z.B. mittels funktioneller Bildgebung) qualitativ zu beeinträchtigen. In der Vergangenheit kamen unter anderem (magneto)mechanische (Graham et al.

2001; Golaszewski et al. 2002), piezokeramische (Gizewski et al. 2005), elektrische (Kurth et al. 1998; Trulsson et al. 2001), pneumatische (Briggs et al. 2004; Huang und Sereno 2007) sowie filamentbasierte (Dresel et al. 2008) Stimulationsverfahren zum Einsatz. Bei letztgenanntem Verfahren werden über von Frey-Monofilamente (VFF) automatisiert (pneumatisch gesteuert) physiologische punktförmige taktile Stimuli auf der Haut erzeugt (Fruhstorfer et al. 2001; Dresel et al. 2008). VFF werden im Rahmen der quantitativen sensorischen Testung (QST) eingesetzt, die als Goldstandard für elektrophysiologische Untersuchungen gilt. Die durch sie auf die Haut ausgeübte Kraft ist standardisiert und individuell variierbar (Fruhstorfer et al. 2001; Rolke et al. 2006a; Rolke et al. 2006b). Zudem werden bei diesem Verfahren – insbesondere bei Stimulation im hirnnahen Gesichtsbereich – keine Bildgebungsartefakte beobachtet (Dresel et al. 2008).

## **5 Funktionelle Kernspintomographie**

Zur Darstellung neuronaler Aktivitätsänderungen im zentralen Nervensystem hat die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) in den letzten Jahrzehnten große Bedeutung erlangt. Bei der Magnetresonanztomographie werden mehrheitlich parallel zu einem angelegten äußeren Magnetfeld ausgerichtete Wasserstoffatome einer Gewebsschicht durch einen magnetischen Hochfrequenzpuls transversal ausgelenkt und präzedieren in der Folge mit einer von der Stärke des Pulses abhängigen sog. Larmorfrequenz um ihre ursprüngliche Achse. Das entstehende Hochfrequenzsignal ist für eine bestimmte Larmorfrequenz messbar, so dass durch Anregung mittels Gradientenpulsen eine dreidimensionale Ortskodierung aufgrund Entstehung unterschiedlicher Larmorfrequenzen möglich ist. Für die differenzierte Darstellung verschiedener Gewebe ist von Bedeutung, dass die sog. Relaxation (Rückbildung der Auslenkung) von den chemischen Eigenschaften des jeweiligen Gewebes abhängig ist. In der für die fMRT bedeutsamen  $T_2^*$ -Sequenz wird die Relaxation gemessen die sich aus dem Signalabfall bei Dephasierung der Spins untereinander (Spin-Spin-Relaxation/ $T_2$ -Relaxation) sowie einer Beschleunigung dieses Signalabfalls durch lokale Magnetfeldinhomogenitäten zusammensetzt (Stöcker und Shah 2007).

Meist werden in der fMRT sog. echoplanare Bildgebungssequenzen eingesetzt. Diese erlauben eine hohe zeitliche Auflösung, da alle Schritte zur Ortskodierung nach einer einzigen Anregung (sog. single shot) innerhalb von 30-100ms pro Schicht erfolgen. Die Bildauflösung ist im Gegenzug aufgrund des schnellen  $T_2^*$ -Abfalls begrenzt (max. 128x128 Bildpunkte), die Artefaktanfälligkeit ist erhöht. Die hohe zeitliche Auflösung ermöglicht es neuronale Aktivitätsänderung indirekt über den sogenannten BOLD-Effekt (blood oxygen level dependency effect) darzustellen. Dieser beruht auf reaktiver lokaler Erhöhung des zerebralen Blutflusses etwa vier Sekunden nach neuronaler Aktivierung in diesem Areal. So nimmt trotz erhöhter Sauerstoffextraktion im Verlauf der Anteil an nicht paramagnetisch wirksamem Oxyhämoglobin relativ zu. Dies wirkt einer raschen lokalen Dephasierung (und damit Relaxation) der durch das Magnetfeld ausgelenkten Wasserstoffatome, welche in Anwesenheit hoher Konzentrationen von paramagnetischen Teilchen wie Desoxyhämoglobin begünstigt würde, entgegen. Die messbar längere Relaxationszeit führt zu einer erhöhten Signalintensität (Stöcker und Shah 2007).

## **B Zielsetzung**

Frühere Studien fanden bei ED Evidenz für eine Störung sensorimotorischer Integration sowie primär somatosensorischer Organisation (s. Kapitel A-2.2). Bisher hat jedoch noch keine Studie Veränderungen des somatosensorischen Systems in allen wesentlichen Ebenen zentraler somatosensibler Reizverarbeitung untersucht. Im Folgenden soll daher im Rahmen eines taktilen Stimulationsexperiments unter fMRT an professionellen Musikern mit und ohne ED folgenden Fragen nachgegangen werden: (i) Welche Art und Ausmaß hat die dysfunktionale Aktivierung des somatosensorischen Systems in ED? (ii) Gibt es Veränderungen der funktionellen Topographie in entscheidenden Stationen der zentralnervösen Verarbeitung somatosensibler Reize? (iii) Betreffen diese auch klinisch asymptotische (= nichtdystone) Körperregionen?

# C Material und Methodik

## 1 Patienten- und Probandenkollektiv

Für die Studie wurden 15 Patienten (PAT) aus dem Patientengut des Instituts für Musikphysiologie und Musikermedizin (IMMM) in Hannover mit diagnostizierter Embouchure-Dystonie sowie 15 gesunde Kontrollen (CONTR) nach folgenden Einschlusskriterien rekrutiert:

- Professioneller Musiker: Hochschulabschluss Musik, begonnenes Musikstudium oder entsprechende Berufsausübung
- Alter < 65 Lebensjahre
- Rechtshändigkeit nach dem Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971)
- Fehlen schwerer neurologischer, psychiatrischer oder internistischer Vorerkrankung, insbesondere keine bekannte Dystonie
- Fehlen von Gefühlsstörungen oder Hautalterationen im Hand- oder Gesichtsbereich
- Fehlen von Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung

Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit beider Gruppen bei kleiner Stichprobengröße erfolgte ein Matching nach Alter, Geschlecht, Instrument, Beginn der musikalischen Tätigkeit sowie durchschnittlicher täglicher Übungsdauer. Eine Übersicht der demographischen Charakteristika liefert Tabelle C.1, für eine detaillierte Auflistung der einzelnen Teilnehmer siehe Abb. H.1 (Anhang).

Tab. C.1: Demographische Charakteristika des Patienten- und Kontrollkollektivs.		
Eigenschaften	PAT	CONTR
Anzahl (m/w)	15 (13/2)	15 (14/1)
<b>Professionalisierung (Musik):</b>		
- Hochschulabschluss:	13	12
- MusikstudentIn/BerufsmusikerIn	2	3
<b>Blasinstrument<sup>a</sup>:</b>		
- Trompete:	5	3
- Horn:	7	9
- Posaune:	3	3
aktiv zum Messzeitpunkt <sup>b</sup> :	5	15
<b>Mittelwert (SD)</b>		
Alter	42,7 (9,1)	39,9 (11,0)
Alter bei Spielbeginn (a):	10,3 (3,0)	10,3 (4,1)
aktiver Zeitraum (a):	32,4 (9,5)	29,1 (9,4)
<b>tägliche Übungsdauer (h):</b>		
- ohne/vor Erkrankung:	3,6 (1,5)	3,3 (1,3)
- mit Erkrankung:	1,7 (1,5)	–
PAT CONTR Patienten/gesunde Kontrollen, m w männlich weiblich, a Jahre, h Stunden, SD Standardabweichung		
<sup>a</sup> für Studienteilnehmern, die mehrere Instrumente beherrschen, wird das Hauptinstrument angegeben		
<sup>b</sup> regelmäßige Nutzung des Instruments z.B. im Sinne täglicher Übungen		

## 2 Aufklärung

Alle Teilnehmer wurden über die Studie und den Untersuchungsablauf aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis gemäß den Richtlinien der Erklärung von Helsinki. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München genehmigt.

## 3 Datenerhebung

### 3.1 Taktiler Stimulationsexperiment

#### 3.1.1 Taktiler Stimulationsgerät

Für die Stimulationen wurde ein taktiler Stimulationsgerät nach Dresel et al. verwendet, dessen Aufbau im Folgenden im Überblick beschrieben wird. Für darüber hinausgehende Ausführungen siehe Dresel et al. (2008).

Von einem Personal Computer außerhalb des Scannerraums werden mit der Software Presentation<sup>®</sup> (Neurobehavioral Systems Inc., Albany, USA) Stimulationssignale generiert. Diese 5Volt-TTL-Pulse (transistor-transistor-logic-pulses) werden über eine parallele Schnittstelle an einen

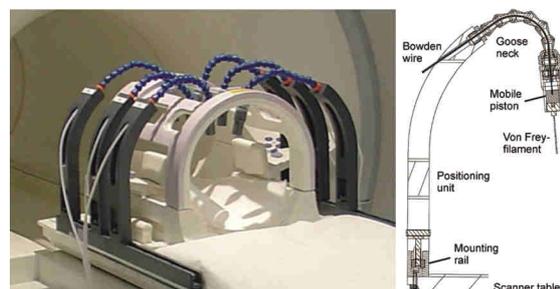


Abb. C.1: Taktiler Stimulationsgerät (A) und Aufbau der Positionierungseinheit (B).

Signalwandler übertragen und nach dortiger Umwandlung in 24Volt-Aktivierungssignale über eine Filterkonsole mittels eines elektromagnetisch isolierten Kabels an die Antriebseinheit im magnetisch abgeschirmten Scannerraum weitergeleitet. Durch das elektrische Aktivierungssignal wird über elektromagnetische Ventile der Antriebseinheit ein konstanter Luftdruck (5bar) an die entsprechende Seite druckluftbetriebener doppelwirkender Zylinder (ON vs. OFF) weitergeleitet die so über Bowdenzüge (Länge 3m, Nylon<sup>®</sup>-Führungsstrang mit Teflon<sup>®</sup>-Verkleidung) die Position von von Frey-Filamenten, die als Reizapplikatoren dienen, regulieren (Zylinder ausgefahren = Reizapplikation vs. Zylinder eingefahren = keine Reizapplikation, s. Abb. C.1B). Die insgesamt sechs Applikatoren des Gerätes sind zur flexiblen Positionierung an beweglichen Schwanenhälsen fixiert, die wiederum

über Tragschienen am Scannertisch beweglich verankert sind (s. Abb. C.1A). Um mögliche Beeinflussungen des Magnetfeldes durch die Antriebseinheit zu minimieren ist diese durch einen umgebenden geerdeten Aluminiumkäfig elektrisch abgeschirmt.

### **3.1.2 Durchführung des Experiments und Erhebung der Bilddaten**

Im Rahmen des Experiments wurden mittels der sechs Reizapplikatoren (s. Kapitel C-3.1.1) taktile Stimuli jeweils links- und rechtsseitig in klinisch dystonen (linke/rechte Oberlippe, V2\_L/R) und nahen (linke/rechte Stirn, V1\_L/R) wie entfernten (linker/rechter Handrücken, Ha\_L/R) klinisch nichtdystonen Körperregionen appliziert. Die Stimulation erfolgte mit VFF der Stärke 32mN (Stirn), 22,6mN (Oberlippe) sowie 45,3mN (Handrücken). Die jeweiligen Stimulationen wurden vor Abbau der Stimulationsvorrichtung mit wasserfestem Stift markiert und digitalfotografisch dokumentiert.

Die Studienteilnehmer wurden aufgefordert die Augen während der einzelnen Messdurchgänge geschlossen zu halten sowie auf ein Mitzählen der Stimulationen zu verzichten. Dadurch sollten Aktivierungen visueller Kortizes bzw. (parietaler) multisensorischer Assoziationsareale vermieden werden. Zusätzlich wurde den Teilnehmern ein Fragebogen zu den applizierten Stimuli angekündigt um ein durchgängig hohes und vergleichbares Aufmerksamkeitsniveau der Teilnehmer zu gewährleisten.

Das taktile Stimulationsexperiment wurde in drei Messdurchgängen durchgeführt. Pro Messdurchgang wurden in jeder der sechs gewählten Lokalisationen taktile Stimuli in Achterserien mit 4Hz in pseudorandomisierter Reihenfolge und fluktuierendem Interstimulusintervall appliziert. Pro Messdurchgang wurden 303 T<sub>2</sub>\*-gewichtete funktionelle Aufnahmen (Echo Planar Imaging- = EPI-Scans) des Gehirns angefertigt (3,0 Tesla TX Phillips<sup>®</sup> Achieva Kernspintomograph mit Standardkopfspule (Philips Healthcare, Best, Niederlande), TR/TE = 2200/30ms, Flip-Winkel  $\alpha = 90^\circ$ , Sichtfeld (FoV) = 216x216mm<sup>2</sup>, Matrix = 72x72, Schichtzahl = 36, Schichtabstand = 0,5mm, Größe der Volumenpixel (Voxel) = 3x3x3mm<sup>3</sup>). Die zeitliche Synchronisierung der Stimulationen mit der Bildakquirierung erfolgte über die Software Presentation<sup>®</sup>. Zur Minimierung möglicher Kopfbewegungen wurde der

Kopf zusätzlich mit Schaumstoffpolstern immobilisiert. Zwischen den einzelnen Messdurchgängen wurde die korrekte Positionierung der Filamente überprüft.

Abschließend wurde eine  $T_1$ -gewichtete anatomische Referenzbildserie (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo- = MPRAGE-Scan) aufgenommen (TR/TE = 9/4ms, Flip-Winkel  $\alpha = 8^\circ$ , FoV = 240x240mm<sup>2</sup>, Matrix = 240x240, Schichtzahl = 170, Voxelgröße = 1x1x1mm<sup>3</sup>).

## **3.2 Klinische und psychophysikalische Daten**

### **3.2.1 Klinischer Anamnesebogen**

Alle Studienteilnehmer wurden gebeten, einen Fragebogen zu folgenden Themen auszufüllen: musikalische Ausbildung und Tätigkeit, musikalisches Training vor und mit Erkrankung, Erkrankungsbeginn und -dauer, Symptome der Dystonie aktuell und im Krankheitsverlauf, bisherige Behandlungen der Dystonie und deren Erfolg, familiäre Fälle von Dystonie, sowie Verletzungen, operative Eingriffe oder Erkrankungen mit Beteiligung des Gesichts- und Handbereichs.

### **3.2.2 Videodokumentation der Dystonie**

Im Anschluss an die Messung wurde für ein späteres verblindetes Rating des Dystoniegrades bei allen Teilnehmern das Vorspielen folgender Tonfolgen (auf- und absteigend) auf eigenem Instrument videodokumentiert: Tonleiter sowie Fünftonsequenz jeweils über eine Oktave, Quarten und Quinten. Zur Anonymisierung wurden die jeweils links- und rechtsseitigen Videoaufnahmen auf die Mundregion inklusive Halsbereich beschränkt.

### **3.2.3 Quantitative sensorische Testung (QST)**

**Schwellenwerte.** Um sicherzustellen, dass die im Rahmen des fMRT-Experiments applizierten Stimuli für jeden Teilnehmer als taktile nichtschmerzhaft Berührungen spürbar waren, wurde bei jedem Teilnehmer präexperimentell die mechanische Berührungs- (mechanical detection threshold, MDT) und Schmerzschwelle

(mechanical pain threshold, MPT) in den für die taktile Stimulation vorgesehen Körperregionen ermittelt. Die Bestimmung erfolgte durch quantitative sensorische Testung mit von Frey-Monofilamenten (Optihair<sub>22</sub>-Set, Marstock nervtest, Schriesheim, Deutschland) durch Stimulation mit steigender/sinkender mechanischer Berührungsstärke.

**QST-Wahrnehmungsfragebögen.** Postexperimentell wurden die Patienten, wie vor dem Experiment angekündigt, zur durchgeführten Messung hinsichtlich möglicher Phasen von Unaufmerksamkeit sowie möglicher Veränderungen von Berührungsintensität, -ort und -empfindung in einzelnen Messdurchgängen befragt. Die Bewertung der subjektiven Berührungsintensität erfolgte anhand einer 11-Punkte-Analogskala (AS; 0 = keine Berührung, 10 = stärkste Berührung).

## **4 Datenauswertung**

### **4.1 Klinische und psychophysikalische Daten**

Zur statistischen Auswertung der klinischen und psychophysikalischen Daten wurde IBM<sup>®</sup> SPSS<sup>®</sup> Statistics Version 21 (IBM SPSS, Chicago, USA) verwendet. Gruppenvergleiche von Alter, Spieldauer, täglicher Übungsdauer (vor und nach Krankheitsbeginn), QST-Schwellenwerten und Dystonie-Scores erfolgten über einseitige Varianzanalysen (analyses of variance, ANOVAs). Die lognormalverteilten QST-Schwellenwerte wurden für die statistische Auswertung entsprechend transformiert. Der statistische Vergleich der intraexperimentell wahrgenommenen Stimulusintensität zwischen den Gruppen (PAT vs. CONTR) sowie im Messverlauf ( $AS_{\text{Anfang}}$  vs.  $AS_{\text{Ende}}$ ) erfolgte über Varianzanalysen mit Messwiederholung. Im Fall multipler statistischer Vergleiche wurde das Signifikanzniveau nach Bonferroni adjustiert.

Das videodokumentierte Vorspiel der Studienteilnehmer wurde hinsichtlich des gezeigten globalen Dystoniegrades durch einen Experten für Embouchure-Dystonie (Univ.-Prof. Dr. med. Eckart Altenmüller, IMMM Hannover) verblindet anhand einer fünfstufigen Skala bewertet (s. Tabelle C.2).

**Tab. C.2: Dystonie-Skala.**

Grad	Bedeutung
1	Keine Dystonie
2	Mögliche Dystonie
3	Sichere Dystonie, geringgradig
4	Sichere Dystonie, mittelgradig
5	Sichere Dystonie, schwergradig

## 4.2 Verarbeitung der funktionellen Bilddaten

Die Auswertung der funktionellen Bilddaten erfolgte mit SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) und Matlab R2008a (The Mathworks Inc., Natick, USA) auf einem PC mit Linux<sup>®</sup>-Betriebssystem. SPM8 nutzt die im matrixbasierten Rechenprogramm Matlab implementierten Funktionen um über ein voxelbasiertes statistisches Verfahren Schlüsse auf lokale funktionelle Antworten des Gehirns in Reaktion auf eine experimentelle Beeinflussung zu ziehen. In den folgenden Abschnitten dieses Kapitels werden die einzelnen Datenverarbeitungsschritte näher erläutert, für ausführliche Beschreibung der hierzu angewendeten Algorithmen und Berechnungen siehe Fachliteratur (Kapitel C-4.2.1 Ashburner und Friston (2003)/ Kapitel C-4.2.2-3 Penny et al. (2003)).

### 4.2.1 Spatial Preprocessing

Für die spätere statistische Datenauswertung mit SPM ist Voraussetzung dass die Daten eines bestimmten Volumenpixels (Voxels) des Gehirns räumlich immer derselben Raumkoordinate zugeordnet werden. Bewegungs- und Formartefakte (z.B. Suszeptibilitätsartefakte durch Feldinhomogenitäten) in einem Messdurchgang oder zwischen verschiedenen Messdurchgängen können durch Störung dieser Zuordnung zu künstlichen Veränderungen von Voxelgrauwerten (Voxelintensitäten) führen. Um diese Effekte zu reduzieren werden die Bilddaten vor der Auswertung in mehreren Schritten mathematisch vorverarbeitet und stereotaktisch in ein standardisiertes Volumen, den sog. Standardraum des Montreal Neurological Institute (MNI-

Raum; Evans 1993; Evans et al. 2012), registriert. Die Ausdehnung dieses dreidimensionalen euklidischen Raums entlang der drei Raumachsen sowie das zugehörige Koordinatensystem orientieren sich an der Ausdehnung eines durch das International Consortium for Brain Mapping (ICBM) festgelegten gemittelten Gehirnvolumens (sog. ICBM-Matrize).

**Datenformatierung und –reorientierung.** Die Rohdaten der Bildserien wurden für die Weiterverarbeitung mit dem Matlab-basierten r2aGUI-Tool v.2.7.0 (<http://r2agui.sourceforge.net>) aus dem PAR/REC-Format in das SPM8-lesbare ANALYZE 5.1 - Format konvertiert. Anschließend wurde in SPM8 die grobe Raumorientierung der EPI- und MPAGE-Rohdaten an jene der im Rahmen der weiteren Datenverarbeitung angewendeten Matrizen (s.u.) angepasst (s. Tab. C.3), um die Wahrscheinlichkeit für Berechnungsfehler in den Koregistrierungs- und Normalisierungsschritten (s.u.) zu minimieren.

Tab. C.3: Reorientierung der Bilddaten entlang der Raumachsen.

Scan	Translation			Skalierung			Rotation		
	x	y	z	x	y	z	x	y	z
MPRAGE	-	-	-	-1	-	-	-	-	$\pi$
EPI	-	-	-	-	-	-1	$-\pi/2$	$\pi/2$	-

x,y,z Raumachsen, MPRAGE anatomische Bildserie, EPI funktionelle Bildserie

**Realignment.** Das Realignment korrigiert für Störeffekte durch mögliche Kopfbewegungen des jeweiligen Studienteilnehmers im zeitlichen Messverlauf. Hierfür wird zuerst aus allen EPI-Scans ein gemittelter EPI-Scan erstellt und dann die Bilddaten aller anderen EPI-Scans über eine lineare Transformation starrer Körper voxelweise so neu angeordnet dass die mittlere quadratische Abweichung der rekonstruierten EPI-Scans zum gemittelten EPI-Scan minimal ist. Zur Dateninterpolation bei der Neuordnung der Bilddaten wurde – in diesem und allen folgenden Transformationen im Rahmen der Präprozessierung (mit Ausnahme der Koregistrierung) – eine B-Spline-Interpolation 4. Grades verwendet welche die Bilddaten bei der Neuordnung abschnittsweise und dadurch genauer als das trilineare Verfahren der Standardeinstellung interpoliert.

**Koregistrierung der anatomischen Bildserie.** Die spätere Normalisierung der funktionellen Bilddaten (EPI-Scans) in ein Standardvolumen erfolgte anhand von im Rahmen der Normalisierung segmentierter anatomischer Scans generierter Parameter (s.u.). Da die  $T_2^*$ -gewichteten EPI-Scans für Deformierung durch Feldinhomogenitäten anfälliger sind wird die anatomische  $T_1$ -gewichtete MPRAGE-Bildserie zum Zwecke einer präziseren Normalisierung auf den gemittelten EPI-Scan koregistriert. Die Neuordnung der Bilddaten erfolgt dabei analog zum Realignment (s.o.) über eine lineare Transformation starrer Körper.

**Schätzung der Normalisierungsparameter über Segmentierung des anatomischen Scans.** Um die nötigen Transformationsparameter für eine Normalisierung des EPI-Scans in den MNI-Raum zu generieren wurde der koregistrierte MPRAGE-Scan segmentiert. Dabei werden die Voxel der Bildserie anhand einer für den jeweiligen Voxel geschätzten spezifischen Wahrscheinlichkeit vier möglichen Substanzklassen zugeordnet: graue Substanz, weiße Substanz, Liquor und Anderes (z.B. Luft, Knochen). Da für die Zuordnung neben der Voxelintensität auch die räumliche Voxellokalisierung auf gewebspezifischen intensitätsunabhängigen stereotaktischen Wahrscheinlichkeitskarten (sog. ICBM Probabilistic Tissue Atlas aus 452  $T_1$ -gewichteten in den MNI-Raum normalisierten segmentierten und anschließend gemittelten Gehirnen) berücksichtigt wird (Evans et al. 2012), wird der anatomische Scan im Rahmen des Segmentierungsprozesses schrittweise über lineare und nichtlineare Transformationsschritte in den Standard-MNI-Raum registriert (sog. Normalisierung). Die nichtlineare Transformation korrigiert die nach der linearen Transformation möglicherweise noch bestehenden durch die anatomische Variabilität des Gehirns bedingten (globalen) Formunterschiede die bei interindividueller Bildregistrierung (hier zwischen Matrizen und zu normalisierendem segmentiertem Gehirn) auftreten können. Die Neuberechnung der Bilddaten wurde auf einen Ausdehnungsbereich (sog. Bounding Box) von 90mm/126mm/72mm (links/hinten/unten) und 90mm/90mm/108mm (rechts/vorne/oben) beschränkt. Die in den linearen und nichtlinearen Transformationsschritten für die Normalisierung geschätzten Transformationsparameter wurden für die weitere Verwendung (s.u.) gespeichert.

**Normalisierung.** Die Normalisierung der funktionellen EPI-Scans in das Standardvolumen des MNI-Raums ist Grundlage für die spätere statistische inter-individuelle Vergleichbarkeit der funktionellen Bildserien. Als Parameter für die dazu nötigen linearen und nichtlinearen Transformationsschritte werden jene aus der Normalisierung des segmentierten anatomischen Scans verwendet (s.o.). Durch dieses Vorgehen sollen mögliche Störeffekte, beispielsweise bedingt durch Variabilität nichtzerebraler Strukturen wie Knochen, im Vergleich zur Standardnormalisierung besser kontrolliert werden. Die Bounding Box für die Neuberechnung der Bilddaten war identisch mit derjenigen aus den Segmentierungs- und Normalisierungsschritten der anatomischen Bildserie.

**Glättung.** Anschließend wurden alle normalisierten EPI-Scans mit einem Gauss'schen Filter von 8x8x8mm Halbwertsbreite (full width at half maximum, FWHM) geglättet. Dies erhöht das Signal-Rausch-Verhältnis und damit die Sensitivität. Zudem steigt die Validität der späteren statistischen Tests durch die Normalisierung der Fehlerverteilung.

#### **4.2.2 Allgemeines lineares Modell und Parameterschätzung**

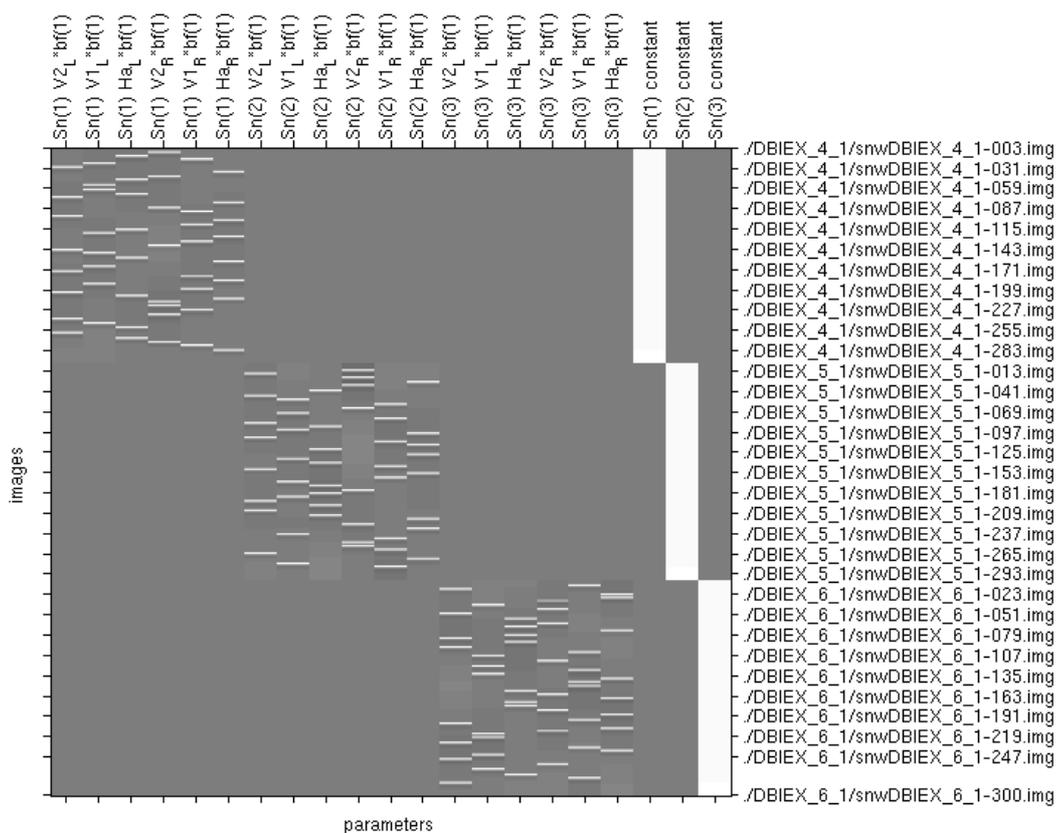
Vor der Berechnung des allgemeinen linearen Modells (general linear model) wurden (zusätzlich zu den direkt nach Bildakquisition verworfenen ersten drei EPI-Scans jedes Messdurchgangs) die ersten zwei präprozessierten normalisierten und geglätteten EPI-Scans aus jedem der drei Messdurchgänge verworfen, da zu Beginn eines Messdurchganges die longitudinale Magnetisierung noch keinen Gleichgewichtszustand erreicht hat.

Durch das allgemeine lineare Modell wurde für alle drei Messdurchgänge eine gemeinsame Matrix beschrieben, die den Zusammenhang zwischen Scans (abhängigen Variablen) und taktilen Stimulationen (unabhängigen Variablen) sowie Störgrößen (z.B. Rauschen) in seiner Gesamtheit modelliert (sog. Design Matrix, s. Abb. C.2). Jede der sechs Säulen pro Messdurchgang der Matrix repräsentiert einen Regressor. Jeder dieser Regressoren wird durch die Integralfunktion (Faltungsfunktion) aus der kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion und der

Funktion der Stimulationseignisse (sog. stimulus function) in jeweils einer Körperregion (sog. Stimulationsbedingungen V1\_L/R, V2\_L/R, Ha\_L/R) modelliert. Die Zeilen der Matrix entsprechen den Scans im zeitlichen Verlauf. Zudem wird über diskrete Kosinustransformationen ein Hochpassfilter zur Elimination von niederfrequentem Rauschen, das durch Atmung, Herzschlag oder langsame Magnetfeldveränderung induziert wird, implementiert. Der Hochpassfilter wurde bei 320s (Standardwert: 128s) festgelegt, entsprechend dem doppelten maximalen zeitlichen Abstand zweier Stimulationseignisse des Experiments. Anschließend werden nach Schätzung einer Fehlerkovarianzmatrix für das Restrauschen nach der Restricted Maximum Likelihood Methode die Parameter des Modells Voxel für Voxel nach einem verallgemeinerten Regressionsmodell (Methode der kleinsten Quadrate) geschätzt.

## Statistical analysis: Design

---



**Abb. C.2: Aufbau der Design-Matrix des Stimulationsexperiments (Beispiel).**

Jede Säule repräsentiert den Regressor einer der sechs Stimulationsbedingungen, (V1\_L/R V2\_L/R, Ha\_L/R), jede Zeile einen Scan, jeder Block einen Messdurchgang; helle Striche repräsentieren Stimulationseignisse.

### **4.2.3 Berechnung der t-Kontraste**

Im Anschluss werden anhand der in Kapitel C-4.2.2 geschätzten Regressionsparameter t-Statistiken voxelweise für das gesamte Gehirn berechnet (sog. statistical parametric map), und t-Kontrastbilder (Stimulation vs. Ruhezustand) zur Darstellung des mittleren Haupteffekts der taktilen Stimulation aller drei Stimulationsdurchgänge gegen den Ruhezustand für jede der sechs im vorigen Schritt modellierten Stimulationsbedingungen (V1\_L/R, V2\_L/R, Ha\_L/R) erzeugt. Anhand der erstellten Kontraste wurden im Folgenden ROI-basierte Einzelpersonenanalysen (s. Kapitel C-4.4) sowie SPM-Gruppenanalysen (s. Kapitel C-4.3) durchgeführt.

## **4.3 SPM-Gruppenanalyse**

Um mögliche quantitative funktionelle Aktivierungsunterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe zu untersuchen, wurden mit SPM8 voxelweise Zwischen- und Innergruppenvergleiche der t-Kontrast-Bilder (s. Kapitel C-4.2.3) über alle Voxel des Gehirns berechnet. Alle Gruppenvergleiche wurden für den Faktor Alter (Jahre) adjustiert um für altersbedingte Einflüsse auf das Signal-Rausch-Verhältnis zu korrigieren. Um für multiple Vergleiche zu korrigieren, gleichzeitig aber auch der Feinheit der applizierten taktilen Stimuli Rechnung zu tragen, wurde eine Signifikanzschwelle von  $p_{(FDR)} < 0,05$  (false discovery rate = FDR-korrigiert) bei einer Mindestclustergröße von 10 Voxeln festgelegt, um alle relevanten Aktivierungen anzuzeigen aber gleichzeitig auch der Feinheit der applizierten Stimuli Rechnung zu tragen.

### **4.3.1 Inner- und Zwischengruppenvergleich**

Zur Darstellung des Haupteffekts der durch die taktilen Stimulation induzierte BOLD-Antwort innerhalb der Gruppen sowie zur Untersuchung von Zwischengruppenunterschieden in den einzelnen Stimulationsbedingungen wurde eine Varianzanalyse der t-Kontrastbilder von Patienten mit ED und gesunden Kontrollen mit den festen Faktoren Gruppe (PAT, CONTR) und

Stimulationsbedingung (V1\_L/R, V2\_L/R, Ha\_L/R), sowie dem Zufallsfaktor Studienteilnehmer (sog. Random-Effects-Modell mit flexiblem faktoriellem Design) über alle Voxel des Gehirns berechnet. Inner- und Zwischengruppenunterschiede wurden in den einzelnen Stimulationsbedingungen (nach Schätzung der nötigen Parameter) über geplante t-Kontraste der Interaktion Gruppe  $\times$  Stimulationsbedingung untersucht. Das implementierte Random-Effects-Modell erlaubt (im Gegensatz zum alternativen Modell mit festen Faktoren) über die Studienteilnehmer hinaus Rückschlüsse über die zugrundeliegende Population.

#### **4.3.2 Korrelation von BOLD-Signalveränderungen und klinischen Charakteristika**

Lineare Zusammenhänge zwischen gemessener neuronaler Aktivität und verschiedenen klinischen Charakteristika in der Patientengruppe wurden für die einzelnen Stimulationsbedingungen im Rahmen von Innergruppen-Regressionsanalysen untersucht. Dafür wurden die berechneten t-Kontraste (s. Kapitel C-4.2.3) der Patienten voxelweise mit entweder (i) Übungsstunden bis Krankheitsausbruch (Jahre symptomfreien Spielens  $\times$  Übungsstunden pro Jahr), (ii) Krankheitsdauer (in Monaten) oder (iii) Krankheitsschwere (Dystonie-Scores) korreliert. Die Analyse wurde mit einer binären Maske auf jene Voxel beschränkt, die im Rahmen der Gruppenanalyse bei einer Signifikanzschwelle von  $p_{(\text{uncorr})} < 0,001$  und 10 Voxel Mindestclustergröße bei Patienten Überaktivität während Stimulation der verschiedenen Körperregionen gezeigt hatten.

## 4.4 ROI-basierte Einzelpersonenanalyse

### 4.4.1 ROI-Analyse über neuroanatomisch fundierte Masken

Zudem wurden Einzelpersonenanalysen zur gezielten Untersuchung topographischer Veränderungen in an der Verarbeitung sensibler Reize wesentlich beteiligten kortikalen und subkortikalen Arealen durchgeführt. Dafür wurden bei jedem Teilnehmer in jeder der sechs Stimulationsbedingungen (V1\_L/R, V2\_L/R, Ha\_L/R) die lokalen Aktivierungsmaxima und die assoziierte Ausdehnung der stimulationsinduzierten Aktivierung (sog. Clustervolumen) in den in Tabelle C.4 aufgeführten Regionen (regions of interest, ROIs) mit bihemisphärischen binären ROI-Masken bei einer Signifikanzschwelle von  $p_{(uncorr)} < 0,001$  isoliert.

Die ROI-Masken wurden mit der Anatomy Toolbox v1.8 (<http://www.fz-juelich.de/inm/inm-1/>; Eickhoff et al. 2005) basierend auf zytoarchitektonisch definierten Wahrscheinlichkeitskarten erstellt und für den MNI-Raum stereotaktisch normalisiert.

Tab. C.4: Zusammensetzung der ROI-Masken für die Einzelanalysen sensorischer Areale.

ROI	Kürzel	einbezogene zytoarchitektonische Areale
Primärer somatosensorischer Kortex	S1	Areae 3a, 3b, 1, 2 <sup>a</sup> (Geyer et al. 1999; Geyer et al. 2000; Grefkes et al. 2001), Area supramarginalis tenuicorticalis (PFt) <sup>b</sup> (Caspers et al. 2006; Caspers et al. 2008)
Sekundärer somatosensorischer Kortex	S2	Areae OP1, OP2, OP3, OP4 <sup>c</sup> (Eickhoff et al. 2006a; Eickhoff et al. 2006b)
Thalamus	Thal	Thalamus (Morel et al. 1997)
Zerebellum		
- anterior e Division	CebIIAD	H VI <sup>d</sup> (Diedrichsen et al. 2009)
- posteriore Division	CebIIIPD	H VIIb, H VIII <sup>d</sup> (Diedrichsen et al. 2009)

ROI region of interest; OP Operculum parietale; H zerebellärer Hemisphärenlappen; PFt Parietal-F-tenuicortical (Area supramarginalis tenuicorticalis)

Die Benennung der zytoarchitektonischen Areale folgt der für die jeweilige Region gebräuchlichen Nomenklatur nach: <sup>a</sup>Brodmann (Brodmann K. 1909), <sup>b</sup>von Economo und Koskinas (von Economo K. 1925), <sup>c</sup>Eickhoff (Eickhoff et al. 2006b) und <sup>d</sup>Larsell (Larsell O. 1958).

Die Einbeziehung der Area supramarginalis tenuicorticalis (PFt), einer im laterokaudalen Bereich direkt an Area 2 grenzenden Subregion des inferioren parietalen Kortex (Caspers et al. 2008), trägt den strukturellen Besonderheiten von Musikergehirnen Rechnung (Pantev et al. 2001; Munte et al. 2002). So gibt es

Hinweise für eine erhöhte Variabilität primärer sensorischer und motorischer Kortizes (Gaser und Schlaug 2003; Luders et al. 2004) und des Sulcus centralis (Li et al. 2010) bei Musikern im Bereich der durch den jeweiligen Instrumentengebrauch trainierten Repräsentation.

Die ROI-Masken für den primären und sekundären somatosensorischen Kortex wurden in den WFU PickAtlas v2.4 (<http://fmri.wfubmc.edu>) (Maldjian et al. 2003)) importiert und um zwei Voxel zweidimensional dilatiert. Dies sollte die spätere glättungsbedingte Volumenreduktion der ROI-Masken (s.u.) kompensieren und so eine adäquate Erfassung der glättungsbedingt stark ausgedehnten Clustervolumina in diesem Bereich in ihrer Gesamtausdehnung gewährleisten. Thalamus- und Kleinhirnmasken wurden nicht dilatiert, um den Einschluss liquorbedingter Artefakte zu vermeiden. Eine adäquate Erfassung der Clustervolumina war hier auch ohne Dilatation möglich. Alle erstellten ROI-Masken wurden mit einem mit einem Gauss'schen-Filter von 8x8x8mm FWHM geglättet um eine Homogenisierung der im Randbereich unregelmäßigen Maskenstruktur zu erreichen.

Im Falle multipler Aktivierungsmaxima wurde das absolute Maximum ausgewählt; in S1 wurde diese Zuordnung der lokalen Aktivierung dabei noch durch Überlagerung mit der, zuvor analog der funktionellen Scans (s. Kapitel C-4.2.1) normalisierten, individuellen Anatomie des jeweiligen Studienteilnehmers zusätzlich verifiziert. Die lokalen Maxima der S2-Aktivierungen wurden mangels makroanatomischer Orientierungspunkte in der individuellen Anatomie den S2-Subregionen OP1 bis OP4 (Eickhoff et al. 2006a) anhand analog zur S2-Maske bearbeiteten ROI-Masken der S2-Subregionen aus der Anatomy Toolbox v1.8 zugeordnet.

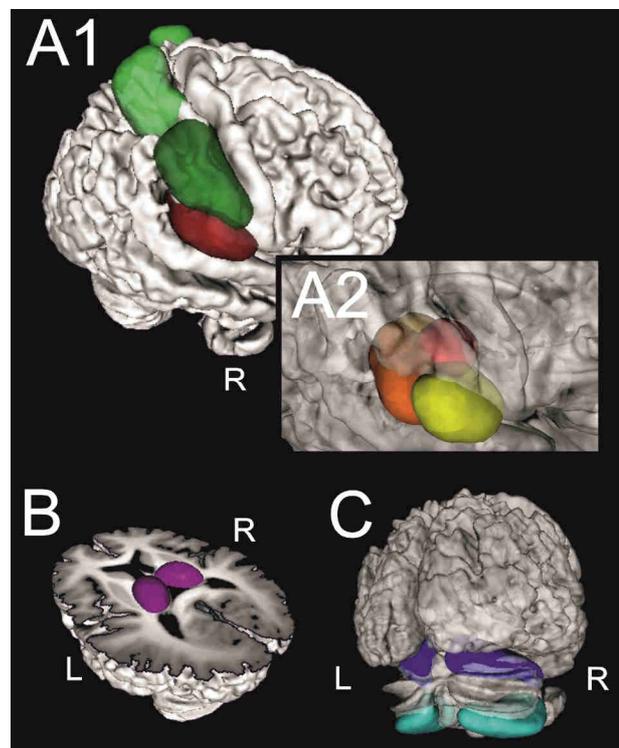


Abb. C.3: Masken für die ROI-Analyse von (A1) S1 und S2, den (A2) S2-Subarealen, (B) Thal und (C) CebIIAD und -PD, projiziert auf ein 3D-rekonstruiertes, gemittelttes Gehirn aller Studienteilnehmer.

Grün S1 (dunkel Gesichts-, hell Handrepräsentation), dunkelrot S2 (orange OP1, gelb OP4, braun OP2, rot OP3), violett Thal, blau CebII (dunkel CebIIAD, hell CebIIPD), R/L rechts/links.

Im Anschluss an die Erfassung der lokalen Aktivierungsmaxima wurde mit den ROI-Masken für S1, S2, Thal, CebIIAD und –PD das zugehörige Clustervolumen isoliert. Um in S1 hierbei die im medialen Teil des Gyrus postcentralis gelegenen Aktivierungen (Handrepräsentation) von den im lateralen Anteil (Gesichtsrepräsentation) gelegenen Aktivierungen zur adäquaten Volumenbestimmung zu trennen wurde die S1-ROI-Maske auf Höhe der halben euklidischen Distanz (EcD) zwischen der mittleren Lokalisation aller in der jeweiligen Hemisphäre gemessenen Hand- und Gesichtsaktivierungen unterteilt (s. Tabelle C.5). Dies wurde durch eine Intersektion der S1-Maske mit Kugelvolumina um die jeweilige mittlere Hand- und Gesichtslokalisation (sog. Spheres) mit Radius 0,5 x EcD erreicht.

Tab. C.5: Mittelpunktskoordinaten der Kugelvolumina zur Intersektion mit der S1-Maske.

	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
	x	y	z	x	y	z
<b>Mittelpunktskoordinaten</b>						
– Gesichtrepräsentation	-58	-19	38	61	-15	37
– Handrepräsentation	-31	-41	64	32	-39	66
<b>EcD (mm)</b>	<b>43,5</b>			<b>47,5</b>		

x,y,z Koordinatenangaben für den MNI-Raum in mm (Angaben relativ zur vorderen Kommissur; +/- rechts,vor,oberhalb|links,hinter,unterhalb). Die Berechnung erfolgte aus der Gesamtheit aller links- bzw. rechtshemisphärisch detektierten Gesichts- oder Handaktivierungen.

## 4.4.2 Analyse der funktionellen Topographie

### 4.4.2.1 Zwischengruppenvergleich der Lokalisation

Mögliche Veränderungen der Lokalisation der stimulationsinduzierten Aktivierungen in S1, S2 (OP1 und OP4), Thal sowie CebIIAD und –PD in der Patienten- im Vergleich zur Kontrollgruppe wurden getrennt für die sechs Stimulationsbedingungen mit SPSS® über zweifaktorielle ANOVAs mit den festen Faktoren Gruppe (PAT, CONTR) und Raumkoordinate (x, y, z) hinsichtlich eines signifikanten Haupteffekts der Gruppe bzw. einer signifikanten Interaktion Gruppe × Raumkoordinate untersucht (Signifikanzschwelle  $p = 0,05$ ). Im Falle einer signifikanten Interaktion wurde über geplante F-Kontraste (Simple Effects Analyse) der Interaktion auf Zwischengruppenunterschiede für die einzelnen Raumkoordinaten getestet, und das Signifikanzniveau der Ergebnisse für die erneute statistische Testung adjustiert ( $p =$

0,05/2). Analysiert wurden jeweils die lokalen Aktivierungsmaxima der kontralateralen zerebralen (S1, S2, Thal) bzw. ipsilateralen zerebellären (CebIIAD, CebIIPD) Hemisphäre, bezogen auf die jeweils stimulierte Körperregion. Die S2-Subregionen OP2 und OP3 wurden nicht statistisch analysiert, da die mögliche Rolle dieser Kortizes in der Verarbeitung somatosensibler Berührungsreize zum aktuellen Zeitpunkt noch unklar ist.

#### 4.4.2.2 Zwischengruppenvergleich euklidischer Distanzen

Zur Untersuchung möglicher Veränderungen des räumlichen Abstands zwischen den kortikalen Repräsentationen der stimulierten Körperregionen wurde – bei entsprechend vorhandenen Aktivierungen – die dreidimensionale euklidische Distanz zwischen dem lokalen Aktivierungsmaximum der V2-Repräsentation zu jenem von V1- bzw. Ha-Repräsentation innerhalb der untersuchten ROIs für die einzelnen Studienteilnehmer berechnet:

$$EcD = \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2 + (z_i - z_j)^2} \quad i,j: \text{verschiedene lokale Maxima}$$

Anschließend erfolgte der Zwischengruppenvergleich (PAT vs. CONTR) der euklidischen Distanz mit einfaktoriellem ANOVAs in SPSS® (Signifikanzniveau  $p = 0,05$ ).

#### 4.4.2.3 Wahrscheinlichkeitsdichteverteilung der Lokalisation

Zusätzlich erfolgte ein deskriptiver Vergleich der Lagevariabilität der lokalen Aktivierungsmaxima der kontralateralen kortikalen Repräsentationen von Oberlippe, Stirn sowie Handrücken im primären und sekundären somatosensorischen Kortex. Auf eine Analyse thalamischer und zerebellärer ROIs wurde verzichtet, da die komplexe anatomische Mikrostruktur dieser Regionen (z.B. Thalamuskern, Lobuli mit Foliae) eine sinnvolle Ebenenreduktion und damit Beurteilung möglicher Resultate erschwert. Voraussetzung für die Durchführung der Analyse war jeweils eine ähnliche Zahl detektierter stimulationsinduzierter kortikaler Aktivierungen in den

ROIs in Patienten- und Kontrollgruppe um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

Es wurde - für beide Gruppen getrennt - in jeder kortikalen Repräsentation eine zweidimensionale Wahrscheinlichkeitsdichteverteilung der lokalen Aktivierungsmaxima berechnet. Die Berechnung erfolgte jeweils in einer für die kortikale Aktivungsverteilung repräsentativen Ebene: der x-z-Ebene in S1 und der x-y-Ebene in S2 (OP1). Die S2-Subregion OP4 wurde aufgrund deutlicherer Zwischengruppenunterschiede in der Zahl gemessener Aktivierungen (Differenz PAT vs. CONTR  $> \pm 2$ ), OP2 und OP3 aufgrund ihrer unklaren funktionellen Bedeutung (s. Kapitel C-4.4.2.1) nicht entsprechend analysiert.

Die Berechnung der Wahrscheinlichkeitsdichteverteilung erfolgte über ein robustes Verfahren zur bivariaten Diffusionskerndichteschätzung mit diagonalem Bandbreitenschätzer und Gauss'schem Kern (Botev et al. 2010). Berechnet wurde jeweils eine 128x128-Punkte-Matrix der Wahrscheinlichkeitsdichte über einer für beide Gruppen einheitlichen Bounding Box (Spannweite  $\pm$  dreifache Standardabweichung der Raumkoordinaten beider Gruppen). Im Anschluss wurden die Halbwertsbreiten der berechneten Wahrscheinlichkeitsdichteverteilungen in den jeweiligen Raumrichtungen ermittelt.

### **4.4.3 Analyse der Aktivierungsausdehnung**

#### **4.4.3.1 Zwischengruppenvergleich der Aktivierungsausdehnung**

Die statistische Untersuchung auf mögliche Zwischengruppenunterschiede (PAT vs. CONTR) der mit den lokalen Aktivierungsmaxima assoziierten Aktivierungsausdehnungen erfolgte mit SPSS<sup>®</sup>, getrennt für die einzelnen Stimulationsbedingungen, über zweifaktorielle ANOVAs mit den Faktoren Gruppe (PAT, CONTR) und ROI (S1, S2, Thal, CebIIAD, CebIIPD). Mit der Kovariate Alter wurde für dessen möglichen Einfluss auf das Signal-Rausch-Verhältnis (und damit die Aktivierungsausdehnung) adjustiert. Analysiert wurden jeweils die gemessenen Clustervolumina in der kontralateralen zerebralen (S1, S2, Thal) bzw. ipsilateralen zerebellären (CebIIAD, CebIIPD) Hemisphäre, bezogen auf die jeweils stimulierte Körperregion. Im Falle einer signifikanten Interaktion (Signifikanzniveau  $p = 0,05$ )

wurden geplante F-Kontraste (Simple Effects Analyse) der Interaktion durchgeführt, um auf Zwischengruppenunterschieden in den einzelnen ROIs zu testen und die Signifikanzschwelle für die erneute statistische Testung adjustiert ( $p = 0,05/2$ ).

#### 4.4.3.2 Z-Verteilung der Aktivierungsausdehnung

Um deutliche Abweichungen einzelner gemessener Clustervolumina von ihrer erwarteten Verteilung (sog. Ausreißer) zu identifizieren, wurden die unter den verschiedenen Stimulationsbedingungen in den einzelnen ROIs gemessenen Aktivierungsausdehnungen z-transformiert. Als Bezugsgruppe, deren Verteilungsmerkmale die erwartete Verteilung repräsentieren, wurde die Kontrollgruppe festgelegt.

$$z\text{-Wert} = (X_{\text{Einzelaktivierung}} - \text{Mittelwert}_{\text{Kontrollgruppe}}) / \text{Standardabweichung}_{\text{Kontrollgruppe}}$$

Als von der erwarteten Verteilung abweichend wurden z-Werte die deutlich außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls  $z = [-1,96; 1,96]$  lagen betrachtet.

#### 4.3.3.2 Korrelation von Clustervolumina und klinischen Charakteristika

Mögliche positive oder negative lineare Zusammenhänge zwischen für die Patientengruppe in den einzelnen ROIs gemessenen Aktivierungsausdehnungen und klinischen Parametern wurden über lineare Regressionsanalysen modelliert. Hierfür wurden die Aktivierungsausdehnungen in den Stimulationsbedingungen entweder mit (i) Übungsstunden bis Krankheitsausbruch (Jahre symptomfreien Spielens  $\times$  Übungsstunden pro Jahr), (ii) Krankheitsdauer (in Monaten) oder (iii) Krankheitsschwere (Dystonie-Scores) korreliert. In allen Analysen wurde mit dem Alter als zusätzlichem Regressor für dessen Einfluss auf die Aktivierungsausdehnung (s. Kapitel C-4.3.2) adjustiert. Die Signifikanzschwelle für Ergebnisse wurde bei Durchführung von je drei Analysen pro Stimulationsbedingung angepasst ( $p = 0,05/3$ ).

# D Ergebnisse

## 1 Klinische und neurophysiologische Charakteristika

### 1.1 Klinische Daten

Die Patientengruppe zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Alter zum Untersuchungszeitpunkt, Alter bei Spielbeginn, aktiver Übungsdauer ( $p$ -Werte  $> 0,05$ ) sowie mittlerer täglicher Übungsdauer vor Erkrankung ( $p > 0,025$ ). Nach Erkrankungsbeginn verringerte sich die mittlere Übungsdauer der Patienten sowohl im Vergleich zur vorherigen Übungsdauer ( $F_{1,14} = 30,90$ ,  $p < 0,001$ ) als auch im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $F_{1,28} = 10,26$ ,  $p < 0,01$ ) signifikant.

Die Patienten erkrankten im Mittel mit  $34,3 (\pm 10,2)$  Jahren an der Bläserdystonie, die mittlere Krankheitsdauer zum Untersuchungszeitpunkt lag bei  $76,3 (\pm 31,3)$  Monaten. Die Dystonie trat nach Patientenangabe am häufigsten beim Spielen in der mittleren Lage (14 Patienten) symptomatisch in Erscheinung. Oft waren zusätzlich zur Mittellage noch weitere Lagen betroffen: tiefe Lage (2 Patienten), hohe Lage (5 Patienten) oder alle Lagen (2 Patienten). Bei einem Patienten war die tiefe Lage isoliert betroffen. Am häufigsten beschriebene subjektive motorische Symptome waren Verkrampfungen der Lippen (8 Patienten), gefolgt von Kontrollverlust (5 Patienten) sowie Muskelzittern (4 Patienten). Teils lagen Kombinationen (2 Patienten) vor. Auch begleitende muskuläre Schwächegefühle und Atembeschwerden wurden beschrieben. Bei den subjektiven sensorischen Symptomen stand ein gestörtes Ansatzgefühl (12 Patienten) im Vordergrund, in zwei dieser Fälle wurden zusätzliche Symptome wie Schmerz (1 Patient) oder Missempfindungen (1 Patient) angegeben.

An therapeutischen Maßnahmen hatten die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung vor allem motorische und spieltechnische Übungen versucht, die bei einem Teil zumindest subjektiv zu einer (vorübergehenden) Besserung der Symptome führten. Unter anderem kamen logopädische Übungen, Veränderung von Atem- und Luftstoßtechnik, Veränderungen der Ansatztechnik, Ansatzstabilisierungsübungen und allgemeine Lagewechsel zur Anwendung.

In zwei Fällen wurde eine Besserung durch sensorische Tricks erreicht: ein Patient beschrieb Besserung der Symptome nach Verwendung eines größeren Mundstücks, ein Weiterer durch taktile Reizung der Oberlippe. Kein Patient erhielt zum Messzeitpunkt eine Therapie mit Botulinumtoxin. Bei einem Studienteilnehmer aus der Patientengruppe bestand eine positive Familienanamnese für eine FTSD der Hand (Schreibkrampf) über die letzten zwei Generationen, wobei jeweils der männliche Elternteil betroffen war.

## 1.2 Dystonie-Score

Das Dystonie-Rating des Vorspiels ergab für die Patientengruppe einen Score von 3,1 ( $\pm 1,2$ , Spannweite 1–5), in der Kontrollgruppe von 1,4 ( $\pm 0,5$ , Spannweite 1–2). Kein Teilnehmer der Kontrollgruppe zeigte damit klinische Zeichen einer Embouchure-Dystonie (s. auch Tab. H.1 (Anhang)). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant ( $F_{1,28} = 24,91$ ,  $p < 0,001$ ).

## 1.3 Psychophysikalische Daten

Die im Rahmen des Experiments applizierten Stimuli lagen bei allen Teilnehmern über der mechanischen Berührungs- und unter der mechanischen Schmerzschwelle. Die MDTs lagen bei allen Studienteilnehmern und über alle getesteten Regionen konstant bei 0,25mN.

Die höhere mittlere mechanische Schmerzschwelle an Oberlippe und Hand in der Patientengruppe (s. Abb. D.1A), stellte keinen signifikanten Effekt dar ( $p$ -Werte  $> 0,05$ ).

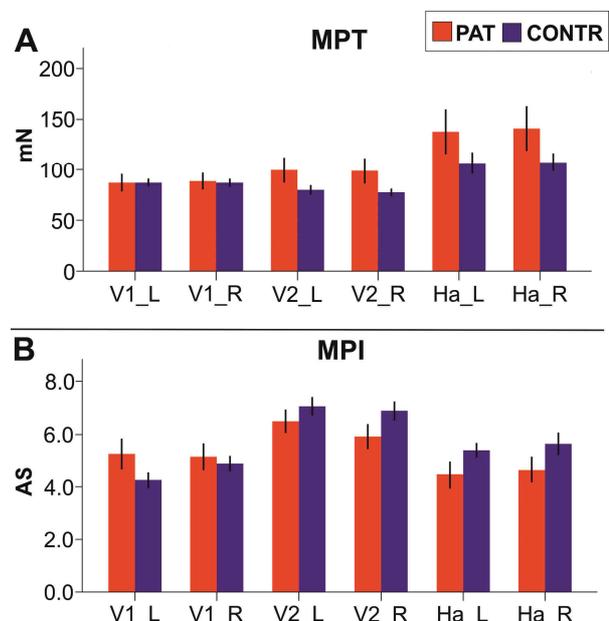


Abb. D.1: (A) Mechanische Schmerzschwelle (MPT) unter Stimulation mit von-Frey-Filamenten (ausgeübte Kraft in mN und (B) mittlere wahrgenommene Intensität (MPI) der intraexperimentell applizierten taktilen Stimulations-reize auf der 11-Punkte Analogskala (AS).

Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes; V1 Stirn, V2 Oberlippe, Ha Handrücken, R|L rechts|links,

Die im Rahmen des Experiments applizierten Stimulationen wurden in allen Fällen als nichtschmerzhaft taktile Berührung mittlerer bis stärkerer Intensität empfunden (s. Abb. D.1B). Sieben Teilnehmer beschrieben in einzelnen Regionen oder Durchgängen sporadische Empfindungsveränderungen im Sinne von Kitzeln oder leichtem Stechen; fünf Teilnehmer berichteten gefühlte Lokalisationsveränderungen von geringem Ausmaß. Die subjektive Intensität der taktilen Stimuli wurde im Vergleich von Anfang ( $AS_{\text{Anfang}}$ ) zum Ende ( $AS_{\text{Ende}}$ ) der Stimulationsdurchgänge von 28 der 30 Studienteilnehmer als weitgehend konstant ( $AS_{\text{Anfang}} = AS_{\text{Ende}} \pm 1$  Punkt) auf der visuellen Analogskala angegeben. Zwei der gesunden Kontrollen nahmen stärkere Schwankungen ( $\pm 2-5$  Punkte) der Intensität im Messverlauf wahr. Es bestand kein signifikanter Unterschied der wahrgenommenen Intensität zwischen Patienten- und Kontrollgruppe, ebenso wie in den Intensitätsbewertungen zu Messbeginn und Messende ( $p$ -Werte  $> 0,05$ ) innerhalb der Gruppen.

## **2 Innergruppenvergleich kortikaler Aktivierung und Topographie**

***Innergruppenvergleich.*** Die SPM-Innergruppenanalysen der Patienten- und der Kontrollgruppe zeigten jeweils über alle Stimulationsbedingungen Korrelate signifikanter kortikaler Aktivität im superioren/inferioren primären somatosensorischen Kortex, im sekundären somatosensorischen Kortex (v.a. OP1, 3 und 4), im Thalamus, sowie vorderen und hinteren Kleinhirn während taktiler Stimulation. Mit Ausnahme des oberen postzentralen Kortex war die erhöhte Aktivität meist bilateral (s. Tab. H.4-7 (Anhang)).

Darüber hinaus fand sich in der SPM-Innergruppenanalyse in Patienten- wie Kontrollgruppe signifikante – meist bilaterale – Aktivität in einer Reihe multimodaler (sensorischer) Integrationsareale: im Parietallappen (supramarginaler Gyrus (SMG), intraparietaler Sulkus (IPS), Prekuneus (PreC)), im Frontallappen (prä- und supplementär-motorischer Kortex (PMC und SMA), inferiorer und mittlerer frontaler Gyrus (IFG, MFG)), im Temporallappen (v.a. superiorer und mittlerer Temporallappen (STG, MTG), Temporalpol (TP)), in der Insel (IC), im vorderen zingulären Kortex (ACC) und in den Basalganglien.

In jeder der beiden Gruppen führte die taktile Stimulation (somatotopiebedingte Alterationen ausgenommen) unabhängig von der stimulierten Körperregion zu einem im Wesentlichen ähnlichen zentralen Aktivitätsmuster. Wesentliche Unterschiede im Muster der stimulationsinduzierten Aktivität zwischen beiden Gruppen bestanden abgesehen von ausgedehnterer bilateraler superior-postzentraler/parietaler Aktivität (s. Tab. H.4-7 (Anhang)) in der Patientengruppe unter rechtsseitiger Gesichtsstimulation (V1, V2) nicht.

***Einzelpersonenanalyse.*** Auch bei Betrachtung dieser Regionen in den einzelnen Studienteilnehmern im Rahmen der ROI-Einzelpersonenanalyse von S1, S2 (OP1-4), Thal und CebllAD/PD zeigten sich robuste links- und rechtshemisphärische BOLD-Antworten (s. Tab. H.2 und H.3 (Anhang)). Verglichen mit den Lokalisationen der in der SPM-Innergruppenanalyse identifizierten kortikalen Aktivierungsmaxima waren die mittleren Lokalisationen der über die ROI-Einzelpersonenanalyse identifizierten Aktivierungsmaxima diesen im Wesentlichen ähnlich (s. Tab. H.2-3 und H.4-7 (Anhang)). Die Zahl der Studienteilnehmer, die signifikante Aktivierungen in den zur späteren statistischen bzw. deskriptiven Analyse herangezogenen ROIs in der zur Stimulation kontralateralen zerebralen bzw. ipsilateralen zerebellären Hemisphäre aufwiesen war in beiden Gruppen mit einer Ausnahme (CebllPD unter Stimulation von V2\_R) ähnlich (Zwischengruppenunterschied  $\leq 2$  identifizierbare Aktivierungen).

### **3 Zwischengruppenvergleich kortikaler Aktivierung und Topographie**

Der voxelweise SPM-Zwischengruppenvergleich PAT vs. CONTR (Ganzhirn) zeigte signifikant stärkere Aktivierung der Patienten sowohl in S1, S2, als auch in diversen (multimodalen) sensorischen Integrationsarealen parietal (SMG, IPS), temporal (STG, MTG, in einzelnen Stimulationsbedingungen auch Gyrus temporalis transversus (TTG) und TP) und frontal (PMC, IFG, in einer Stimulationsbedingung auch Gyrus frontalis superior) sowie teils im Bereich der Basalganglien (Striatum) und im Zerebellum (s. Abb. D.2 für Details). Areale signifikant reduzierter Aktivität fanden sich nicht.

Die erhöhte Aktivität der multimodalen parietalen Integrationskortex (SMG und IPS) fand sich ebenso wie jene frontaler Areale mit Ausnahme von V1\_R ausschließlich während Stimulation dystoner Körperregionen. Auch die Überaktivierung temporalen Kortex (STG, MTG, TTG) war unter linksseitiger Stimulation in der dystonen Körperregion extensiver (s. Tabelle D.1). Signifikant erhöhte Aktivität der Basalganglien fand sich nur vereinzelt (Ha\_L) und nicht während Stimulation klinisch symptomatischer Körperregionen.

Tab. D.1: Areale erhöhter Aktivität bei Patienten mit ED verglichen mit gesunden Kontrollen ( $p_{(FDR)} < 0,05$ , 10 Voxel Mindestclustergröße).

	PAT > CONTR											
	V1				V2				Ha			
	x	y	z	t	x	y	z	t	x	y	z	t
<b>Stim L</b>												
<b>PARIETAL</b>												
R PCG, S1					60	-16	38	4,46				—
R OP1, S2	60	-24	24	4,18	62	-24	24	6,29	60	-24	22	5,27
L OP1, S2	-60	-18	20	5,69	-58	-20	20	6,31	-58	-20	18	5,56
R PCS/superiorer SMG					60	-26	46	5,30				—
L inferiorer SMG					-50	-40	24	4,24				—
R IPS/SPL					34	-44	48	3,74				—
R IPL					46	-50	58	3,63				—
<b>TEMPORAL</b>												
R IC				—	40	-2	4	3,84				—
R rostraler STG/TP				—	34	6	-20	3,36				—
R TTG				—	48	-8	2	4,03	-46	-40	22	4,59
L TTG				—	-50	-6	-4	4,58				—
R STG				—	60	-28	6	4,66	66	-30	8	4,64
R MTG	54	-60	4	4,90	54	-54	4	6,11	56	-60	4	5,90
L MTG				—	-58	-48	10	4,49	-58	-46	10	4,00
<b>FRONTAL</b>												
R IFG, Op				—	52	20	32	2,71				—
R IFG, Tr				—	50	34	-2	4,60				—
L IFG, Tr				—	-42	32	2	3,83				—
<b>SUBKORTIKAL</b>												
R STR, Put				—					18	18	-6	4,59
R STR, Caud				—					16	20	-2	4,51
<b>ZEREBELLÄR</b>												
L H, VI				—	-16	-56	-30	3,66				—
L H, VII				—	-12	-72	-46	4,37				—
<b>Stim R</b>												
<b>PARIETAL</b>												
R PCG, S1	60	-16	40	4,30	58	-14	38	3,61				—
L PCG, S1	-62	-20	42	3,97				—				—
R OP1, S2	60	-22	24	4,57	62	-24	24	5,06	62	-24	24	6,05
L OP1, S2	-60	-20	20	6,31	-58	-20	20	7,12	-60	-20	20	5,42
R PCS/superiorer SMG	58	-28	48	5,36	62	-26	44	4,26				—
L inferiorer SMG				—	-50	-40	26	4,30				—
<b>TEMPORAL</b>												
R IC	38	-2	2	4,29	40	-4	6	4,52				—
L IC				—	-38	-16	-2	4,08				—
L TTG	-48	-16	-2	4,61				—				—
L STG	-60	-48	12	4,10				—				—
R MTG	56	-62	4	4,21	56	-58	6	5,77	56	-60	4	4,96
L MTG				—	-62	-48	10	5,54				—
R ITG				—	46	-48	-12	4,21				—
<b>FRONTAL</b>												
R SFG	30	6	64	4,38				—				—
L PMC	-28	-4	68	4,32				—				—
R IFG, Op				—	48	18	8	3,72				—
L IFG, Tr	-38	30	8	5,21				—				—
<b>ZEREBELLÄR</b>												
L H, VII	-16	-72	-52	3,77				—				—

PAT|CONTR Patienten|gesunde Kontrollen, Stim R|L rechts|linksseitige Stimulation, R|L rechts|links, V1 Stim, V2 Oberlippe, Ha Handrücken, x,y,z Position im MNI-Raum in mm (Angaben relativ zur vorderen Kommissur; +/- rechts,vor,oberhalb|links,hinter,unterhalb), t t-Wert; S1|2 primärer|sekundärer somatosensorischer Kortex, PCG Gyrus postcentralis, PCS Sulcus postcentralis, OP Operculum parietale, SMG Gyrus supramarginalis, IPS Sulcus intraparietalis, IC Cortex insularis, TP Polus temporalis, STG Gyrus temporalis superior, TTG Gyurs temporalis transversus, MTG Gyrus temporalis medius, ITG Gyrus temporalis inferior, SFG Gyrus frontalis superior, PMC prämotorischer Kortex, IFG Gyrus frontalis inferior (Op Pars opercularis, Tr Pars triangularis), H zerebellärer Hemisphärenlappen, , STR Striatum (Caud Ncl. caudatus, Put Putamen).

Aktivierungsunterschiede in S1, S2 und Zerebellum (s. Abb. D.2) werden in der Folge mit den hier untersuchten topographischen Veränderungen der ROI-Einzelpersonenanalyse im Detail beschrieben. Signifikante thalamische Veränderungen fanden sich mit keinem der beiden Analyseverfahren.

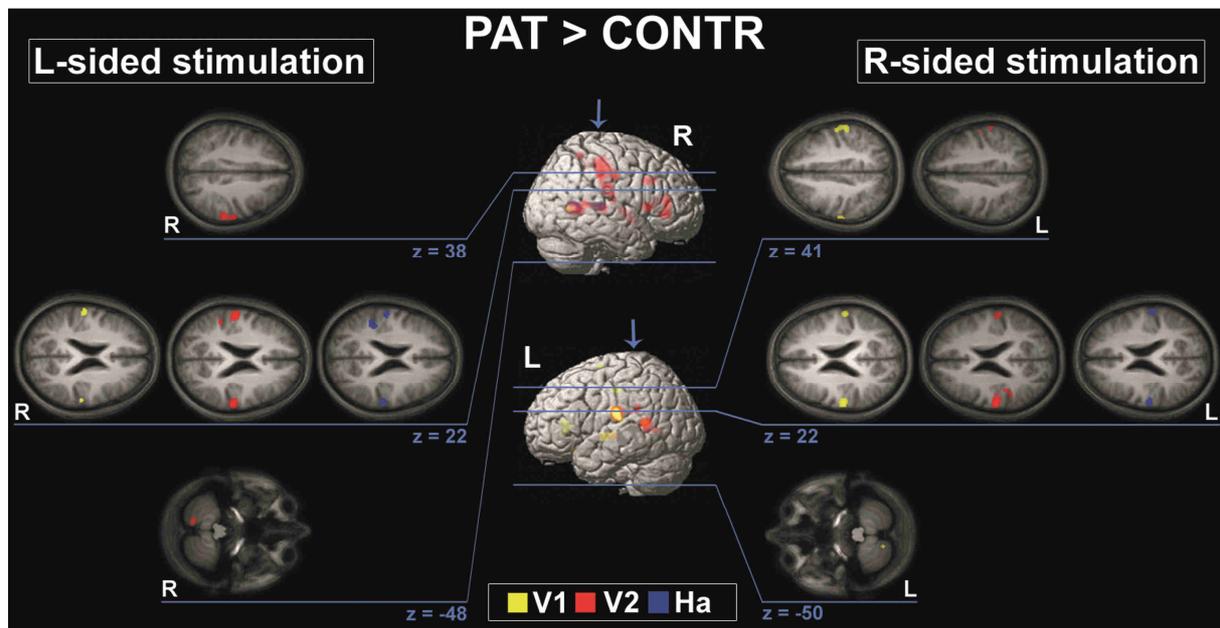


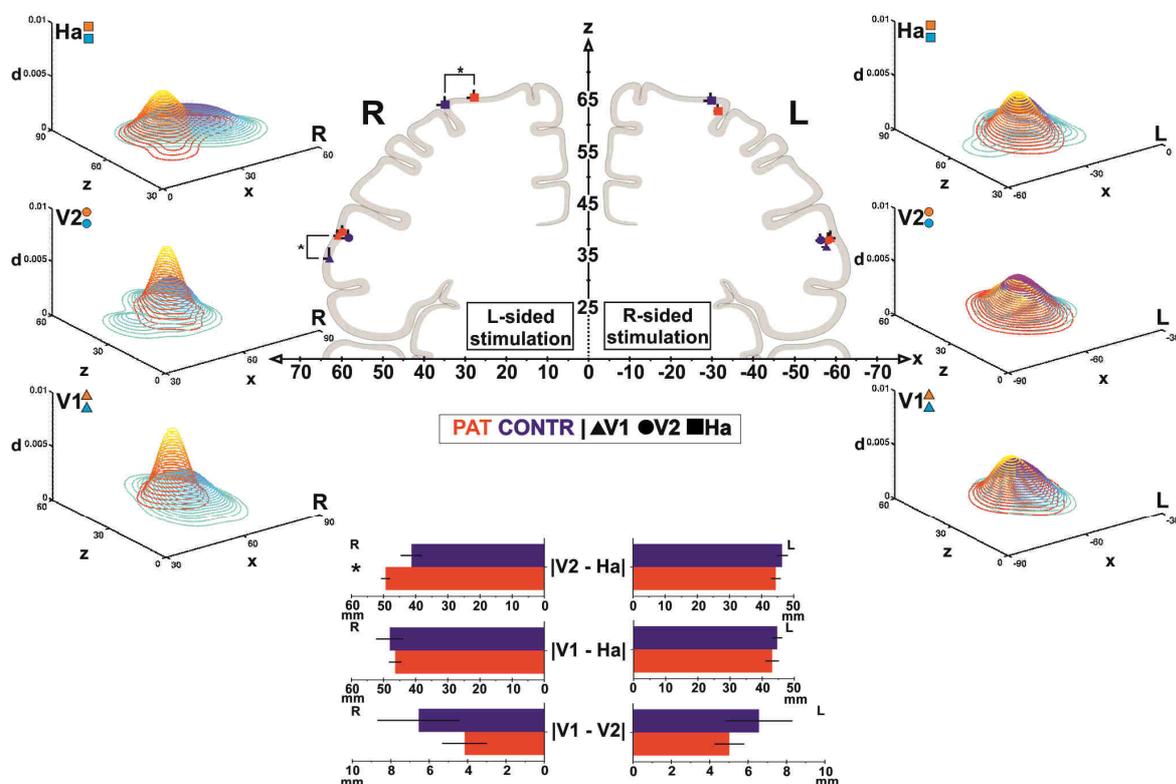
Abb. D.2: An der somatosensorischen Reizverarbeitung wesentlich beteiligte Hirnareale (von oben nach unten S1, S2, Zerebellum), die signifikant höhere Aktivität ( $p_{(FDR)} < 0,05$ , 10 Voxel Mindestclustergröße) in Patienten mit ED, verglichen mit gesunden Kontrollen (PAT>CONTR) zeigten.

Aktivierungen projiziert auf die transversale Ebene eines gemitteltes Gehirn der Studienteilnehmer bzw. ein 3D-rekonstruiertes normalisiertes Standardhirn, z Position der Schnittebene im MNI-Raum (relativ zur vorderen Commissur; +/- oberhalb|unterhalb), Pfeile markieren den Sulcus centralis, R/L rechte/linke Hemisphäre, V1 Stirn, V2 Oberlippe, Ha Handrücken

**Primärer somatosensorischer Kortex.** Im primären somatosensorischen Kortex ergab der Gruppenvergleich signifikant erhöhte Aktivität in der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe im Bereich der kontralateralen kortikalen Repräsentation der linken Oberlippe sowie der klinisch asymptomatischen rechten Stirn (s. Abb. D.2). Für die kontralateralen Repräsentationen der rechten Oberlippe fand sich keine signifikant erhöhte Aktivität, es gab lediglich ein Trend zur Signifikanz ( $x|y|z = -64|-14|32$ ,  $t = 3,40$ ;  $p_{(uncorr)} < 0,001$ , 10 Voxel Mindestclustergröße). Ipsilateral erhöhte primär somatosensorische Aktivität in der Patientengruppe fand sich ausschließlich unter rechtsseitiger Gesichtsstimulation (V1, V2).

Die Einzelpersonenanalyse der primär somatosensorischen kortikalen Aktivierung während kontralateraler taktiler Stimulation zeigte signifikante topographische Veränderungen ausschließlich in S1 der rechten Hemisphäre (s. Abb. D.3).

Es bestand eine signifikant veränderte mittlere Lokalisation der Repräsentation der linken Stirn (sig. Interaktion Gruppe  $\times$  Koordinate,  $F_{2,54} = 7,00$ ,  $p < 0,01$ ) entlang der y- ( $p < 0,01$ ) sowie z-Achse ( $p < 0,05$ ), sowie eine signifikant veränderte mittlere Position der Repräsentation der linken Hand (sig. Effekt der Gruppe,  $F_{1,69} = 4,26$ ,  $p < 0,05$  und sig. Interaktion Gruppe  $\times$  Koordinate,  $F_{2,69} = 3,70$ ,  $p < 0,05$ ) entlang der x-Achse ( $p < 0,01$ ). Der Vergleich räumlicher Distanzen zwischen den Repräsentationen ergab im S1 der rechten Hemisphäre zudem einen signifikant erhöhten mittleren Abstand der kortikalen Repräsentationen von linker Oberlippe und linkem Handrücken ( $F_{1,21} = 5,44$ ,  $p < 0,05$ ) bei Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen.



**Abb. D.3: Veränderungen der funktionellen Topographie in S1 in Patienten (PAT) verglichen mit gesunden Kontrollen (CONTR).**

Dargestellt sind Veränderungen von Lagevariabilität (als Wahrscheinlichkeitsdichteverteilungen) und mittlerer Lokalisation kortikaler Repräsentationen in der repräsentativen x-z-Ebene, sowie die mittleren euklidischen Distanzen der einzelnen Repräsentationen. Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes (SEM), Asterisken zeigen signifikante Veränderungen.

R|L rechte|linke Hemisphäre, V1 Stirn, V2 Oberlippe, Ha Handrücken, x,z Position im MNI-Raum in mm (Angaben relativ zur vorderen Kommissur; +/- rechts,oberhalb|links,unterhalb)

Tab. D.2: Mittlere kortikale Aktivierungsmaxima (Standardabweichung) in S1 nach kontralateraler taktiler Stimulation.

	Linke Hemisphäre (Stim R)								Rechte Hemisphäre (Stim L)							
	PAT				CONTR				PAT				CONTR			
	x	y	z	t	x	y	z	t	x	y	z	t	x	y	z	t
V1	-58,7 (4,4)	-19,0 (3,5)	38,3 (5,0)	6,99 (3,24)	-57,7 (3,8)	-21,2 (3,7)	36,5 (5,1)	6,33 (2,35)	61,0 (3,0)	-18,0* (3,9)	38,8* (3,6)	5,89 (1,24)	63,0 (4,3)	-12,2 (4,5)	34,2 (6,6)	5,63 (1,93)
V2	-58,1 (4,2)	-16,9 (3,5)	37,9 (5,7)	9,89 (3,11)	-56,3 (4,2)	-17,1 (3,5)	37,9 (5,0)	8,25 (3,17)	59,9 (3,4)	-15,0 (4,5)	39,4 (4,9)	8,69 (3,59)	58,3 (6,9)	-14,0 (3,9)	38,3 (5,6)	6,78 (2,69)
Ha	-31,4 (3,9)	-40,6 (4,3)	62,6 (5,1)	7,14 (3,81)	-29,7 (6,2)	-41,8 (3,7)	64,6 (5,4)	7,39 (2,22)	27,8* (6,1)	-41,2 (3,4)	65,2 (5,2)	6,84+ (2,66)	34,9 (7,1)	-39,1 (4,7)	63,8 (5,7)	6,63 (1,44)

PAT|CONTR Patienten|gesunde Kontrollen, Stim R|L rechts-|linksseitige Stimulation, V1 Stim, V2 Oberlippe, Ha Handrücken, x,y,z Position im MNI-Raum in mm (Angaben relativ zur vorderen Commissur; +/- rechts,vor,oberhalb|links,hinter,unterhalb), t t-Wert.

\* signifikant ( $p < 0,05$ , korrigiert) unterschiedliche Raumkoordinaten zwischen den Gruppen nach Testung mit F-Kontrasten bei sig. Interaktion Gruppe x Raumkoordinate.

+ Repräsentationen, für deren Raumkoordinaten ein sig. Effekt der Gruppe ( $p < 0,05$ ) bestand.

Die Betrachtung der Wahrscheinlichkeitsdichteverteilung in S1 rechts ergab Hinweise auf verringerte Lagevariabilität der kortikalen Repräsentationen in der repräsentativen x-z-Ebene bei leichter Betonung der Gesichtsrepräsentationen (s. Abb. D.3). Die gemessenen Halbwertsbreiten der Patientengruppe waren im Vergleich der Gruppen (betont in V1) konsistent reduziert. Für S1 links zeigten sich keine vergleichbaren Veränderungen.

Tab. D.3: Halbwertsbreiten der 2D-Wahrscheinlichkeitsdichteverteilungen in Patienten und gesunden Kontrollen in S1 (x-z-Ebene) und S2 (OP1; x-y-Ebene).

	Achse	S1		Achse	S2	
		Halbwertsbreite			Halbwertsbreite	
		PAT	CONTR		PAT	CONTR
<b>Stim L</b>						
V1	x	11,9	14,7	x	11,3	22,7
	z	11,5	23,7	y	10,8	16,8
V2	x	10,3	11,2	x	10,5	26,0
	z	13,7	19,1	y	7,1	19,3
Ha	x	14,5	26,3	x	14,8	19,7
	z	13,8	20,9	y	8,3	12,8
<b>Stim R</b>						
V1	x	15,1	14,3	x	12,9	26,1
	z	16,0	19,9	y	9,6	18,0
V2	x	16,2	14,8	x	13,2	20,3
	z	22,5	18,7	y	6,1	13,3
Ha	x	14,0	15,3	x	18,9	16,9
	z	16,5	17,9	y	11,6	16,4

PAT|CONTR Patienten|gesunde Kontrollen, Stim R|L rechts-|linksseitige Stimulation, V1 Stim, V2 Oberlippe, Ha Handrücken, S1|2 primärer| sekundärer somatosensorischer Kortex, x,y,z Position im MNI-Raum in mm (Angaben relativ zur vorderen Commissur; +/- rechts,vor,oberhalb|links,hinter,unterhalb).

**Sekundärer somatosensorischer Kortex.** Im sekundären somatosensorischen Kortex fand sich signifikante kontralaterale Überaktivität in der OP1-Subregion sowohl während links-, als auch rechtsseitiger taktiler Stimulation von Stirn, Oberlippe und Handrücken (s. Abb. D.2) in der Patientengruppe im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Auch in der Einzelpersonenanalyse der sekundär somatosensorischen OP1-Subregion zeigten sich nach kontralateraler taktiler Stimulation sowohl rechts-, als auch linkshemisphärisch topographische Veränderungen.

Die ANOVA mit geplanten Kontrasten ergab für S2 (OP1) der rechten Hemisphäre eine signifikant veränderte mittlere Lokalisation (s. Tab. D.4) der Repräsentation der linken Stirn verglichen mit gesunden Kontrollen (sig. Haupteffekt der Gruppe,  $F_{1,69} = 8,42$ ,  $p < 0,01$ ). In S2 (OP1) der linken Hemisphäre ergab der statistische Vergleich der Raumdistanzen einen signifikant verringerten Abstand der kortikalen Repräsentation von rechter Oberlippe und Stirn ( $F_{1,23} = 9,93$ ,  $p < 0,01$ ) in Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen unter taktiler Stimulation (s. Abb. D.4). Keine signifikanten Veränderungen ( $p$ -Werte  $> 0,05$ ) fanden sich in S2 (OP4).

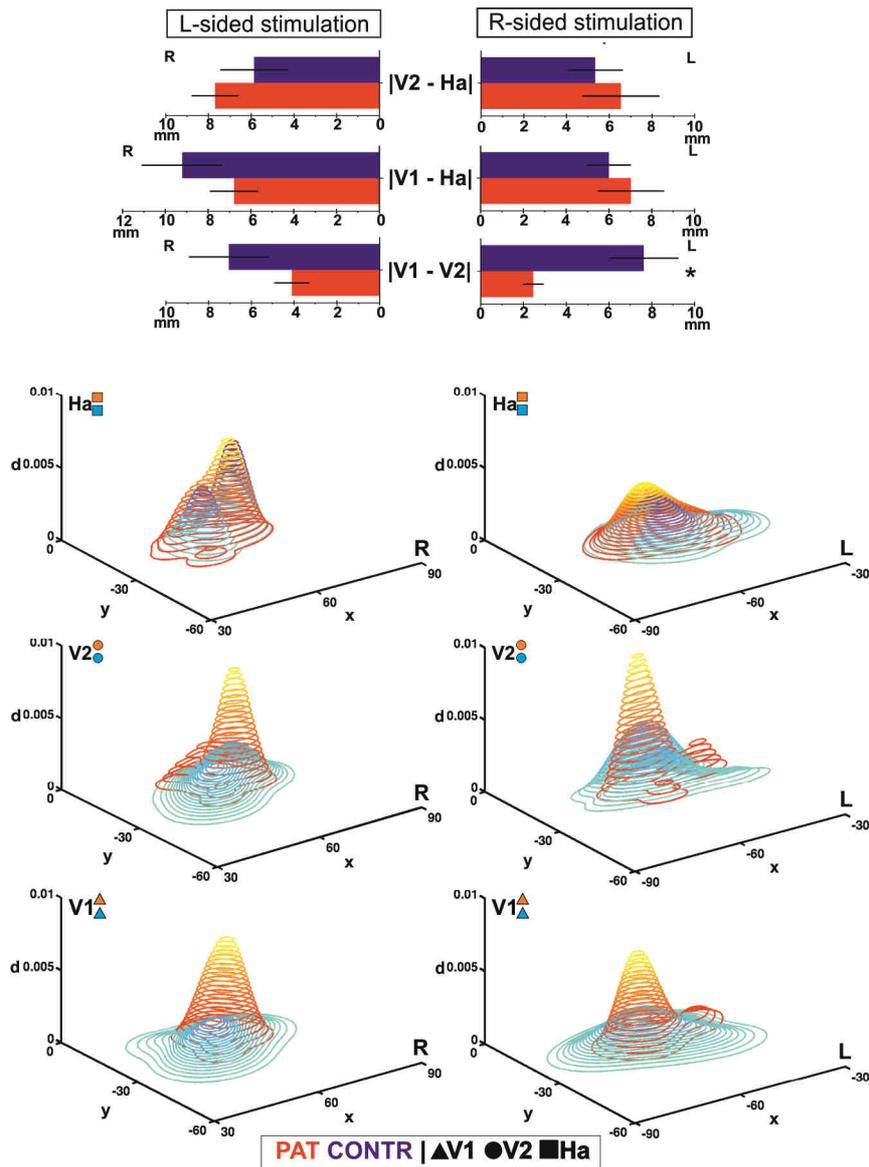
Tab. D.4: Mittlere kortikale Aktivierungsmaxima (Standardabweichung) in S2 (OP1) unter kontralateraler taktiler Stimulation.

	Linke Hemisphäre (Stim R)								Rechte Hemisphäre (Stim L)							
	PAT				CONTR				PAT				CONTR			
	x	y	z	t	x	y	z	t	x	y	z	t	x	y	z	t
V1	-59,1 (6,8)	-22,1 (2,8)	18,4 (3,5)	10,38 (4,35)	-58,6 (7,2)	-22,2 (5,2)	17,2 (2,5)	8,68 (2,62)	60,5 (3,4)	-22,0 (3,8)	20,3 (2,8)	8,82 <sup>+</sup> (2,35)	55,8 (7,0)	-25,5 (5,7)	19,2 (3,1)	7,47 (1,94)
V2	-58,3 (7,1)	-22,3 (2,7)	18,2 (3,5)	11,33 (3,97)	-56,9 (6,9)	-21,1 (4,6)	17,5 (2,5)	8,94 (3,35)	60,9 (4,3)	-21,9 (4,4)	19,4 (2,9)	10,09 (3,28)	58,8 (6,7)	-23,8 (5,0)	18,3 (2,4)	7,76 (2,55)
Ha	-57,0 (6,2)	-22,0 (3,8)	17,1 (3,2)	12,23 (4,86)	-54,9 (7,5)	-23,5 (4,2)	16,9 (2,5)	11,12 (2,75)	57,1 (5,7)	-23,2 (3,5)	19,9 (3,5)	9,27 (3,42)	59,4 (6,4)	-22,0 (3,5)	19,7 (3,0)	8,29 (2,57)

PAT|CONTR Patienten|gesunde Kontrollen, Stim R|L rechts-|linksseitige Stimulation, V1 Stirn, V2 Oberlippe, Ha Handrücken, x,y,z Position im MNI-Raum in mm (Angaben relativ zur vorderen Commissur; +/- rechts,vor,oberhalb|links,hinter,unterhalb), t t-Wert.

\* Repräsentationen, für deren Raumkoordinaten ein sig. Effekt der Gruppe ( $p < 0,05$ ) bestand.

Bei Betrachtung der Wahrscheinlichkeitsdichteverteilungen der Repräsentationen der stimulierten Gesichtsregionen (V1\_L/R, V2\_L/R) in der repräsentativen x-y-Ebene fanden sich Zeichen einer in der Patientengruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe deutlich reduzierten Lagevariabilität dieser Repräsentationen (s. Abb. D.4), gestützt durch konsistent geringere Halbwertsbreiten (s. Tab. D.3). Für die Handrepräsentationen fanden sich keine entsprechenden Alterationen.



**Abb. D.4:** Veränderungen der funktionellen Topographie in S2 (OP1) in Patienten (PAT) verglichen mit gesunden Kontrollen (CONTR).

Dargestellt sind (von oben nach unten) Veränderungen von mittlerer Lokalisation, mittlerem intrakortikalem Abstand und Lagevariabilität (als Wahrscheinlichkeitsdichteverteilungen) kortikaler Repräsentationen in der repräsentativen x-y-Ebene. Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes (SEM), Asterisken zeigen signifikante Veränderungen.

R|L rechte|linke Hemisphäre, V1 Stirn, V2 Oberlippe, Ha Handrücken x,y,z Position im MNI-Raum in mm (Angaben relativ zur vorderen Kommissur; +/- rechts,vor,oberhalb|links,hinter,unterhalb).

**Zerebellum.** Zusätzlich fand sich während Stimulation der linken Oberlippe ipsilateral erhöhte Aktivität in der Patientengruppe in vorderen und hinteren Abschnitten der sensorimotorischen Zone des Kleinhirns (s. Abb. D.2 und Tab. D.1). Zudem bestand kontralateral erhöhte Aktivität unter Stimulation von V1 rechts.

Die Einzelpersonenanalyse zeigte links zerebellär (CebIIPD) eine signifikant veränderte Lokalisation der Repräsentation des ipsilateralen Handrückens (sig.

Interaktion Gruppe  $\times$  Koordinate,  $F_{2,66} = 5,72$ ,  $p < 0,01$ ) entlang der y-Achse ( $p < 0,001$ ) bei Patienten.

Tab. D.5: Mittlere kortikale Aktivierungsmaxima (Standardabweichung) in CebIIPD unter ipsilateraler taktiler Stimulation.

	Rechte Hemisphäre (Stim R)								Linke Hemisphäre (Stim L)							
	PAT				CONTR				PAT				CONTR			
	x	y	z	t	x	y	z	t	x	y	z	t	x	y	z	t
V1	19,7 (5,3)	-67,0 (7,2)	-50,3 (3,0)	5,89 (1,27)	21,8 (5,4)	-67,1 (3,6)	-51,1 (3,0)	5,70 (1,21)	-21,8 (4,8)	-65,7 (8,8)	-49,1 (3,6)	4,87 (0,66)	-23,8 (5,7)	-66,7 (7,2)	-51,0 (2,8)	5,10 (1,21)
V2	17,7 (5,4)	-69,6 (3,2)	-48,4 (3,2)	5,97 (1,58)	19,3 (6,2)	-68,8 (3,6)	-50,8 (3,2)	6,37 (1,46)	-22,0 (5,5)	-66,6 (4,9)	-50,6 (3,7)	6,31 (1,98)	-22,8 (4,9)	-67,5 (3,9)	-50,7 (3,0)	5,11 (1,32)
Ha	21,0 (7,2)	-66,0 (6,4)	-51,3 (3,1)	6,70 (1,38)	21,1 (4,5)	-63,7 (7,0)	-50,3 (3,6)	6,01 (1,09)	-23,5 (5,2)	-62,3* (8,6)	-49,1 (2,4)	5,69 (1,58)	-21,3 (4,7)	-69,6 (4,2)	-49,1 (2,6)	5,23 (1,15)

PAT[CONTR Patienten]gesunde Kontrollen, Stim R[L rechts-|linksseitige Stimulation, V1 Stirn, V2 Oberlippe, Ha Handrücken, x,y,z Position im MNI-Raum in mm (Angaben relativ zur vorderen Kommissur; +/- rechts,vor,oberhalb|links,hinter,unterhalb), t t-Wert.

\* signifikant ( $p < 0,05$ , korrigiert) unterschiedliche Raumkoordinaten zwischen den Gruppen nach Testung mit F-Kontrasten bei sig. Interaktion Gruppe  $\times$  Raumkoordinate.

## 4 Zwischengruppenvergleich lokaler Aktivierungsausdehnung

Der statistische Vergleich ergab bei Betrachtung der einzelnen ROIs keine signifikanten Zwischengruppenunterschiede der kortikalen Aktivierungsausdehnung unter taktiler Stimulation der verschiedenen Körperregionen ( $p$ -Werte  $> 0,05$ ). Für eine Übersicht über die gemessenen mittleren Volumina siehe Tab. H.8-9 (Anhang).

**Z-Verteilungen der Aktivierungsausdehnungen.** Die z-Transformation offenbarte z-Wert-Ausreißer in der Verteilung der bei Patienten gemessenen Aktivierungsausdehnungen, betont in kortikalen Repräsentationen von V2 und Ha. Deutliche Ausreißer ( $z > \pm 3,29$ ) zeigten sich in V2\_L und Ha\_R in S1, weniger deutliche ( $z > \pm 2,58$ ) auch im Thalamus (V2\_L/R, Ha\_R) und vorderen Kleinhirn (V2\_L). Die von einigen Patienten gezeigten Ausreißer der Aktivierungsausdehnung im Thalamus waren dabei nicht konsequent mit Ausreißern der Aktivierungsausdehnung in S1 assoziiert.

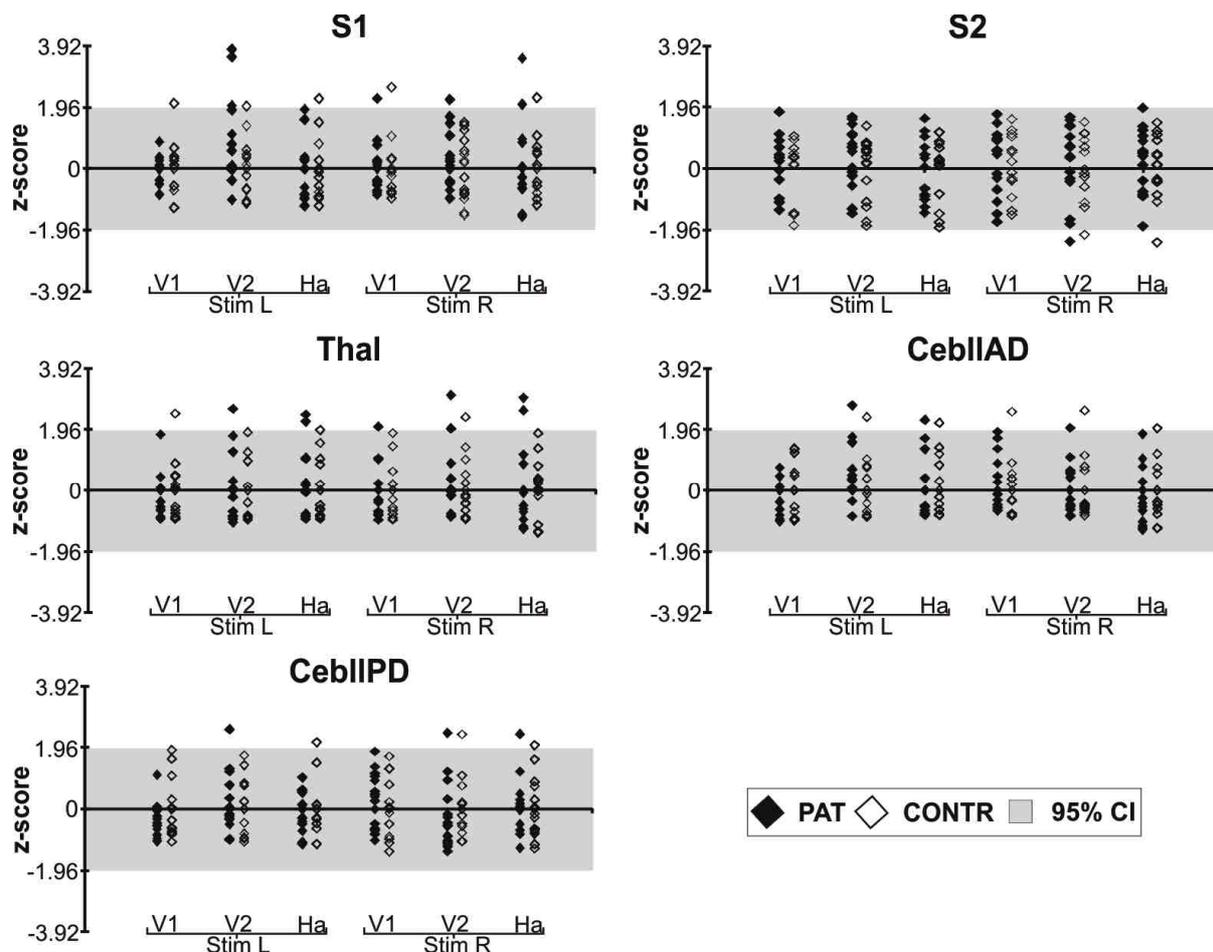


Abb. D.5: z-Verteilung der gemessenen Clustervolumina in den untersuchten ROIs.

PAT|CONTR Patienten|gesunde Kontrollen, Stim L|R links-|rechtsseitige Stimulation, V1 Stirn, V2 Oberlippe, Ha Hand-rücken, S1|2 primärer|sekundärer somatosensorischer Kortex, Thal Thalamus, CebIIAD|IPD Kleinhirn, anteriorer|posteriorer Anteil, CI Konfidenzintervall (95%  $z = [-1,96; 1,96]$ , 99%  $z = [-2,58, 2,58]$ , 99,9%  $z = [-3,29, 3,29]$ ).

## 5 Korrelationen von BOLD-Signalveränderung und lokaler Aktivierungsausdehnung mit klinischen Parametern

Die SPM-Regressionsanalysen zeigten keine signifikanten positiven oder negativen Zusammenhänge zwischen Übungsstunden bis Krankheitsausbruch, Dauer der Erkrankung oder Krankheitsschwere (Dystonie-Scores) und stimulationsinduzierter Aktivität in Voxeln, die in der Patientengruppe während taktiler Stimulation in den verschiedenen Körperregionen Überaktivität gezeigt hatten.

Ebenso bestand in den SPSS-Regressionsanalysen kein signifikanter Zusammenhang zwischen den o.g. klinischen Parametern und der

Aktivierungsausdehnung in den untersuchten ROIs in der Patientengruppe (p-Werte > 0,125).

## E Diskussion

Im Rahmen dieser Studie wurden funktionelle quantitative und topographische Veränderungen in somatosensorischen Kortizes gefunden: Patienten mit ED zeigten in S1, S2 und Kleinhirn zum einen Korrelate signifikant erhöhter neuronaler Aktivität im Sinne einer funktionellen Überaktivität, zum anderen signifikante topographische Veränderungen von kontra- (S1, S2) bzw. ipsilateralen (Cebll) Repräsentationslokalisationen, -abständen sowie -lagevariabilitäten, teils bei rechts- wie linksseitiger Stimulation (S2), teils betont während rechtsseitiger Stimulation (S1, Cebll). Betroffen waren Repräsentationen dystoner wie nichtdystoner Körperregionen.

**Somatosensorische Kortizes.** In der vorliegenden Arbeit fand sich bei Patienten mit ED in S1 unter kontralateraler taktiler Stimulation eine Überaktivität der Repräsentation der dystonen linken Oberlippe in der rechten Hemisphäre. Für die linke Hemisphäre wurde, neben einem Trend für eine Überaktivität der Oberlippenrepräsentation, eine Überaktivität der Repräsentation der rechten Stirn beobachtet. Zusätzlich zur Überaktivität in S1 fand diese Arbeit bei Patienten mit ED stimulationsinduzierte Überaktivität in den kontra-, aber auch den ipsilateralen S2-Repräsentationen von Stirn, Oberlippe und Handrücken sowohl während links-, als auch rechtsseitiger taktiler Stimulation. Die S2-Überaktivität konnte der Subregion OP1 zugeordnet werden. Untersuchungen an Primaten legen nahe, dass OP1 eine zentrale Rolle in der hochdifferenzierten integrativen Verarbeitung taktiler und propriozeptiver Information spielt (Fitzgerald et al. 2004). OP1 hat starke Verbindungen mit dem ventralen posterioren Thalamus, mit OP1 der Gegenseite sowie mit inferior parietalen Arealen (Eickhoff et al. 2010). Mit Ausnahme des Thalamus fand sich in dieser Studie auch in diesen letztgenannten Kortizes signifikante Überaktivität, wobei die parietale Überaktivität unter Stimulation dystoner Körperregionen betont war.

Alterationen der primär somatosensorischen Aktivität bei primärer fokaler Dystonie konnten in der Vergangenheit für diverse Dystoniefornen in Studien mit Positronen-Emissions-Tomographie und fMRT gezeigt werden: (i) unter (Haut-)Stimulation dystoner Körperregionen bei Patienten mit Schreibkrampf (Peller et al. 2006; Nelson et al. 2009) und nichtdystoner Körperregionen bei orofazialer Dystonie (Dresel et al.

2011) und Blepharospasmus (Feiwell et al. 1999), (ii) im Rahmen motorischer dystoner Aufgaben bei Schreibkrampf (Ceballos-Baumann et al. 1997; Obergren et al. 1998; Lerner et al. 2004), Musikerdystonie der Hand (Pujol et al. 2000) und der Embouchure (Haslinger et al. 2010) sowie während nichtdystoner Aufgaben bei Tortikollis (Ceballos-Baumann et al. 1995), Schreibkrampf (Ibanez et al. 1999; Oga et al. 2002; Lerner et al. 2004), Blepharospasmus (Haslinger et al. 2005; Dresel et al. 2006), Meige-Syndrom (Dresel et al. 2006) und ED (Haslinger et al. 2010). Hierbei wurde sowohl erhöhte (Ceballos-Baumann et al. 1997; Obergren et al. 1998; Pujol et al. 2000; Lerner et al. 2004; Dresel et al. 2006; Peller et al. 2006; Haslinger et al. 2010) als auch reduzierte (Feiwell et al. 1999; Ibanez et al. 1999; Oga et al. 2002; Haslinger et al. 2005; Nelson et al. 2009; Dresel et al. 2011) Aktivität (somato)sensorischer Kortizes beschrieben.

In S2 konnten bisher erst wenige Studien bei primärer fokaler Dystonie, darunter eine Motorstudie an Patienten mit ED (Überaktivität; Haslinger et al. 2010) und sensorische Stimmulationsstudien an Patienten mit Schreibkrampf (Unteraktivität; Butterworth et al. 2003) und orofazialer Dystonie (Unteraktivität; Dresel et al. 2011), signifikante Aktivitätsveränderungen zeigen. Die Fehlaktivierung von S1 wie S2 unter taktiler Stimulation weist auf eine gestörte Verarbeitung der im Rahmen des fMRT-Experiments applizierten kutanen Reize hin. Kutane Afferenzen sind für die flüssige und präzise Durchführung komplexer Bewegungsaufgaben essentiell und beeinflussen die motorkortikale Funktion im Rahmen der sog. kutaneomotorischen Integration (Maertens de Noordhout et al. 1992; Clouston et al. 1995). S1 wie S2 wird eine wichtige Rolle im Rahmen dieses Integrationsprozesses zugeschrieben (Forss und Jousmaki 1998). Eine Störung dieses Integrationsmechanismus, wie er bei fokalen Dystonien vorzuliegen scheint (Abbruzzese et al. 2001), könnte über simultane Aktivierung (und damit Kontraktion) agonistischer und antagonistischer oder benachbarter Muskelgruppen die dystone Symptomatik auslösen (Abbruzzese und Berardelli 2003). Damit konsistent kann eine Modulation kutaner Afferenz durch sensorische Tricks oder sensorisches Training dystone Symptome mildern (Zeuner et al. 2002; Ramos et al. 2014). Naumann und Kollegen konnten diesbezüglich zeigen, dass bei Patienten mit zervikaler Dystonie kortikale sensorimotorische Überaktivität durch sensorische Tricks reduziert wird (Naumann et al. 2000).

Die beobachtete somatosensorische Überaktivität könnte in einer kortikalen Hyperexzitabilität begründet sein, die durch eine Funktionsstörung von Interneuron-Netzwerken bedingt ist. Neurophysiologische Studien der letzten Jahre haben breite Evidenz dafür geliefert, dass lokale intrakortikale inhibitorische Mechanismen nicht nur in primär motorischen (Sommer et al. 2002; Sohn und Hallett 2004; Butefisch et al. 2005; Simonetta-Moreau et al. 2006; Beck et al. 2008) sondern auch insbesondere in primär somatosensorischen Arealen (Tinazzi et al. 2000; Frasson et al. 2001; Tamura et al. 2008) beeinträchtigt sind. Funde reduzierter Gamma-Aminobuttersäure (GABA) - Konzentration bei Schreibkrampfpatienten (Levy und Hallett 2002) im primären somatosensorischen Kortex bzw. GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Dysfunktion (Garibotto et al. 2011) bei Patienten mit primärer Dystonie im primären und sekundären somatosensorischen Kortex stützen dieses Konzept, obgleich es hier auch widersprechende Beobachtungen gibt (Herath et al. 2010). Gestörte Inhibition führt über vermehrte neuronale Aktivität mit konsekutiv erhöhter Sauerstoffausschöpfung zu vermehrter regionaler Durchblutung, sichtbar als verstärkte lokale kortikale BOLD-Antworten bei Patienten.

Die in dieser Studie gefundenen quantitativen Veränderungen von Repräsentationen dystoner und nichtdystoner Körperregionen bei Patienten mit ED während taktiler Stimulation sind vereinbar mit den Ergebnissen einer Motorstudie von Haslinger et al. bei ED, die während (i) einer dystonen motorischen Aufgabe (Blasen in Mundstück) Überaktivität in S1 rechts und (nach ROI-Analyse) links, sowie im rostralen S2 links ( $\approx$  sensorimotorische OP4-Region) und (ii) einer nichtdystonen Aufgabe (Blasen in Plastikrohr) Überaktivität im linkshemisphärischen S1 sowie S2 ( $\approx$  sensorimotorische OP4-Region) fand (Haslinger et al. 2010). Die Tatsache, dass letztere Arbeit lediglich linksseitige S2-Auffälligkeiten fand, ist angesichts der sensorimotorischen Integrationsfunktion von OP4 (Eickhoff et al. 2010) und der linkshemisphärischen Dominanz der Bewegungsplanung (Kim et al. 1993; Haaland et al. 2000; Frey 2008; Janssen et al. 2011) nicht überraschend.

Auch bei gesunden professionellen Musikern finden sich mit reduzierter motorkortikaler interhemisphärischer (Ridding et al. 2000) und intrakortikaler Inhibition (Nordstrom und Butler 2002; Shin et al. 2012) Hinweise, die eine

Prädisposition dieser Berufsgruppe für eine Störung zentraler inhibitorischer Mechanismen vermuten lassen.

Auch hinsichtlich einer erhöhten Affinität für plastische Veränderungen gibt es Hinweise auf prädisponierende Veränderungen bei gesunden professionellen Musikern. Elbert et al. konnten ebenso wie Schwenkreis et al. eine Vergrößerung primär somatosensorischer kortikaler Repräsentationen der hoch trainierten Hand in Streichmusikern zeigen, und Rosenkranz et al. fanden eine erhöhte Neigung zu plastischen kortikalen Veränderungen bei gesunden professionellen Musikern (Elbert et al. 2005; Rosenkranz et al. 2007; Schwenkreis et al. 2007; Altenmüller und Jabusch 2010).

Das Vorliegen einer dysfunktionalen exzessiven Plastizität, die in der Konsequenz zur Disorganisation und Dedifferenzierung hochspezialisierter kortikaler Domänen führt, stellt einen weiteren Pfeiler in den Hypothesen zur Pathogenese fokaler Dystonien dar. Byl und Kollegen konnten in diesem Zusammenhang bereits in wegweisenden Untersuchungen des primären somatosensorischen Kortex an Nachtaffen nachweisen, dass überschießende plastische kortikale Veränderungen infolge übermäßiger kortikaler sensorimotorischer Stimulation durch repetitive Bewegungen entstehen können (Byl et al. 1996). Hinweise für entsprechende Vorgänge im primären somatosensorischen Kortex gibt es auch für Menschen mit primärer fokaler Dystonie (Tamura et al. 2009). Im oben erwähnten Tierversuch zeigte sich die abnorme Plastizität in Vergrößerungen, Überlappungen und Verschmelzung benachbarter Repräsentationen mit in der Folge gestörter somatotoper Anordnung (Byl et al. 1996).

Auch diese Arbeit fand Evidenz für qualitative topographische Veränderungen im primären und – erstmals bei Patienten mit FTSD – auch im sekundären somatosensorischen Kortex die auf abnorme Plastizität hinweisen. So fanden sich in S1 und S2 signifikante Veränderungen der somatotopen Organisation in Patienten mit Embouchure-Dystonie. In S1 waren diese auf die rechte Hemisphäre beschränkt: es bestand eine signifikante Alteration der Lokalisation der Repräsentationen von klinisch nichtdystoner linker Stirn und linkem Handrücken sowie ein signifikant erhöhter Abstand der Oberlippen- und Handrücken-Repräsentationen. In S2 fanden sich in der OP1-Region Veränderungen in beiden Hemisphären, mit einem signifikant

verminderten linkshemisphärischen Abstand der Repräsentationen von Oberlippe und Stirn nach rechtsseitiger, und etwas subtileren rechtshemisphärischen Alterationen (Positionsänderung der Stirnrepräsentation ohne Präferenz für eine Raumrichtung) nach linksseitiger Stimulation.

Distorsionen primär somatosensorischer kortikaler Repräsentationen in Patienten mit fokaler Dystonie konnten im Rahmen verschiedener Studien bei gemischter FTSD der Hand (Bara-Jimenez et al. 1998; Elbert et al. 1998), Schreibkrampf (Meunier et al. 2001; Butterworth et al. 2003; Nelson et al. 2009; Catalan et al. 2012) und Musikerdystonien (Hirata et al. 2004) nachgewiesen werden. In der aktuellen Studie konnten hier zwei interessante Beobachtungen gemacht werden: (i) Lokalisationsveränderungen betrafen nur klinisch asymptotische Körperregionen und waren (ii) in S1 nicht regelhaft mit Überaktivität in der quantitativen Analyse assoziiert. Die Verschiebung der Repräsentation klinisch asymptotischer Körperregionen könnte am ehesten als adaptiver kompensatorischer Prozess, möglicherweise in Reaktion auf die Vergrößerung rezeptiver Felder von Repräsentationen symptomatischer Körperregionen, angesehen werden. Eine ähnliche Interpretation wurde in der Vergangenheit bereits von Nelson et al. (2009) vorgeschlagen. Diese fanden in einer Studie mit vibrotaktile Fingerstimulation an Schreibkrampfpatienten, neben anderen Beobachtungen, Verlagerungen der Repräsentationen der klinisch nichtdystonen Finger IV und V. Ebenso gingen diese topographischen Veränderungen ebenfalls nicht immer mit kortikaler Aktivitätsveränderung einher (Nelson et al. 2009). Indirekte Hinweise die das Vorliegen einer Vergrößerung der rezeptiven Felder bei den in dieser Studie untersuchten Patienten möglich erscheinen lassen werden im nächsten Abschnitt diskutiert. Gleichzeitig kann nicht ausgeschlossen werden, dass die hier beobachteten Veränderungen der Repräsentationslokalisationen von klinisch asymptotischen Körperregionen den Charakter einer Prädisposition haben, die erst durch weitergehende nutzungsinduzierte plastische Veränderungen (wie sie durch Byl et al. (1996) gezeigt wurden) symptomatisch werden. Das mögliche Vorliegen solcher endophänotypischer Veränderungen bei FTSD wurde in der Vergangenheit von Meunier et al. im Rahmen einer Untersuchung von Repräsentationen dystoner wie nichtdystoner Finger bei Schreibkrampfpatienten vorgeschlagen (Meunier et al. 2001). Neben krankheitsfokussierten

Erklärungsansätzen könnte man im Hinblick auf das Fehlen einer assoziierten Überaktivierung in den topographisch veränderten S1-Repräsentationen auch spekulieren ob methodische Aspekte diesbezüglich eine Rolle gespielt haben könnten. Verschiebungen von Repräsentationslokalisationen (und damit der Lokalisation signifikant aktivitätsveränderter Voxel) könnten die Ergebnisse des quantitativen Gruppenvergleiches, der die Aktivität räumlich korrespondierender Voxel normalisierter Gehirne statistisch vergleicht, beeinflusst haben. In diesem Sinne könnte das Fehlen signifikanter Überaktivierung in diesen Repräsentationen in S1 auch ein Schwellenphänomen darstellen, das in S2 aufgrund der sehr engen räumlichen Verhältnisse und entsprechend subtilen Verschiebungen eine geringere Rolle spielte.

Hirata et al. (2004) hatten in einer früheren Arbeit an Patienten mit ED einen verringerten Abstand der benachbarten Repräsentationen von asymptomatischem Daumen und dystoner Oberlippe festgestellt. Konsistent mit diesem Fund waren die Raumabstände der benachbarten Repräsentationen von nichtdystoner Stirn und dystoner Oberlippe in der aktuellen Studie in S1 und auch in S2 (OP1) ebenfalls reduziert, wobei dieser Effekt lediglich in S2 (OP1) und hier nur in der linken Hemisphäre signifikant war. In S1 in der rechten Hemisphäre fand sich zudem ein vergrößerter Abstand der nichtbenachbarten Repräsentationen von kontralateralem Handrücken und Oberlippe. Aufgrund der großen Raumdistanz dieser beiden Repräsentationen mag diese Beobachtung möglicherweise Folge von Distorsionen zwischenliegender Repräsentationen in S1 und keine der Dystonie zugrunde liegende Veränderungen an sich sein.

Zusätzlich fand sich in der aktuellen Studie eine verringerte Lagevariabilität der (zur Stimulation kontralateralen) kortikalen Repräsentationen in der rechten Hemisphäre in S1 (gesichtsbetont) sowie der Gesichtsrepräsentationen in der rechten und linken Hemisphäre in S2. Es gibt seit längerer Zeit vielfältige Evidenz dass Patienten mit fokaler Dystonie erhöhte periphere Auflösungsschwellen bei der bewussten temporalen (Tinazzi et al. 1999; Bara-Jimenez et al. 2000b; Sanger et al. 2001; Fiorio et al. 2003; Fiorio et al. 2008) wie räumlichen (Bara-Jimenez et al. 2000a; Sanger et al. 2001; Molloy et al. 2003; Hirata et al. 2004) Differenzierung peripherer sensibler Stimuli haben. Dieses Defizit betrifft sowohl dystone wie nichtdystone Körperregionen (Sanger et al. 2001; Fiorio et al. 2003; Fiorio et al. 2008). Hinsichtlich der temporalen

Auflösung konnten Tamura et al. bei FHD-Patienten zeigen, dass die klinisch evidente Schwellenerhöhung mit einer zentralen Reduktion der primär somatosensorischen Inhibition korreliert ist (Tamura et al. 2008). Hinsichtlich zentraler Korrelate einer gestörten räumlichen Reizverarbeitung finden sich Hinweise auf eine gestörte Separation sensorischer Afferenz aus angrenzenden Körperregionen (Tinazzi et al. 2000; Frasson et al. 2001; Sanger et al. 2002) sowie auf Vergrößerung der entsprechenden rezeptiven Felder (Meunier et al. 2001). Vergrößerungen und Überlappungen hochspezialisierter neuronaler Aktivierungsgebiete können durch plastizitätsinduzierte funktionelle Einbeziehung angrenzenden Hirngewebes entstehen. Eine solche funktionelle Vergrößerung somatosensorischer rezeptiver Felder durch Dedifferenzierung kann in reduzierter interindividueller Lagevariabilität des Zentrums der kortikalen BOLD-Antwort – und damit der in der fMRT nachweisbaren Aktivierung – münden wie sie im Rahmen dieser Arbeit beobachtet wurde. Angesichts der Tatsache, dass die benachbarte Repräsentation der klinisch nichtdystonen Stirn, nicht aber die des Handrückens, verändert ist, könnte man hier über eine subklinische Beteiligung dieser Region spekulieren.

Eine Untersuchung des Motorkortex von Patienten mit Schreibkrampf hatte in der Vergangenheit Evidenz für erhöhte Lagevariabilität der motorkortikalen Repräsentationen einzelner Fingermuskeln gefunden (Byrnes et al. 1998). Ein Spezifitätsverlust primär somatosensorischer Reizverarbeitung wie oben beschrieben kann über die Beeinträchtigung der gezielten sensorimotorischen Integration zu Disorganisation des motorischen Kortex führen, die die unterschiedlichen Beobachtungen in motorischen und somatosensorischen Kortizes erklären kann. Elektrophysiologische Untersuchung mit transkranieller Magnetstimulation an Patienten mit fokaler Dystonie konnten unter sensibler Stimulation erhöhte Exzitabilität nicht nur – wie bei gesunden Probanden – im Zielmuskel (Classen et al. 2000) sondern auch in benachbarten Muskelgruppen zeigen (Tamburin et al. 2002; Weise et al. 2006; Quartarone et al. 2008; Belvisi et al. 2013).

Veränderungen in S1, insbesondere topographischer Art, zeigten eine deutliche rechtshemisphärische Lateralisation. Interessanterweise fand sich erhöhte

ipsilaterale S1-Koaktivierung (bei rechtsseitiger Stimulation) ebenfalls nur rechtshemisphärisch. Hier mag zum einen die allgemeine rechtshemisphärische Dominanz für sensorische Aufmerksamkeit eine Rolle spielen (Mesulam 1999). Darüber hinaus hat die rechte Hemisphäre aber auch eine herausgehobene Rolle in der Verarbeitung taktiler wie propriozeptiver sensorischer Information (Kawashima et al. 2002; Harada et al. 2004; Naito et al. 2005; Van Boven et al. 2005).

In S2 dagegen fanden sich signifikante quantitative wie topographische Auffälligkeiten nach kontralateraler Stimulation in der rechten wie linken Hemisphäre symptomatischer wie asymptomatischer Körperregionen. Mögliche Erklärungen für diese Beobachtungen mag eine stärkere Prädisposition sekundärer Areale für entsprechende Veränderungen sein, bedingt durch die zentrale Integrationsrolle von S2. Die Tatsache, dass in S2 die Verarbeitung somatosensorische Reize sowohl sequentiell nach klassischen hierarchischen Konzept als auch der simultan zu primären Arealen stattfindet (Rowe et al. 1996; Forss et al. 1999; Bohlhalter et al. 2002; Eickhoff et al. 2010) macht Aussagen über mögliche Zusammenhänge der primären mit sekundären somatosensorischen Auffälligkeiten schwierig. Thalamische Veränderungen, die über Projektionen die Reizverarbeitung in S1 wie S2 beeinflusst haben könnten, wurden in dieser Studie nicht gefunden.

**Zerebellum.** Waren die Basalganglien lange im Fokus von Untersuchungen zu fokalen Dystonien, wächst in letzter Zeit die Evidenz für eine Beteiligung des Kleinhirns (Neychev et al. 2011; Prudente et al. 2014). Sekundäre Dystonien als Folge von Läsionen des Kleinhirns sind beschrieben (LeDoux und Brady 2003), und funktionelle bzw. strukturelle Veränderungen des Kleinhirns wurden – teils begleitend zu Alterationen der Basalganglien (Draganski et al. 2003; Kerrison et al. 2003; Obermann et al. 2007) und öfter auch isoliert (Ceballos-Baumann et al. 1997; Oergren et al. 1998; Hutchinson et al. 2000; Preibisch et al. 2001; Haslinger et al. 2005; Delmaire et al. 2007) – in fMRT-Studien zu Schreibkrampf (Ceballos-Baumann et al. 1997; Oergren et al. 1998; Preibisch et al. 2001), Blepharospasmus (Hutchinson et al. 2000; Kerrison et al. 2003; Dresel et al. 2006), Meige-Syndrom (Dresel et al. 2006) und laryngealer Dystonie (Haslinger et al. 2005) bzw. in morphometrischen Analysen bei Tortikollis (Draganski et al. 2003), Schreibkrampf

(Delmaire et al. 2007) und Blepharospasmus (Obermann et al. 2007) beobachtet. Auch im Rahmen der aktuellen Arbeit fanden sich zerebelläre Veränderungen. In der sensorimotorischen Zone des linken Kleinhirnhinterlappens zeigte sich erhöhte zerebelläre Aktivität unter Stimulation der ipsilateralen Oberlippe, sowie eine veränderte Lokalisation der zerebellären Repräsentation der nichtdystonen linken Hand im hinteren Kleinhirn. Die topographische Veränderung der Repräsentation des Handrückens mag bezüglich ihrer Genese am ehesten analog zu jenen des primären und sekundären somatosensorischen Kortex zu sehen sein. Das Zerebellum ist über zerebello-thalamo-kortikale Projektionen in der Lage sensorimotorische kortikale Aktivität in der kontralateralen zerebralen Hemisphäre zu modulieren (Blakemore et al. 1999; Daskalakis et al. 2004; Tamburin et al. 2004). Das Auftreten linkszerebellärer quantitativer und qualitativer Veränderungen wäre in dieser Hinsicht konsistent mit betont rechtshemisphärischen Veränderungen in S1. Untersuchungen mit Diffusionsbildgebung fanden Evidenz für gestörte Integrität des zerebello-thalamischen Traktes in Patienten mit primärer hereditärer Dystonie (Argyelan et al. 2009), sowie der zerebellären weißen Substanz in Patienten mit laryngealer Dystonie (Simonyan et al. 2008) und primärer hereditärer Dystonie (Carbon et al. 2008). Es gibt in letzter Zeit zunehmende Evidenz dafür, dass Störung zerebellärer Aktivität die motokortikale (Liepert et al. 2004; Koch et al. 2008) Erregbarkeit erhöhen und somatosensorische Reizverarbeitung (Restuccia et al. 2001; Restuccia et al. 2007) beeinträchtigen sowie in Anwesenheit sensorischer Afferenz Dedifferenzierung und plastische Veränderung in motorischer Kortizes begünstigen kann (Hamada et al. 2012; Popa et al. 2013). Evidenz für Ersteres konnte für den Motorkortex in Patienten mit FHD gefunden werden (Brighina et al. 2009; Hubsch et al. 2013).

Aktivitätsveränderungen in Basalganglien, wie sie von Haslinger et al. im Rahmen motorischer Aufgaben bei Patienten mit ED gezeigt werden konnten (Haslinger et al. 2010), fanden sich in dieser Arbeit nicht. Dies könnte ein möglicher Hinweis auf eine betonte (pathophysiologische) Rolle der Basalganglien in der Exekution, und des Kleinhirns in der (afferenzabhängigen) Vorbereitung und Modulation von Bewegungsabläufen sein.

**Aktivierungsausdehnungen.** Obgleich sich in dieser Arbeit multiple Auffälligkeiten zentraler Aktivität und funktioneller Topographie in verschiedenen sensorischen

Kortizes fanden wurde kein wegweisender signifikanter Unterschied der Aktivierungsausdehnungen in den untersuchten ROIs gefunden. Es ist nicht auszuschließen dass dies – zumindest in Teilen – der großen Streubreite der Clustervolumina in beiden Gruppen geschuldet sein könnte. Die z-Transformation der Volumina zeigte, dass bei einzelnen Patienten teils eindruckliche Abweichungen der Aktivierungsausdehnungen von der zu erwartenden Verteilung in einigen somatosensorischen Kortizes (S1, Thal, CebIIAD) vorlagen. Da in der Patientengruppe jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Aktivierungsausdehnungen und klinischen Parametern bestand und auch keine regelmäßig erhöhte Aktivität in den betreffenden Repräsentationen unter Stimulation in den SPM-Gruppenanalysen beobachtet wurde, bleibt die Bedeutung dieser Beobachtung zumindest im Rahmen dieser Arbeit unklar.

**Schlussfolgerung und Limitationen.** Diese Studie konnte zeigen, dass bei Embouchure-Dystonie nicht nur eine Störung sensorimotorischen Integration im Rahmen von Bewegungsaufgaben (vgl. Haslinger et al. (2010)) sondern der Verarbeitung somatosensibler Information in primären wie nichtprimären Stationen der somatosensorischen Reizverarbeitung an sich vorliegt und Repräsentationen symptomatisch dystoner ebenso wie nichtdystoner Körperregionen betrifft. Topographische Veränderungen können dabei unabhängig von quantitativen Veränderungen der zerebralen Aktivität auftreten.

Die fMRT ermöglicht keine definitive Aussage darüber ob den entsprechenden Veränderungen adaptive, prädisponierende oder kausale Bedeutung zukommt, so dass die Klärung dieses Sachverhalts Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein muss. Als mögliche Limitation bei der Detektion signifikanter Veränderungen war in dieser Studie nicht auszuschließen dass topographische und quantitative Veränderungen, wie in den obigen Abschnitten angedeutet, so interagiert haben, dass nicht alle vorhandenen Veränderungen Signifikanzniveau erreichten. Speziell bei der topographischen Analyse mögen auch die engen räumlichen Verhältnisse in einigen ROIs (z.B. S2-Subregionen), eine teils hohe natürliche Lagevariabilität, methodenbedingt begrenzte Auflösung und krankheitsbedingt limitierte Patientenzahl beschränkend gewirkt haben.

Insgesamt weist die Vielzahl der beobachteten zentralen Alterationen sowie die Affektion von Repräsentationen dystoner wie nichtdystoner Körperregionen auf eine zugrundeliegende, prädisponierende Vulnerabilität mit nutzungsabhängiger kortikaler Veränderung und Dekompensation hin, was auch epidemiologische Studien bei ED nahe legen (Frucht 2009). Ob bei dieser Prädisposition die Insuffizienz von Interneuronnetzwerken kortikaler Säulen, kortikale Hyperplastizität oder auch gestörte modulatorische Beeinflussung dieser Mechanismen im Sinne einer Netzwerkerkrankung, sei es basalganglionär, zerebellär, thalamisch oder multipel bedingt, der maßgebliche Faktor ist muss Ziel weiterer Untersuchungen sein.

## F Zusammenfassung

Embouchure-Dystonie ist eine fokale aufgabenspezifische Dystonie professioneller Blasmusiker, die sich über unkoordinierte (oro)faziale Muskelkontraktionen während des Musikspiels manifestiert. Da frühere Studien bei ED Zeichen gestörter sensorimotorischer Integration und primär somatosensorischer Organisation gefunden hatten, wurden nun Ausmaß und topographische Korrelate einer funktionellen Beeinträchtigung zentraler somatosensibler Reizverarbeitung in einem fMRT-Experiment mit automatisierter pseudorandomisierter taktiler Stimulation dystoner (Oberlippe) und nichtdystoner Körperregionen (Stirn, Handrücken) bei professionellen Blasmusikern mit und ohne ED untersucht. Erkrankte Musiker zeigten signifikant erhöhte neuronale Aktivität in Repräsentationen dystoner (S1 rechts, S2 beidseits, Kleinhirn links) und nichtdystoner Körperregionen (S1 links, S2 beidseits) in der jeweils kontralateralen zerebralen bzw. ipsilateralen zerebellären Hemisphäre. Topographisch bestand eine reduzierte Lagevariabilität Repräsentationen dystoner und nichtdystoner Körperregionen (S1 rechts, S2 beidseits) mit Betonung der Gesichtsrepräsentationen sowie eine Alteration somatotoper Organisation zentraler Repräsentationen (S1 rechts, S2 beidseits, Kleinhirn links), sichtbar durch Veränderung intrakortikaler Abstände und/oder Veränderung der Lokalisation von Repräsentationen – interessanterweise – nichtdystoner Körperregionen. Die Funde stützen die Theorie einer prädisponierenden Störung somatosensorischer Reizverarbeitung. Neben einer Störung zentraler inhibitorischer Mechanismen scheint dysfunktionalen plastischen Veränderungen, die teils reaktiven Charakters zu sein scheinen, wesentliche Bedeutung zuzukommen.

## G Literaturverzeichnis

- Abbruzzese, G., Marchese, R., Buccolieri, A., Gasparetto, B. und Trompetto, C. (2001). "Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study." *Brain* 124: 537-545.
- Abbruzzese, G. und Berardelli, A. (2003). "Sensorimotor integration in movement disorders." *Mov Disord* 18: 231-240.
- Albus, S. J. (1971). "A theory of cerebellar function." *Math Biosc* 10: 25-61.
- Altenmüller, E. und Jabusch, H. C. (2010). "Focal dystonia in musicians: phenomenology, pathophysiology and triggering factors." *Eur J Neurol* 17 Suppl 1: 31-36.
- Argyelan, M., Carbon, M., Niethammer, M., Ulug, A. M., Voss, H. U., Bressman, S. B., Dhawan, V. und Eidelberg, D. (2009). "Cerebellothalamocortical connectivity regulates penetrance in dystonia." *J Neurosci* 29: 9740-9747.
- Ashburner, J. und Friston, K. J. (2003). Part Two: Imaging Neuroscience - Theory and Analysis. *Human brain function*. J. Ashburner, K. J. Friston and W. Penny. Amsterdam ; Boston, Elsevier Academic Press: 599-706.
- Bara-Jimenez, W., Catalan, M. J., Hallett, M. und Gerloff, C. (1998). "Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand." *Ann Neurol* 44: 828-831.
- Bara-Jimenez, W., Shelton, P. und Hallett, M. (2000a). "Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia." *Neurology* 55: 1869-1873.
- Bara-Jimenez, W., Shelton, P., Sanger, T. D. und Hallett, M. (2000b). "Sensory discrimination capabilities in patients with focal hand dystonia." *Ann Neurol* 47: 377-380.
- Beck, S., Richardson, S. P., Shamim, E. A., Dang, N., Schubert, M. und Hallett, M. (2008). "Short intracortical and surround inhibition are selectively reduced during movement initiation in focal hand dystonia." *J Neurosci* 28: 10363-10369.
- Belvisi, D., Suppa, A., Marsili, L., Di Stasio, F., Parvez, A. K., Agostino, R., Fabbrini, G. und Berardelli, A. (2013). "Abnormal experimentally- and behaviorally-induced LTP-like plasticity in focal hand dystonia." *Exp Neurol* 240: 64-74.

- Blakemore, S. J., Wolpert, D. M. und Frith, C. D. (1999). "The cerebellum contributes to somatosensory cortical activity during self-produced tactile stimulation." *Neuroimage* 10: 448-459.
- Bodegard, A., Geyer, S., Naito, E., Zilles, K. und Roland, P. E. (2000). "Somatosensory areas in man activated by moving stimuli: cytoarchitectonic mapping and PET." *Neuroreport* 11: 187-191.
- Bodegard, A., Geyer, S., Grefkes, C., Zilles, K. und Roland, P. E. (2001). "Hierarchical processing of tactile shape in the human brain." *Neuron* 31: 317-328.
- Bohlhalter, S., Fretz, C. und Weder, B. (2002). "Hierarchical versus parallel processing in tactile object recognition: a behavioural-neuroanatomical study of aperceptive tactile agnosia." *Brain* 125: 2537-2548.
- Bostan, A. C., Dum, R. P. und Strick, P. L. (2013). "Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia." *Trends Cogn Sci* 17: 241-254.
- Botev, Z. I., Grotowski, J. F. und Kroese, D. P. (2010). "Kernel density estimation via diffusion." *Ann. Statist.* 38: 2916-2957.
- Brandfonbrener, A. G. und Robson, C. (2004). "Review of 113 musicians with focal dystonia seen between 1985 and 2002 at a clinic for performing artists." *Adv Neurol* 94: 255-256.
- Briggs, R. W., Dy-Liacco, I., Malcolm, M. P., Lee, H., Peck, K. K., Gopinath, K. S., Himes, N. C., Soltysik, D. A., Browne, P. und Tran-Son-Tay, R. (2004). "A pneumatic vibrotactile stimulation device for fMRI." *Magn Reson Med* 51: 640-643.
- Brighina, F., Romano, M., Giglia, G., Saia, V., Puma, A., Giglia, F. und Fierro, B. (2009). "Effects of cerebellar TMS on motor cortex of patients with focal dystonia: a preliminary report." *Exp Brain Res* 192: 651-656.
- Brodmann, K. (1908). "Beiträge zur histologischen Lokalisation der Großhirnrinde. VI Mitteilung. Die Cortexgliederung des Menschen." *J Psychol Neurol* 10: 231-246.
- Brodmann K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde.* . Leipzig, Deutschland Barth.

- Bushara, K. O., Wheat, J. M., Khan, A., Mock, B. J., Turski, P. A., Sorenson, J. und Brooks, B. R. (2001). "Multiple tactile maps in the human cerebellum." *Neuroreport* 12: 2483-2486.
- Butefisch, C. M., Boroojerdi, B., Chen, R., Battaglia, F. und Hallett, M. (2005). "Task-dependent intracortical inhibition is impaired in focal hand dystonia." *Mov Disord* 20: 545-551.
- Butterworth, S., Francis, S., Kelly, E., McGlone, F., Bowtell, R. und Sawle, G. V. (2003). "Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study." *Mov Disord* 18: 673-682.
- Byl, N. N., Merzenich, M. M. und Jenkins, W. M. (1996). "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: 508-520.
- Byrnes, M. L., Thickbroom, G. W., Wilson, S. A., Sacco, P., Shipman, J. M., Stell, R. und Mastaglia, F. L. (1998). "The corticomotor representation of upper limb muscles in writer's cramp and changes following botulinum toxin injection." *Brain* 121 ( Pt 5): 977-988.
- Carbon, M., Kingsley, P. B., Tang, C., Bressman, S. und Eidelberg, D. (2008). "Microstructural white matter changes in primary torsion dystonia." *Mov Disord* 23: 234-239.
- Caspers, S., Geyer, S., Schleicher, A., Mohlberg, H., Amunts, K. und Zilles, K. (2006). "The human inferior parietal cortex: cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability." *Neuroimage* 33: 430-448.
- Caspers, S., Eickhoff, S. B., Geyer, S., Scheperjans, F., Mohlberg, H., Zilles, K. und Amunts, K. (2008). "The human inferior parietal lobule in stereotaxic space." *Brain Struct Funct* 212: 481-495.
- Catalan, M. J., Ishii, K., Bara-Jimenez, W. und Hallett, M. (2012). "Reorganization of the human somatosensory cortex in hand dystonia." *J Mov Disord* 5: 5-8.
- Ceballos-Baumann, A. O., Passingham, R. E., Warner, T., Playford, E. D., Marsden, C. D. und Brooks, D. J. (1995). "Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia." *Ann Neurol* 37: 363-372.
- Ceballos-Baumann, A. O., Sheean, G., Passingham, R. E., Marsden, C. D. und Brooks, D. J. (1997). "Botulinum toxin does not reverse the cortical

- dysfunction associated with writer's cramp. A PET study." *Brain* 120 ( Pt 4): 571-582.
- Ceballos-Baumann, A. O. (2005). *Dystonien. Bewegungsstörungen*. A. O. Ceballos-Baumann and B. Conrad. Stuttgart, Thieme. 2: 128-180.
- Classen, J., Steinfelder, B., Liepert, J., Stefan, K., Celnik, P., Cohen, L. G., Hess, A., Kunesch, E., Chen, R., Benecke, R. und Hallett, M. (2000). "Cutaneomotor integration in humans is somatotopically organized at various levels of the nervous system and is task dependent." *Exp Brain Res* 130: 48-59.
- Clouston, P. D., Kiers, L., Menkes, D., Sander, H., Chiappa, K. und Cros, D. (1995). "Modulation of motor activity by cutaneous input: inhibition of the magnetic motor evoked potential by digital electrical stimulation." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97: 114-125.
- Daskalakis, Z. J., Paradiso, G. O., Christensen, B. K., Fitzgerald, P. B., Gunraj, C. und Chen, R. (2004). "Exploring the connectivity between the cerebellum and motor cortex in humans." *J Physiol* 557: 689-700.
- Delmaire, C., Vidailhet, M., Elbaz, A., Bourdain, F., Bleton, J. P., Sangla, S., Meunier, S., Terrier, A. und Lehericy, S. (2007). "Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer's cramp." *Neurology* 69: 376-380.
- Diedrichsen, J., Balsters, J. H., Flavell, J., Cussans, E. und Ramnani, N. (2009). "A probabilistic MR atlas of the human cerebellum." *Neuroimage* 46: 39-46.
- Disbrow, E., Roberts, T. und 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.
- Draganski, B., Thun-Hohenstein, C., Bogdahn, U., Winkler, J. und May, A. (2003). "'Motor circuit' gray matter changes in idiopathic cervical dystonia." *Neurology* 61: 1228-1231.
- Dresel, C., Haslinger, B., Castrop, F., Wohlschlaeger, A. M. und 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. und 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. und Haslinger, B. (2011). "Botulinum toxin modulates basal ganglia but not deficient somatosensory activation in orofacial dystonia." *Mov Disord* 26: 1496-1502.
- Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K. und Zilles, K. (2005). "A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data." *Neuroimage* 25: 1325-1335.
- Eickhoff, S. B., Amunts, K., Mohlberg, H. und Zilles, K. (2006a). "The human parietal operculum. II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results." *Cereb Cortex* 16: 268-279.
- Eickhoff, S. B., Schleicher, A., Zilles, K. und Amunts, K. (2006b). "The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions." *Cereb Cortex* 16: 254-267.
- Eickhoff, S. B., Grefkes, C., Zilles, K. und Fink, G. R. (2007). "The somatotopic organization of cytoarchitectonic areas on the human parietal operculum." *Cereb Cortex* 17: 1800-1811.
- Eickhoff, S. B., Jbabdi, S., Caspers, S., Laird, A. R., Fox, P. T., Zilles, K. und Behrens, T. E. (2010). "Anatomical and functional connectivity of cytoarchitectonic areas within the human parietal operculum." *J Neurosci* 30: 6409-6421.
- Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B. und Taub, E. (1995). "Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players." *Science* 270: 305-307.
- Elbert, T., Candia, V., Altenmüller, E., Rau, H., Sterr, A., Rockstroh, B., Pantev, C. und Taub, E. (1998). "Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia." *Neuroreport* 9: 3571-3575.
- Evans, A. C., Janke, A. L., Collins, D. L. und Baillet, S. (2012). "Brain templates and atlases." *Neuroimage* 62: 911-922.
- 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." *Proc. IEEE Nucl. Sci. Symp. Med. Imaging Conf.*: 1813– 1817.
- Farkas, P. (1962). *The Art of Brass Playing: A Treatise on the Formation and Use of the Brass Player's Embouchure*. Atlanta, Wind Music Inc.

- Feiwell, R. J., Black, K. J., McGee-Minnich, L. A., Snyder, A. Z., MacLeod, A. M. und Perlmutter, J. S. (1999). "Diminished regional cerebral blood flow response to vibration in patients with blepharospasm." *Neurology* 52: 291-297.
- Fiorio, M., Tinazzi, M., Bertolasi, L. und Aglioti, S. M. (2003). "Temporal processing of visuotactile and tactile stimuli in writer's cramp." *Ann Neurol* 53: 630-635.
- Fiorio, M., Tinazzi, M., Scontrini, A., Stanzani, C., Gambarin, M., Fiaschi, A., Moretto, G., Fabbrini, G. und Berardelli, A. (2008). "Tactile temporal discrimination in patients with blepharospasm." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 796-798.
- Fitzgerald, P. J., Lane, J. W., Thakur, P. H. und Hsiao, S. S. (2004). "Receptive field properties of the macaque second somatosensory cortex: evidence for multiple functional representations." *J Neurosci* 24: 11193-11204.
- Forss, N. und Jousmaki, V. (1998). "Sensorimotor integration in human primary and secondary somatosensory cortices." *Brain Res* 781: 259-267.
- Forss, N., Hietanen, M., Salonen, O. und Hari, R. (1999). "Modified activation of somatosensory cortical network in patients with right-hemisphere stroke." *Brain* 122 ( Pt 10): 1889-1899.
- Frasson, E., Priori, A., Bertolasi, L., Mauguiere, F., Fiaschi, A. und Tinazzi, M. (2001). "Somatosensory disinhibition in dystonia." *Mov Disord* 16: 674-682.
- Frey, S. H. (2008). "Tool use, communicative gesture and cerebral asymmetries in the modern human brain." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363: 1951-1957.
- Frucht, S. J., Fahn, S., Greene, P. E., O'Brien, C., Gelb, M., Truong, D. D., Welsh, J., Factor, S. und Ford, B. (2001). "The natural history of embouchure dystonia." *Mov Disord* 16: 899-906.
- Frucht, S. J. (2009). "Embouchure dystonia--Portrait of a task-specific cranial dystonia." *Mov Disord* 24: 1752-1762.
- Fruhstorfer, H., Gross, W. und Selbmann, O. (2001). "von Frey hairs: new materials for a new design." *Eur J Pain* 5: 341-342.
- Gao, J. H., Parsons, L. M., Bower, J. M., Xiong, J., Li, J. und Fox, P. T. (1996). "Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control." *Science* 272: 545-547.
- Garibotto, V., Romito, L. M., Elia, A. E., Soliveri, P., Panzacchi, A., Carpinelli, A., Tinazzi, M., Albanese, A. und Perani, D. (2011). "In vivo evidence for

- GABA(A) receptor changes in the sensorimotor system in primary dystonia." *Mov Disord* 26: 852-857.
- Gaser, C. und Schlaug, G. (2003). "Brain structures differ between musicians and non-musicians." *J Neurosci* 23: 9240-9245.
- Geyer, H. L. und Bressman, S. B. (2006). "The diagnosis of dystonia." *Lancet Neurol* 5: 780-790.
- Geyer, S., Schleicher, A. und Zilles, K. (1999). "Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex." *Neuroimage* 10: 63-83.
- Geyer, S., Schormann, T., Mohlberg, H. und Zilles, K. (2000). "Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex. Part 2. Spatial normalization to standard anatomical space." *Neuroimage* 11: 684-696.
- Ghika, J., Regli, F. und Growdon, J. H. (1993). "Sensory symptoms in cranial dystonia: a potential role in the etiology?" *J Neurol Sci* 116: 142-147.
- Gizewski, E. R., Koeze, O., Uffmann, K., de Greiff, A., Ladd, M. E. und Forsting, M. (2005). "Cerebral activation using a MR-compatible piezoelectric actuator with adjustable vibration frequencies and in vivo wave propagation control." *Neuroimage* 24: 723-730.
- Golaszewski, S. M., Zschiegner, F., Siedentopf, C. M., Unterrainer, J., Sweeney, R. A., Eisner, W., Lechner-Steinleitner, S., Mottaghy, F. M. und Felber, S. (2002). "A new pneumatic vibrator for functional magnetic resonance imaging of the human sensorimotor cortex." *Neurosci Lett* 324: 125-128.
- Graham, S. J., Staines, W. R., Nelson, A., Plewes, D. B. und McIlroy, W. E. (2001). "New devices to deliver somatosensory stimuli during functional MRI." *Magn Reson Med* 46: 436-442.
- Grefkes, C., Geyer, S., Schormann, T., Roland, P. und Zilles, K. (2001). "Human somatosensory area 2: observer-independent cytoarchitectonic mapping, interindividual variability, and population map." *Neuroimage* 14: 617-631.
- Grefkes, C. und Fink, G. R. (2007). *Somatosensorisches System. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie.* F. Schneider and G. R. Fink. Heidelberg, Springer Medizin Verlag: 280-296.
- Grodd, W., Hulsmann, E., Lotze, M., Wildgruber, D. und Erb, M. (2001). "Sensorimotor mapping of the human cerebellum: fMRI evidence of somatotopic organization." *Hum Brain Mapp* 13: 55-73.

- Grunewald, R. A., Yoneda, Y., Shipman, J. M. und Sagar, H. J. (1997). "Idiopathic focal dystonia: a disorder of muscle spindle afferent processing?" *Brain* 120 ( Pt 12): 2179-2185.
- Haaland, K. Y., Harrington, D. L. und Knight, R. T. (2000). "Neural representations of skilled movement." *Brain* 123 ( Pt 11): 2306-2313.
- Hallett, M. (1995). "Is dystonia a sensory disorder?" *Ann Neurol* 38: 139-140.
- Hamada, M., Strigaro, G., Murase, N., Sadnicka, A., Galea, J. M., Edwards, M. J. und Rothwell, J. C. (2012). "Cerebellar modulation of human associative plasticity." *J Physiol* 590: 2365-2374.
- Harada, T., Saito, D. N., Kashikura, K., Sato, T., Yonekura, Y., Honda, M. und Sadato, N. (2004). "Asymmetrical neural substrates of tactile discrimination in humans: a functional magnetic resonance imaging study." *J Neurosci* 24: 7524-7530.
- Haslinger, B., Erhard, P., Dresel, C., Castrop, F., Roettinger, M. und Ceballos-Baumann, A. O. (2005). "'Silent event-related' fMRI reveals reduced sensorimotor activation in laryngeal dystonia." *Neurology* 65: 1562-1569.
- Haslinger, B., Altenmüller, E., Castrop, F., Zimmer, C. und Dresel, C. (2010). "Sensorimotor overactivity as a pathophysiologic trait of embouchure dystonia." *Neurology* 74: 1790-1797.
- Herath, P., Gallea, C., van der Veen, J. W., Horowitz, S. G. und Hallett, M. (2010). "In vivo neurochemistry of primary focal hand dystonia: a magnetic resonance spectroscopic neurometabolite profiling study at 3T." *Mov Disord* 25: 2800-2808.
- Hirata, Y., Schulz, M., Altenmüller, E., Elbert, T. und Pantev, C. (2004). "Sensory mapping of lip representation in brass musicians with embouchure dystonia." *Neuroreport* 15: 815-818.
- Huang, R. S. und Sereno, M. I. (2007). "Dodecapus: An MR-compatible system for somatosensory stimulation." *Neuroimage* 34: 1060-1073.
- Hubsch, C., Roze, E., Popa, T., Russo, M., Balachandran, A., Pradeep, S., Mueller, F., Brochard, V., Quartarone, A., Degos, B., Vidailhet, M., Kishore, A. und Meunier, S. (2013). "Defective cerebellar control of cortical plasticity in writer's cramp." *Brain* 136: 2050-2062.

- Hutchinson, M., Nakamura, T., Moeller, J. R., Antonini, A., Belakhlef, A., Dhawan, V. und Eidelberg, D. (2000). "The metabolic topography of essential blepharospasm: a focal dystonia with general implications." *Neurology* 55: 673-677.
- Ibanez, V., Sadato, N., Karp, B., Deiber, M. P. und Hallett, M. (1999). "Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp." *Neurology* 53: 96-105.
- Jabusch, H. C., Muller, S. V. und Altenmuller, E. (2004). "Anxiety in musicians with focal dystonia and those with chronic pain." *Mov Disord* 19: 1169-1175.
- Janssen, L., Meulenbroek, R. G. und Steenbergen, B. (2011). "Behavioral evidence for left-hemisphere specialization of motor planning." *Exp Brain Res* 209: 65-72.
- Kawashima, R., Watanabe, J., Kato, T., Nakamura, A., Hatano, K., Schormann, T., Sato, K., Fukuda, H., Ito, K. und Zilles, K. (2002). "Direction of cross-modal information transfer affects human brain activation: a PET study." *Eur J Neurosci* 16: 137-144.
- Kerrison, J. B., Lancaster, J. L., Zamarripa, F. E., Richardson, L. A., Morrison, J. C., Holck, D. E. E., Andreason, K. W., Blaydon, S. M. und Fox, P. T. (2003). "Positron emission tomography scanning in essential blepharospasm." *American Journal of Ophthalmology* 136: 846-852.
- Kim, S. G., Ashe, J., Hendrich, K., Ellermann, J. M., Merkle, H., Ugurbil, K. und Georgopoulos, A. P. (1993). "Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness." *Science* 261: 615-617.
- Koch, G., Mori, F., Marconi, B., Codeca, C., Pecchioli, C., Salerno, S., Torriero, S., Lo Gerfo, E., Mir, P., Oliveri, M. und Caltagirone, C. (2008). "Changes in intracortical circuits of the human motor cortex following theta burst stimulation of the lateral cerebellum." *Clin Neurophysiol* 119: 2559-2569.
- Krebs, C., Weinberg, J. und Akesson, E. J. (2011). Chapter 7: Ascending Sensory Tracts. *Neuroscience*, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health: 118-137.
- Kurth, R., Villringer, K., Mackert, B. M., Schwiemann, J., Braun, J., Curio, G., Villringer, A. und Wolf, K. J. (1998). "fMRI assessment of somatotopy in

- human Brodmann area 3b by electrical finger stimulation." *Neuroreport* 9: 207-212.
- Larsell O. (1958). "Lobules of the mammalian and human cerebellum." *Anat Rec* 130: 329-330.
- Lederman, R. J. (1991). "Focal dystonia in instrumentalists: clinical features." *Med Probl Perform Art* 6: 132-136.
- Lederman, R. J. (2003). "Neuromuscular and musculoskeletal problems in instrumental musicians." *Muscle Nerve* 27: 549-561.
- LeDoux, M. S. und Brady, K. A. (2003). "Secondary cervical dystonia associated with structural lesions of the central nervous system." *Mov Disord* 18: 60-69.
- Lerner, A., Shill, H., Hanakawa, T., Bushara, K., Goldfine, A. und Hallett, M. (2004). "Regional cerebral blood flow correlates of the severity of writer's cramp symptoms." *Neuroimage* 21: 904-913.
- Levy, L. M. und Hallett, M. (2002). "Impaired brain GABA in focal dystonia." *Ann Neurol* 51: 93-101.
- Li, S., Han, Y., Wang, D., Yang, H., Fan, Y., Lv, Y., Tang, H., Gong, Q., Zang, Y. und He, Y. (2010). "Mapping surface variability of the central sulcus in musicians." *Cereb Cortex* 20: 25-33.
- Liepert, J., Kucinski, T., Tuscher, O., Pawlas, F., Baumer, T. und Weiller, C. (2004). "Motor cortex excitability after cerebellar infarction." *Stroke* 35: 2484-2488.
- Lim, V. K., Bradshaw, J. L., Nicholls, M. E. und Altenmuller, E. (2003). "Perceptual differences in sequential stimuli across patients with musician's and writer's cramp." *Mov Disord* 18: 1286-1293.
- Lippert, H. (2011). *Rückenmark (Medulla spinalis). Lehrbuch Anatomie. München, Elsevier GmbH.* 8: 143-153.
- Luders, E., Gaser, C., Jancke, L. und Schlaug, G. (2004). "A voxel-based approach to gray matter asymmetries." *Neuroimage* 22: 656-664.
- Maertens de Noordhout, A., Rothwell, J. C., Day, B. L., Dressler, D., Nakashima, K., Thompson, P. D. und Marsden, C. D. (1992). "Effect of digital nerve stimuli on responses to electrical or magnetic stimulation of the human brain." *J Physiol* 447: 535-548.

- Maldjian, J. A., Laurienti, P. J., Kraft, R. A. und Burdette, J. H. (2003). "An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets." *Neuroimage* 19: 1233-1239.
- Manni, E. und Petrosini, L. (2004). "A century of cerebellar somatotopy: a debated representation." *Nat Rev Neurosci* 5: 241-249.
- Manto, M. und Oulad Ben Taib, N. (2013). "The contributions of the cerebellum in sensorimotor control: what are the prevailing opinions which will guide forthcoming studies?" *Cerebellum* 12: 313-315.
- Marr, D. (1969). "A theory of cerebellar cortex." *J Physiol* 202: 437-470.
- Mesulam, M. M. (1999). "Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354: 1325-1346.
- Meunier, S., Garnero, L., Ducorps, A., Mazieres, L., Lehericy, S., du Montcel, S. T., Renault, B. und Vidailhet, M. (2001). "Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization." *Ann Neurol* 50: 521-527.
- Molloy, F. M., Carr, T. D., Zeuner, K. E., Dambrosia, J. M. und Hallett, M. (2003). "Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia." *Brain* 126: 2175-2182.
- Morel, A., Magnin, M. und Jeanmonod, D. (1997). "Multiarchitectonic and stereotactic atlas of the human thalamus." *J Comp Neurol* 387: 588-630.
- Munte, T. F., Altenmuller, E. und Jancke, L. (2002). "The musician's brain as a model of neuroplasticity." *Nat Rev Neurosci* 3: 473-478.
- Naito, E., Roland, P. E., Grefkes, C., Choi, H. J., Eickhoff, S., Geyer, S., Zilles, K. und Ehrsson, H. H. (2005). "Dominance of the right hemisphere and role of area 2 in human kinesthesia." *J Neurophysiol* 93: 1020-1034.
- Naumann, M., Magyar-Lehmann, S., Reiners, K., Erbguth, F. und Leenders, K. L. (2000). "Sensory tricks in cervical dystonia: perceptual dysbalance of parietal cortex modulates frontal motor programming." *Ann Neurol* 47: 322-328.
- Nelson, A. J., Blake, D. T. und Chen, R. (2009). "Digit-specific aberrations in the primary somatosensory cortex in Writer's cramp." *Ann Neurol* 66: 146-154.
- Neychev, V. K., Gross, R. E., Lehericy, S., Hess, E. J. und Jinnah, H. A. (2011). "The functional neuroanatomy of dystonia." *Neurobiol Dis* 42: 185-201.

- Nordstrom, M. A. und Butler, S. L. (2002). "Reduced intracortical inhibition and facilitation of corticospinal neurons in musicians." *Exp Brain Res* 144: 336-342.
- Nutt, J. G., Muenter, M. D., Melton, L. J., 3rd, Aronson, A. und Kurland, L. T. (1988). "Epidemiology of dystonia in Rochester, Minnesota." *Adv Neurol* 50: 361-365.
- O'Reilly, J. X., Beckmann, C. F., Tomassini, V., Ramnani, N. und Johansen-Berg, H. (2010). "Distinct and overlapping functional zones in the cerebellum defined by resting state functional connectivity." *Cereb Cortex* 20: 953-965.
- Obermann, M., Yaldizli, O., De Greiff, A., Lachenmayer, M. L., Buhl, A. R., Tumczak, F., Gizewski, E. R., Diener, H. C. und Maschke, M. (2007). "Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia." *Mov Disord* 22: 1117-1123.
- Odergren, T., Stone-Elander, S. und Ingvar, M. (1998). "Cerebral and cerebellar activation in correlation to the action-induced dystonia in writer's cramp." *Mov Disord* 13: 497-508.
- Oga, T., Honda, M., Toma, K., Murase, N., Okada, T., Hanakawa, T., Sawamoto, N., Nagamine, T., Konishi, J., Fukuyama, H., Kaji, R. und 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.
- Oppenheim, H. (1911). "Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (dysbasia lordotica progressiva, dystonia musculorum deformans)." *Neurologie Zentralblatt* 30: 1090-1107.
- Pantev, C., Engelien, A., Candia, V. und Elbert, T. (2001). "Representational cortex in musicians. Plastic alterations in response to musical practice." *Ann N Y Acad Sci* 930: 300-314.
- Peller, M., Zeuner, K. E., Munchau, A., Quartarone, A., Weiss, M., Knutzen, A., Hallett, M., Deuschl, G. und Siebner, H. R. (2006). "The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp." *Brain* 129: 2697-2708.

- Penfield, W. und Boldrey, E. (1937). "Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man studied by electrical stimulation." *Brain* 60: 389-443.
- Penny, W., Kiebel, S., Holmes, A., Poline, J. B., Kherif, F., Glaser, D., Friston, K., Henson, R., Mechelli, A., Turner, R. und Price, C. J. (2003). Part Two: Imaging Neuroscience - Theory and Analysis. *Human brain function*. J. Ashburner, K. J. Friston and W. Penny. Amsterdam ; Boston, Elsevier Academic Press: 725-866.
- Popa, T., Velayudhan, B., Hubsch, C., Pradeep, S., Roze, E., Vidailhet, M., Meunier, S. und Kishore, A. (2013). "Cerebellar processing of sensory inputs primes motor cortex plasticity." *Cereb Cortex* 23: 305-314.
- Preibisch, C., Berg, D., Hofmann, E., Solymosi, L. und Naumann, M. (2001). "Cerebral activation patterns in patients with writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study." *J Neurol* 248: 10-17.
- Prudente, C. N., Hess, E. J. und Jinnah, H. A. (2014). "Dystonia as a network disorder: what is the role of the cerebellum?" *Neuroscience* 260: 23-35.
- Pujol, J., Roset-Llobet, J., Rosines-Cubells, D., Deus, J., Narberhaus, B., Valls-Sole, J., Capdevila, A. und Pascual-Leone, A. (2000). "Brain cortical activation during guitar-induced hand dystonia studied by functional MRI." *Neuroimage* 12: 257-267.
- Quartarone, A., Morgante, F., Sant'angelo, A., Rizzo, V., Bagnato, S., Terranova, C., Siebner, H. R., Berardelli, A. und Girlanda, P. (2008). "Abnormal plasticity of sensorimotor circuits extends beyond the affected body part in focal dystonia." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 985-990.
- Quartarone, A. und Hallett, M. (2013). "Emerging concepts in the physiological basis of dystonia." *Mov Disord* 28: 958-967.
- Ramos, V. F., Karp, B. I. und Hallett, M. (2014). "Tricks in dystonia: ordering the complexity." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- Restuccia, D., Valeriani, M., Barba, C., Le Pera, D., Capecchi, M., Filippini, V. und Molinari, M. (2001). "Functional changes of the primary somatosensory cortex in patients with unilateral cerebellar lesions." *Brain* 124: 757-768.

- Restuccia, D., Della Marca, G., Valeriani, M., Leggio, M. G. und Molinari, M. (2007). "Cerebellar damage impairs detection of somatosensory input changes. A somatosensory mismatch-negativity study." *Brain* 130: 276-287.
- Ridding, M. C., Brouwer, B. und Nordstrom, M. A. (2000). "Reduced interhemispheric inhibition in musicians." *Exp Brain Res* 133: 249-253.
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T. R., Treede, R. D., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Botefur, I. C., Braune, S., Flor, H., Huge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G. B., Magerl, W., Maihofner, C., Rolko, C., Schaub, C., Scherens, A., Sprenger, T., Valet, M. und Wasserka, B. (2006a). "Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values." *Pain* 123: 231-243.
- Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K. A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F. und Treede, R. D. (2006b). "Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials." *Eur J Pain* 10: 77-88.
- Rosenkranz, K., Willamon, A., Butler, K., Cordivari, C., Lees, A. J. und Rothwell, J. C. (2005). "Pathophysiological differences between musician's dystonia and writer's cramp." *Brain* 128: 918-931.
- Rosenkranz, K., Willamon, A. und Rothwell, J. C. (2007). "Motorcortical excitability and synaptic plasticity is enhanced in professional musicians." *J Neurosci* 27: 5200-5206.
- Rowe, M. J., Turman, A. B., Murray, G. M. und Zhang, H. Q. (1996). "Parallel organization of somatosensory cortical areas I and II for tactile processing." *Clin Exp Pharmacol Physiol* 23: 931-938.
- Sanger, T. D., Tarsy, D. und Pascual-Leone, A. (2001). "Abnormalities of spatial and temporal sensory discrimination in writer's cramp." *Mov Disord* 16: 94-99.
- Sanger, T. D., Pascual-Leone, A., Tarsy, D. und Schlaug, G. (2002). "Nonlinear sensory cortex response to simultaneous tactile stimuli in writer's cramp." *Mov Disord* 17: 105-111.
- Schmidt, A., Jabusch, H. C., Altenmüller, E., Hagenah, J., Bruggemann, N., Lohmann, K., Enders, L., Kramer, P. L., Saunders-Pullman, R., Bressman, S. B., Munchau, A. und Klein, C. (2009). "Etiology of musician's dystonia: familial or environmental?" *Neurology* 72: 1248-1254.

- Schwenkreis, P., El Tom, S., Ragert, P., Pleger, B., Tegenthoff, M. und Dinse, H. R. (2007). "Assessment of sensorimotor cortical representation asymmetries and motor skills in violin players." *Eur J Neurosci* 26: 3291-3302.
- Shin, H. W., Kang, S. Y., Hallett, M. und Sohn, Y. H. (2012). "Reduced surround inhibition in musicians." *Exp Brain Res* 219: 403-408.
- Simonetta-Moreau, M., Lourenco, G., Sangla, S., Mazieres, L., Vidailhet, M. und Meunier, S. (2006). "Lack of inhibitory interaction between somatosensory afferent inputs and intracortical inhibitory interneurons in focal hand dystonia." *Mov Disord* 21: 824-834.
- Simonyan, K., Tovar-Moll, F., Ostuni, J., Hallett, M., Kalasinsky, V. F., Lewin-Smith, M. R., Rushing, E. J., Vortmeyer, A. O. und Ludlow, C. L. (2008). "Focal white matter changes in spasmodic dysphonia: a combined diffusion tensor imaging and neuropathological study." *Brain* 131: 447-459.
- Sohn, Y. H. und Hallett, M. (2004). "Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia." *Ann Neurol* 56: 595-599.
- Sommer, M., Ruge, D., Tergau, F., Beuche, W., Altenmüller, E. und Paulus, W. (2002). "Intracortical excitability in the hand motor representation in hand dystonia and blepharospasm." *Mov Disord* 17: 1017-1025.
- Stöcker, T. und Shah, N. J. (2007). *Grundlagen der MR-Bildgebung. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie.* F. Schneider and G. R. Fink. Heidelberg, Springer Medizin Verlag. 1: 62-78.
- Stoodley, C. J. und Schmahmann, J. D. (2009). "Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies." *Neuroimage* 44: 489-501.
- Tamburin, S., Manganotti, P., Marzi, C. A., Fiaschi, A. und Zanette, G. (2002). "Abnormal somatotopic arrangement of sensorimotor interactions in dystonic patients." *Brain* 125: 2719-2730.
- Tamburin, S., Fiaschi, A., Marani, S., Andreoli, A., Manganotti, P. und Zanette, G. (2004). "Enhanced intracortical inhibition in cerebellar patients." *J Neurol Sci* 217: 205-210.
- Tamura, Y., Matsushashi, M., Lin, P., Ou, B., Vorbach, S., Kakigi, R. und Hallett, M. (2008). "Impaired intracortical inhibition in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia." *Mov Disord* 23: 558-565.

- Tamura, Y., Ueki, Y., Lin, P., Vorbach, S., Mima, T., Kakigi, R. und Hallett, M. (2009). "Disordered plasticity in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia." *Brain* 132: 749-755.
- Tinazzi, M., Frasson, E., Bertolasi, L., Fiaschi, A. und Aglioti, S. (1999). "Temporal discrimination of somesthetic stimuli is impaired in dystonic patients." *Neuroreport* 10: 1547-1550.
- Tinazzi, M., Priori, A., Bertolasi, L., Frasson, E., Mauguiere, F. und Fiaschi, A. (2000). "Abnormal central integration of a dual somatosensory input in dystonia. Evidence for sensory overflow." *Brain* 123 ( Pt 1): 42-50.
- Treede, R. D. (2007). *Das somatosensorische System. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie.* R. F. Schmidt and F. Lang. Heidelberg, Springer Medizin Verlag: 297-323.
- Trulsson, M., Francis, S. T., Kelly, E. F., Westling, G., Bowtell, R. und McGlone, F. (2001). "Cortical responses to single mechanoreceptive afferent microstimulation revealed with fMRI." *Neuroimage* 13: 613-622.
- Van Boven, R. W., Ingeholm, J. E., Beauchamp, M. S., Bickle, P. C. und Ungerleider, L. G. (2005). "Tactile form and location processing in the human brain." *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 12601-12605.
- von Economo K., K. G. (1925). *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen.* Wien, Austria, Springer.
- Weise, D., Schramm, A., Stefan, K., Wolters, A., Reiners, K., Naumann, M. und Classen, J. (2006). "The two sides of associative plasticity in writer's cramp." *Brain* 129: 2709-2721.
- Weiss, E. M., Hershey, T., Karimi, M., Racette, B., Tabbal, S. D., Mink, J. W., Paniello, R. C. und Perlmutter, J. S. (2006). "Relative risk of spread of symptoms among the focal onset primary dystonias." *Mov Disord* 21: 1175-1181.
- Wolpert, D. M., Miall, R. C. und Kawato, M. (1998). "Internal models in the cerebellum." *Trends Cogn Sci* 2: 338-347.
- Young, J. P., Herath, P., Eickhoff, S., Choi, J., Grefkes, C., Zilles, K. und Roland, P. E. (2004). "Somatotopy and attentional modulation of the human parietal and opercular regions." *J Neurosci* 24: 5391-5399.

Zeuner, K. E., Bara-Jimenez, W., Noguchi, P. S., Goldstein, S. R., Dambrosia, J. M. und Hallett, M. (2002). "Sensory training for patients with focal hand dystonia." *Ann Neurol* 51: 593-598.

Zeuner, K. E. und Hallett, M. (2003). "Sensory training as treatment for focal hand dystonia: a 1-year follow-up." *Mov Disord* 18: 1044-1047.

# H Anhang

## 1 Tabellen

Tab. H.1: Demographische und klinische Charakteristika von Patienten mit Embouchure-Dystonie und gesunden Kontrollen.

Gruppe	♂/♀	Alter, a	Instrument	Krankheitsdauer, m	Spieldauer, a	tägl. Übungsdauer, h		Dystonie-Score
						vor ED	mit ED	
<b>Patienten mit ED</b>								
P1	W	33	Waldhorn	101	24	3	1,5	4
P2	M	35	Trompete	60	27	1,5	0	3
P3	M	32	Trompete	83	25	5,5	1,5	2
P4	M	59	Posaune	75	53	2,5	0	2
P5	M	40	Waldhorn	55	27	4	2	3
P6	M	48	Trompete	65	41	3	0	4
P7	M	55	Trompete	91	43	7	3,5	1
P8	M	32	Waldhorn	24	22	4	0,5	1
P9	M	50	Trompete	62	36	1,5	0,5	3
P10	M	50	Waldhorn	14	37	4,5	2	4
P11	W	52	Waldhorn	120	40	3	3	5
P12	M	40	Posaune	72	24	2,5	2,5	4
P13	M	33	Waldhorn	95	22	3	0,3	3
P14	M	38	Posaune	108	26	3,5	2,5	3
P15	M	43	Waldhorn	120	37	5	5	5
<b>Mittelwert (SD)</b>	<b>NA</b>	<b>42,7 (9,1)</b>	<b>NA</b>	<b>76,3 (31,3)</b>	<b>32,3 (9,4)</b>	<b>3,6 (1,5)</b>	<b>1,7 (1,5)</b>	<b>3,1 (1,2)</b>
<b>Gesunde Kontrollen</b>								
C1	M	43	Trompete	NA	37		2,5	2
C2	M	50	Waldhorn	NA	36		3	2
C3	M	33	Posaune	NA	22		2,5	1
C4	M	34	Trompete	NA	25		3	1
C5	M	32	Waldhorn	NA	19		3,5	2
C6	M	24	Waldhorn	NA	18		3,5	1
C7	M	24	Waldhorn	NA	17		2	1
C8	M	46	Waldhorn	NA	34		3	1
C9	M	54	Posaune	NA	41		4	1
C10	W	34	Waldhorn	NA	25		4	1
C11	M	53	Waldhorn	NA	37		1,5	2
C12	M	41	Trompete	NA	33		7	1
C13	M	56	Waldhorn	NA	47		3	1
C14	M	27	Posaune	NA	20		4	2
C15	M	47	Waldhorn	NA	25		2,5	2
<b>Mittelwert (SD)</b>	<b>NA</b>	<b>39,9 (11,0)</b>	<b>NA</b>	<b>NA</b>	<b>29,1 (9,4)</b>		<b>3,3 (1,3)</b>	<b>1,4 (0,5)</b>

ED = Embouchure-Dystonie, SD = Standardabweichung, a = Jahr, m = Monat, h = Stunde, M/W männlich|weiblich, NA = nicht anwendbar; Dystonie-Score: 1 = keine Dystonie, 2 = mögliche ED; 3 = sichere ED, geringgradig; 4 = sichere ED, mittelgradig, 5 = sichere ED, schwergradig.

**Tab. H.2: Mittlere kortikale Aktivierungsmaxima (Standardabweichung) der kontralateralen zerebralen und ipsilateralen zerebellären Hemisphäre nach taktiler Stimulation in Patienten (PAT) und gesunden Kontrollen (CONTR).**

	R-seitige Stimulation								L-seitige Stimulation							
	PAT				CONTR				PAT				CONTR			
	x	y	z	t	x	y	z	t	x	y	z	t	x	y	z	t
<b>S1</b>																
V1	-58,7 (4,4)	-19 (3,5)	38,3 (5,0)	6,99 (3,24)	-57,7 (3,8)	-21,2 (3,7)	36,5 (5,1)	6,33 (2,35)	61,0 (3,0)	-18,0 (3,9)	38,8 (3,6)	5,89 (1,24)	63 (4,3)	-12,2 (4,5)	34,2 (6,6)	5,63 (1,93)
V2	-58,1 (4,2)	-16,9 (3,5)	37,9 (5,7)	9,89 (3,11)	-56,3 (4,2)	-17,1 (3,5)	37,9 (5,0)	8,25 (3,17)	59,9 (3,4)	-15,0 (4,5)	39,4 (4,9)	8,69 (3,59)	58,3 (6,9)	-14,0 (3,9)	38,3 (5,6)	6,78 (2,69)
Ha	-31,4 (3,9)	-40,6 (4,3)	62,6 (5,1)	7,14 (3,81)	-29,7 (6,2)	-41,8 (3,7)	64,6 (5,4)	7,39 (2,22)	27,8 (6,1)	-41,2 (3,4)	65,2 (5,2)	6,84 (2,66)	34,9 (7,1)	-39,1 (4,7)	63,8 (5,7)	6,63 (1,44)
<b>S2</b>																
<b>OP1</b>																
V1	-59,1 (6,8)	-22,1 (2,8)	18,4 (3,5)	10,38 (4,35)	-58,6 (7,2)	-22,2 (5,2)	17,2 (2,5)	8,68 (2,62)	60,5 (3,4)	-22 (3,8)	20,3 (2,8)	8,82 (2,35)	55,8 (7,0)	-25,5 (5,7)	19,2 (3,1)	7,47 (1,94)
V2	-58,3 (7,1)	-22,3 (2,7)	18,2 (3,5)	11,33 (3,97)	-56,9 (6,9)	-21,1 (4,6)	17,5 (2,5)	8,94 (3,35)	60,9 (4,3)	-21,9 (4,4)	19,4 (2,9)	10,09 (3,28)	58,8 (6,7)	-23,8 (5,0)	18,3 (2,4)	7,76 (2,55)
Ha	-57,0 (6,2)	-22,0 (3,8)	17,1 (3,2)	12,23 (4,86)	-54,9 (7,5)	-23,5 (4,2)	16,9 (2,5)	11,12 (2,75)	57,1 (5,7)	-23,2 (3,5)	19,9 (3,5)	9,27 (3,42)	59,4 (6,4)	-22,0 (3,5)	19,7 (3,0)	8,29 (2,57)
<b>OP2</b>																
V1	-36,0 (2,0)	-27,3 (4,2)	18,0 (3,5)	6,65 (2,17)	-38,7 (3,1)	-18,0 (0,0)	19,3 (1,2)	7,06 (1,14)	30,0 (0,0)	-25,0 (1,4)	16,0 (0,0)	3,35 (0,25)	32,0 (2,8)	-20,0 (2,8)	14,0 (0,0)	4,67 (0,76)
V2	-36,0 (0,0)	-30,0 (2,8)	19,0 (1,4)	6,4 (3,37)	-34,7 (3,1)	-23,3 (4,2)	18,0 (2,0)	6,28 (2,6)	36 (-)	-22 (-)	18 (-)	5,55 (-)	34 (-)	-22 (-)	16 (-)	5,13 (-)
Ha	-32,7 (1,2)	-24,7 (6,1)	19,3 (1,2)	6,68 (2,27)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	35,1 (4,7)	-20,6 (2,8)	17,1 (3,8)	4,8 (1,18)	38,3 (3,4)	-19 (2,4)	18 (3,1)	5,86 (2,08)
<b>OP3</b>																
V1	-40,4 (4,6)	-16,6 (1,9)	17,8 (2,4)	6,05 (2,49)	-40,8 (5,5)	-13,8 (2,9)	18,4 (2,5)	5,55 (2,03)	41,5 (6,2)	-11,7 (2,9)	17,5 (2,7)	5,64 (1,36)	41,3 (5,4)	-13,6 (2,8)	17,5 (3,9)	5,57 (1,81)
V2	-42,4 (4,7)	-15,3 (2,4)	18,7 (2,2)	8,05 (3,03)	-40,6 (3,3)	-12,6 (3,3)	18,2 (3,6)	5,93 (1,96)	42,4 (5,6)	-12,8 (1,4)	17,6 (2,3)	8,50 (3,03)	45,0 (5,5)	-13,0 (2,9)	18,0 (3,3)	7,08 (2,21)
Ha	-42,0 (2,8)	-12,5 (4,4)	12,5 (3,0)	5,35 (1,40)	-39,6 (0,9)	-9,2 (4,8)	14,8 (3,0)	6,82 (2,11)	40,0 (3,7)	-14,5 (3,0)	15,0 (2,6)	7,61 (3,47)	44,0 (6,4)	-13,7 (1,4)	17,4 (2,2)	6,35 (2,24)
<b>OP4</b>																
V1	-55,5 (5,7)	-6,7 (5,9)	11,2 (4,4)	7,73 (3,42)	-56,2 (7,5)	-6,7 (4,8)	11,6 (6,7)	6,24 (2,13)	58,1 (6,9)	-7,6 (7,4)	10,3 (4,4)	6,07 (1,90)	54,2 (5,5)	-6,2 (3,0)	10,0 (2,4)	5,96 (1,52)
V2	-57,6 (6,4)	-9,6 (6,2)	12,2 (7,5)	8,50 (4,73)	-53,4 (6,2)	-7,4 (4,1)	10,0 (6,5)	7,42 (2,80)	56,3 (6,2)	-5,5 (6,0)	9,1 (3,5)	8,15 (3,56)	55,8 (8,3)	-9,8 (4,8)	11,4 (2,6)	7,11 (2,11)
Ha	-52,3 (3,4)	-5,7 (4,1)	7,7 (2,9)	6,53 (2,08)	-53,8 (7,3)	-7,3 (4,0)	9,3 (3,6)	6,83 (2,53)	58,5 (5,6)	-9,0 (4,8)	9,8 (4,8)	7,24 (3,41)	57,6 (6,8)	-8,4 (5,2)	13,3 (6,1)	5,40 (1,77)
<b>Thal</b>																
V1	-8,7 (3,9)	-18,9 (4,3)	6,5 (2,0)	5,19 (1,61)	-9,2 (2,9)	-18,6 (8,1)	4,4 (4,8)	4,93 (1,41)	10,4 (3,5)	-15,4 (6,6)	3,2 (3,7)	4,67 (1,51)	10,2 (3,8)	-15 (7,1)	4,7 (3,2)	4,95 (1,23)
V2	-10,4 (4,3)	-18,2 (7,0)	4,5 (3,7)	5,38 (1,84)	-9,4 (4,8)	-17,3 (5,6)	5,9 (4,1)	5,08 (1,56)	10,0 (3,5)	-19,7 (5,8)	7,0 (3,2)	5,77 (2,63)	11,0 (6,4)	-16,7 (7,4)	5,0 (4,7)	5,40 (1,46)
Ha	-9,5 (2,5)	-18,2 (5,1)	7,4 (4,6)	5,99 (2,23)	-9,0 (4,0)	-19,0 (6,3)	7,0 (4,9)	5,23 (1,52)	11,6 (3,6)	-18,4 (5,6)	7,1 (4,1)	5,38 (2,03)	11,2 (4,6)	-19,1 (5,7)	6,9 (2,9)	4,93 (1,31)
<b>Cebll</b>																
<b>-AD</b>																
V1	23,2 (7,1)	-61,3 (6,1)	-23,3 (4,2)	5,99 (1,85)	22,7 (8,8)	-64,7 (5,5)	-22,5 (3,4)	4,90 (1,25)	-16,5 (8,5)	-67,5 (5,5)	-21,3 (3,1)	5,02 (1,64)	-20,9 (9,9)	-64,0 (7,9)	-22,5 (3,2)	5,05 (1,18)
V2	18,6 (7,1)	-63,7 (5,6)	-20,9 (2,8)	5,54 (1,80)	20,5 (9,4)	-65,1 (6,3)	-22,3 (4,7)	5,45 (1,54)	-16,4 (8,8)	-67,5 (5,4)	-21,8 (3,4)	6,87 (2,69)	-19,1 (10,6)	-63,5 (7,5)	-22,6 (4,6)	5,41 (1,82)
Ha	25,7 (6,3)	-60,8 (6,4)	-24,9 (4,2)	5,39 (1,61)	28,0 (6,8)	-58,7 (8,5)	-24,2 (3,9)	5,61 (1,19)	-24,2 (5,6)	-56,8 (8,6)	-26,3 (5,6)	5,06 (2,05)	-26,7 (8,5)	-55,9 (8,6)	-26,6 (5,7)	4,37 (1,22)
<b>-PD</b>																
V1	19,7 (5,3)	-67,0 (7,2)	-50,3 (3,0)	5,89 (1,27)	21,8 (5,4)	-67,1 (3,6)	-51,1 (3,0)	5,70 (1,21)	-21,8 (4,8)	-65,7 (8,8)	-49,1 (3,6)	4,87 (0,66)	-23,8 (5,7)	-66,7 (7,2)	-51,0 (2,8)	5,10 (1,21)
V2	17,7 (5,4)	-69,6 (3,2)	-48,4 (3,2)	5,97 (1,58)	19,3 (6,2)	-68,8 (3,6)	-50,8 (3,2)	6,37 (1,46)	-22,0 (5,5)	-66,6 (4,9)	-50,6 (3,7)	6,31 (1,98)	-22,8 (4,9)	-67,5 (3,9)	-50,7 (3,0)	5,11 (1,32)
Ha	21,0 (7,2)	-66,0 (6,4)	-51,3 (3,1)	6,7 (1,38)	21,1 (4,5)	-63,7 (7,0)	-50,3 (3,6)	6,01 (1,09)	-23,5 (5,2)	-62,3 (8,6)	-49,1 (2,4)	5,69 (1,58)	-21,3 (4,7)	-69,6 (4,2)	-49,1 (2,6)	5,23 (1,15)

Angaben in mm für den MNI-Raum; V1 Stirn, V2 Oberlippe, Ha Handrücken; LJR links|rechts, PAT|CONTR Patienten|Kontrollen, S1|2 primärer|sekundärer somatosensorischer Kortex (OP1-4 Subregionen), Thal Thalamus, CebllAD|PD vordere|hinterne Kleinhirndivision.

**Tab. H.3: Mittlere kortikale Aktivierungsmaxima (Standardabweichung) der ipsilateralen zerebralen und kontralateralen zerebellären Hemisphäre nach taktiler Stimulation in Patienten (PAT) und gesunden Kontrollen (CONTR).**

	R-seitige Stimulation								L-seitige Stimulation							
	PAT				CONTR				PAT				CONTR			
	x	y	z	t	x	y	z	t	x	y	z	t	x	y	z	t
<b>S1</b>																
V1	58,2 (3,9)	-16,9 (3,5)	36,9 (5,3)	5,95 (2,79)	62,6 (4,9)	-14,6 (3,1)	33,6 (7,2)	5,10 (1,20)	-59,9 (4,3)	-20,0 (4,6)	38,4 (6,5)	8,38 (3,23)	-58,3 (4,1)	-19,5 (3,7)	37,3 (6,2)	6,59 (2,71)
V2	62,2 (3,9)	-17,3 (3,6)	40,9 (4,5)	4,82 (1,65)	59,6 (8,3)	-16,7 (5,3)	33,6 (6,4)	4,77 (2,21)	-60,3 (3,9)	-19,7 (4,0)	37,7 (6,4)	6,80 (2,54)	-58,7 (6,2)	-22,3 (3,6)	37,8 (5,1)	5,28 (1,52)
Ha	28,7 (3,1)	-39,3 (4,2)	68,7 (1,2)	5,33 (1,75)	32,0 (8,9)	-38,0 (4,6)	67,3 (7,1)	4,09 (0,95)	-33,5 (6,2)	-40,5 (3,0)	64,0 (5,4)	5,67 (2,18)	-27,0 (1,4)	-38,0 (0,0)	63,0 (4,2)	3,84 (0,18)
<b>S2</b>																
<b>OP1</b>																
V1	60,8 (5,6)	-21,2 (3,8)	20,8 (3,3)	8,29 (2,80)	58,9 (7,4)	-23,8 (3,4)	19,7 (2,6)	6,97 (1,65)	-54,2 (8,4)	-20,3 (3,1)	19,0 (3,7)	9,62 (4,42)	-59,9 (5,4)	-21,2 (4,3)	18,4 (2,5)	7,46 (2,79)
V2	58,0 (5,3)	-23,0 (5,5)	18,7 (3,7)	8,17 (3,80)	58,8 (6,4)	-21,8 (4,1)	19,4 (3,9)	6,84 (2,00)	-57,8 (5,1)	-21,1 (3,0)	19,5 (3,3)	8,53 (2,41)	-59,7 (4,2)	-21,7 (3,5)	18,7 (3,0)	7,84 (1,67)
Ha	61,6 (5,7)	-22,0 (3,5)	18,5 (3,0)	9,02 (3,65)	59,6 (8,9)	-22,9 (4,5)	17,8 (3,3)	7,41 (1,78)	-56,5 (6,5)	-20,7 (2,5)	18,2 (3,9)	9,71 (3,48)	-60,8 (5,2)	-21,0 (2,6)	18,3 (2,7)	7,52 (2,23)
<b>OP2</b>																
V1	38,0 (2,8)	-22,0 (2,8)	19,0 (7,1)	3,52 (0,11)	35,0 (1,4)	-21,0 (7,1)	13,0 (1,4)	4,96 (0,94)	-34,0 (-)	-30,0 (-)	18,0 (-)	3,89 (-)	-40,0 (-)	-16,0 (-)	18,0 (-)	5,15 (-)
V2	36,0 (-)	-18,0 (-)	20,0 (-)	3,87 (-)	40,0 (-)	-18,0 (-)	12,0 (-)	6,53 (-)	-34,0 (-)	-30,0 (-)	18,0 (-)	5,27 (-)	-40,0 (-)	-26,0 (-)	18,0 (-)	4,41 (-)
Ha	36,0 (-)	-28,0 (-)	22,0 (-)	3,19 (-)	35,0 (4,2)	-23 (7,1)	21,0 (4,2)	3,89 (0,52)	(-)	(-)	(-)	(-)	-38,0 (2,8)	-23,0 (1,4)	21,0 (4,2)	3,85 (0,95)
<b>OP3</b>																
V1	42,0 (3,4)	-11,0 (4,1)	16,0 (3,5)	4,61 (0,76)	43,8 (5,9)	-11,3 (3,7)	16,2 (3,7)	5,05 (0,96)	-38,8 (1,8)	-11,0 (4,9)	15,3 (4,0)	6,22 (2,48)	-39,4 (3,2)	-9,7 (5,1)	15,1 (2,8)	5,99 (2,64)
V2	40,5 (5,8)	-12,8 (1,5)	17,0 (4,9)	4,88 (1,45)	38,0 (5,7)	-8,0 (2,8)	15,0 (7,1)	3,77 (0,71)	-38,7 (2,7)	-15,7 (2,3)	16,3 (2,9)	4,89 (1,70)	-42,3 (2,0)	-11,3 (5,0)	14,0 (2,8)	5,39 (2,09)
Ha	46,0 (-)	-10,0 (-)	22,0 (-)	3,69 (-)	43,6 (3,6)	-11,2 (2,3)	16,4 (5,4)	4,65 (1,43)	-38,5 (3,0)	-8,0 (4,3)	13,0 (3,5)	4,26 (1,04)	-38 (4,3)	-10,5 (5,7)	14,5 (2,5)	6,40 (1,62)
<b>OP4</b>																
V1	59,6 (6,9)	-8,4 (4,9)	10,2 (3,4)	6,97 (2,28)	54,3 (4,8)	-6,8 (4,3)	10,5 (3,3)	5,20 (1,90)	-56,0 (5,9)	-7,7 (5,8)	9,5 (5,2)	8,05 (3,50)	-56,2 (7,5)	-6,2 (3,2)	10,2 (4,2)	5,31 (1,43)
V2	58,4 (7,4)	-12,0 (4,2)	12,4 (4,8)	7,27 (2,66)	59,8 (7,1)	-8,4 (3,7)	13,1 (5,0)	5,52 (1,11)	-54,2 (6,6)	-8,4 (4,9)	9,2 (4,9)	6,62 (2,42)	-58 (6,7)	-7,4 (5,5)	11,8 (6,5)	5,68 (1,81)
Ha	54,8 (7,3)	-8,0 (5,8)	12,0 (4,9)	5,86 (3,37)	57,6 (6,5)	-5,3 (3,5)	10,9 (2,5)	4,49 (0,64)	-52,7 (8,1)	-7,8 (4,8)	10,7 (6,3)	7,64 (2,63)	-55,8 (7,9)	-8,4 (4,7)	12,0 (5,0)	5,21 (0,97)
<b>Thal</b>																
V1	10,3 (2,9)	-14,9 (5,7)	5,8 (3,5)	4,93 (1,95)	11,8 (5,2)	-16,5 (8,4)	5,7 (3,9)	4,62 (1,18)	-10,0 (3,7)	-22,3 (5,1)	6,2 (2,5)	5,06 (1,86)	-8,3 (3,3)	-16,8 (5,9)	6,0 (4,3)	5,04 (1,88)
V2	10,4 (2,1)	-15,8 (3,8)	7,0 (3,2)	5,43 (1,52)	10,7 (5,2)	-19,5 (6,9)	6,2 (4,4)	5,17 (1,45)	-8,0 (2,7)	-17,3 (5,1)	5,7 (4,1)	4,39 (1,35)	-10,7 (5,1)	-19,1 (6,7)	6,0 (5,1)	4,20 (1,20)
Ha	8,9 (2,7)	-16,6 (5,0)	7,1 (4,0)	5,37 (1,88)	10,5 (5,3)	-20,0 (7,5)	6,0 (4,3)	5,26 (1,06)	-10,8 (3,7)	-16,5 (6,8)	6,8 (3,2)	5,52 (1,95)	-9,8 (5,1)	-16,5 (5,6)	9,1 (3,0)	4,59 (1,20)
<b>Cebll</b>																
<b>-AD</b>																
V1	-20,7 (9,2)	-65,5 (7,1)	-23,5 (3,3)	4,88 (1,47)	-23,8 (9,1)	-61,3 (6,2)	-24,4 (3,0)	4,99 (1,51)	24,9 (8,8)	-60,9 (10,3)	-25,6 (5,3)	5,81 (2,43)	22,5 (9,4)	-60,8 (12,2)	-24,3 (5,9)	4,74 (1,68)
V2	-22,0 (9,1)	-63,5 (9,6)	-24,9 (5,6)	5,20 (1,76)	-22,2 (10,4)	-63,7 (9,0)	-23,0 (5,2)	4,75 (1,41)	22,7 (10,2)	-63,3 (9,3)	-22,5 (5,7)	4,56 (1,28)	19,8 (11,2)	-64,7 (3,5)	-20,4 (4,8)	4,88 (1,22)
Ha	-24,4 (5,6)	-63,6 (6,2)	-25,8 (3,7)	5,00 (1,79)	-27,5 (9,8)	-59,5 (10,0)	-27,6 (4,3)	4,82 (1,14)	23,0 (5,3)	-64,7 (4,3)	-24,0 (3,6)	5,02 (1,81)	24,0 (7,1)	-64,9 (7,4)	-22,3 (3,9)	4,71 (1,15)
<b>-PD</b>																
V1	-20,5 (4,8)	-69,5 (4,8)	-49,1 (2,5)	4,98 (1,77)	-22,5 (7,1)	-64,7 (10,8)	-49 (3,5)	4,68 (1,09)	21,3 (6,1)	-69,3 (2,4)	-50,3 (3,4)	5,85 (2,21)	21,6 (7,2)	-69,8 (5,8)	-50,7 (2,1)	5,28 (1,17)
V2	-23,5 (4,9)	-66,8 (4,9)	-50,2 (3,5)	4,80 (1,07)	-26,2 (5,3)	-65,3 (5,9)	-51,6 (3,4)	4,76 (1,03)	22,4 (8,9)	-67,2 (4,8)	-49,6 (4,1)	4,87 (0,91)	21,7 (5,0)	-68,7 (5,3)	-50,7 (3,4)	5,40 (1,32)
Ha	-21,8 (4,0)	-68,8 (5,0)	-49,8 (2,3)	5,36 (1,25)	-23,2 (4,0)	-66,8 (6,6)	-51,2 (3,0)	4,86 (1,02)	23,6 (6,3)	-66,7 (4,9)	-50,7 (4,2)	5,27 (1,46)	23,2 (6,5)	-69,2 (4,0)	-51,4 (3,3)	4,82 (1,25)

Angaben in mm für den MNI-Raum; V1 Stirn, V2 Oberlippe, Ha Handrücken; L|R links|rechts, PAT|CONTR Patienten|Kontrollen, S1|2 primärer|sekundärer somatosensorischer Kortex (OP1-4 Subregionen), Thal Thalamus, CebllAD|PD vordere|hinterne Kleinhirndivision.

Tab. H.4: Areale erhöhter Aktivität bei PAT nach L-seitiger Stimulation ( $p_{(FDR)} < 0,05$ , 10 Voxel Mindestclustergröße).

	PAT											
	V1				V2				Ha			
	x	y	z	t	x	y	z	t	x	y	z	t
<b>PARIETAL</b>												
R inferiorer PCG, S1	60	-14	38	6,98	60	-14	38	10,34	58	-16	36	6,98
R superiorer PCG, S1	36	-38	68	5,68	34	-40	68	6,45	32	-40	68	10,25
L inferiorer PCG, S1	-60	-22	34	8,81	-60	-22	34	10,41	-60	-22	34	8,54
L superiorer PCG, S1				—				—	-32	-46	66	2,58
R OP1, S2	62	-24	22	14,45	62	-24	22	15,54	62	-24	22	16,98
R OP3, S2	44	-14	18	8,90	42	-12	18	10,65				—
R OP4, S2	60	-14	12	10,38	58	-16	16	13,75				—
L OP1, S2	-60	-20	18	15,48	-60	-20	18	15,72	-58	-20	18	15,47
L OP4, S2	-56	2	4	10,93	-42	-8	10	8,21	-42	-4	8	8,45
R IPS	34	-50	44	8,44	40	-46	48	7,72	34	-50	42	5,84
L IPS	-32	-52	42	6,64	-46	-44	46	4,66	-30	-48	40	4,05
R inferiorer SMG	46	-34	20	9,68	46	-32	22	10,09				—
R superiorer SMG	60	-30	40	7,49	60	-26	46	8,90	58	-32	50	6,97
L inferiorer SMG	-50	-32	20	10,51	-50	-38	20	10,22	-50	-32	20	11,29
L superiorer SMG	-56	-34	52	6,76	-58	-34	48	5,91	-56	-32	52	5,47
R SPL, PreC	4	-72	42	4,62	10	-66	42	4,00	8	-68	38	3,90
L SPL, PreC	-10	-68	38	4,45	-12	-66	36	3,86	-12	-68	40	4,07
<b>TEMPORAL</b>												
R rostraler IC	34	26	0	9,38	36	26	-2	8,92	38	16	-4	7,07
R kaudaler IC	38	-4	-10	8,31	38	-2	4	9,41	44	-28	2	3,58
L rostraler IC	-32	22	4	9,43	-32	22	-6	8,84	-32	24	4	7,69
L kaudaler IC	-38	-4	-2	8,45	-42	-8	10	8,21	-40	-14	-8	6,98
R rostraler STG/TP	38	2	-16	8,03	40	-2	-14	8,78	38	-2	-6	9,08
R kaudaler STG	58	-42	12	10,68	60	-38	24	10,08	58	-44	12	9,03
L rostraler STG/TP				—	-38	0	-16	7,03	-42	-4	8	8,45
L kaudaler STG	-50	-32	20	10,51	-62	-50	10	9,48	-50	-32	20	11,29
R MTG	54	-56	4	11,67	54	-54	4	12,30	52	-54	4	13,31
L MTG	-50	-54	6	9,48	-52	-56	6	9,98				—
R ITG	54	-56	-4	11,67				—				—
<b>FRONTAL</b>												
R SMA	4	18	44	7,79	6	18	40	6,75	4	16	58	4,93
R PMC	40	6	58	8,02	44	0	56	8,41	32	0	64	5,13
LPMC	-36	0	62	5,99	-44	-2	58	6,37	-34	0	58	3,44
R MFG	28	44	22	3,08	28	50	26	3,15				—
L MFG	-30	38	10	3,98	-30	46	26	3,71	-32	44	28	3,43
R IFG	50	10	16	9,11	48	12	20	7,84	48	10	22	6,86
R IFG, Op	54	8	0	9,53	56	6	2	10,71	54	6	2	8,72
R IFG, Tr	48	36	0	5,57	48	38	-2	7,65	46	36	10	7,93
L IFG	-58	8	20	6,20	-58	10	28	6,50	-46	2	30	4,17
L IFG, Op	-56	2	4	10,93	-56	8	18	6,88	-54	4	2	8,11
L IFG, Tr	-32	36	14	3,91	-42	36	0	5,18	-48	36	4	2,67
R ACC	8	26	28	4,19	2	28	26	2,68	4	18	44	6,27
L ACC	-8	24	28	3,70	-8	20	28	3,14				—
<b>SUBKORTICAL</b>												
R Thal	10	-18	8	7,87	8	-20	6	8,22	10	-18	8	8,78
L Thal	-8	-18	6	6,77	-6	-20	6	7,03	-10	-18	10	6,76
R STR, Caud	12	-6	-8	4,20	16	12	0	5,70				—
R STR, Put	22	12	-6	3,92				—	20	16	-6	5,79
L STR, Put	-20	16	-2	3,62	-14	10	0	5,03	-18	16	-8	4,12
<b>ZEREBELLÄR</b>												
R H, V/VI	26	-60	-24	5,88	28	-62	-26	7,08	28	-60	-28	4,51
R H, VII/VIII	16	-72	-48	8,06	-16	-72	-48	10,84	20	-72	-50	8,36
L H, V/VI	-26	-62	-26	9,84	-26	-62	-26	11,50	-26	-62	-26	9,17
L H, VII/VIII	-24	-68	-50	10,67	-22	-68	-52	11,71	-24	-68	-52	10,43

PAT Patienten mit Embouchure-Dystonie; x,y,z Koordinatenangaben für den MNI-Raum in mm, t t-Wert; IPS Sulcus intraparietalis, SMG Gyrus supramarginalis, R|L rechts|links, S1|2 primärer|sekundärer somatosensorischer Kortex, PCG Gyrus postcentralis, OP Operculum parietale, SPL Lobus parietalis superior, PreC Prekuneus, IC Cortex insularis, STG Gyrus temporalis superior, TP Polus temporalis, MTG Gyrus temporalis medius, ITG Gyrus temporalis inferior, SMA supplementär-motorisches Areal, PMC prämotorischer Kortex, MFG Gyrus frontalis medius, IFG Gyrus frontalis inferior (Tr Pars triangularis, Op Pars opercularis), ACC anteriorer zingulärer Kortex, Thal Thalamus, GP Globus pallidus, STR Striatum (Caud Ncl. caudatur, Put Putamen), Cebll Kleinhirn, H zerebellärer Hemisphärenlappen.

Tab. H.5: Areale erhöhter Aktivität bei PAT nach R-seitiger Stimulation ( $p_{(FDR)} < 0,05$ , 10 Voxel Mindestclustergröße).

	PAT											
	V1				V2				Ha			
	x	y	z	t	x	y	z	t	x	y	z	t
<b>PARIETAL</b>												
R inferiorer PCG, S1	62	-16	34	6,35	60	-16	-36	7,64				—
R superiorer PCG, S1	32	-38	70	2,56	24	-44	72	2,48				—
L inferiorer PCG, S1	-60	-20	34	9,23	-58	-20	36	13,37	-60	-22	40	9,41
L superiorer PCG, S1	-26	-42	68	6,28	-26	-42	68	6,69	-26	-42	68	11,10
R OP1, S2	62	-24	22	12,38	60	-16	16	11,03	62	-24	22	14,06
R OP2, S2				—				—	34	-26	10	5,05
R OP3, S2	40	-12	18	5,10				—				—
R OP4, S2				—	50	-8	10	6,47				—
L OP1, S2	-60	-20	18	17,57	-60	-20	18	19,32	-60	-22	16	19,80
L OP3, S2				—	-38	-14	16	11,61	-44	-4	10	8,67
L OP4, S2	-52	2	4	11,17	-56	-2	4	13,27	-54	-4	2	10,05
R IPS	38	-46	44	5,95	36	-46	44	7,97	38	-50	40	4,77
L IPS	-44	-40	38	3,66				—	-34	-50	46	4,56
R inferiorer SMG	48	-32	22	8,28	46	-34	20	7,70	48	-30	22	9,34
R superiorer SMG	58	-28	48	8,32	58	-32	48	8,55	38	-50	40	4,77
L inferiorer SMG	-50	-32	20	13,17	-54	-30	26	10,78	-50	-32	20	17,10
L superiorer SMG	-58	-32	48	6,74	-56	-34	52	7,90	-56	-32	52	8,23
R SPL, PreC	10	-66	40	4,79	14	-66	42	5,67	8	-66	44	4,92
L SPL, PreC	-8	-72	40	5,22	-12	-66	40	5,28	-10	-68	38	5,26
<b>TEMPORAL</b>												
R rostraler IC	30	26	-2	8,33	40	18	-6	8,61	38	24	2	8,49
R kaudaler IC	40	-12	18	5,10	38	0	6	9,35	38	0	8	5,72
L rostraler IC	-30	22	6	9,12	-30	22	6	9,46	-44	-4	10	8,67
L kaudaler IC	-40	-16	-6	9,40	-38	-16	-2	9,81	-36	-20	0	10,00
R rostraler STG/TP	48	2	-12	9,63	38	0	-14	9,07	42	-12	-10	9,23
R kaudaler STG	60	-44	12	8,84	58	-44	12	9,73	58	-42	10	9,96
L rostraler STG/TP	-38	0	-18	7,05	-50	8	-8	9,48	-50	6	-8	10,20
L kaudaler STG				—	-58	-52	12	12,08	-60	-50	12	11,89
R MTG	58	-52	4	9,65	56	-54	4	12,19	54	-54	0	8,93
L MTG	-54	-56	8	10,57	-52	-56	8	11,76	-56	-56	8	11,94
R ITG				—				—	54	-54	4	11,13
L ITG				—	-44	-40	-12	5,26				—
<b>FRONTAL</b>												
R SMA	6	18	64	5,65	4	18	44	7,36	2	10	62	5,42
L SMA				—	-10	22	56	3,10	-4	8	60	4,94
R PMC	40	6	58	5,76	32	6	62	4,92	32	6	62	3,73
L PMC	-44	-4	58	8,68	-44	-4	58	10,69	-36	0	62	5,57
R MFG	44	36	14	6,18	28	42	20	4,24	38	38	24	4,32
L MFG	-26	40	22	3,97	-30	48	24	4,80	-42	32	22	3,12
R IFG	52	14	16	7,56	42	8	30	7,10	48	12	22	7,75
R IFG, Op	54	8	14	7,67	56	10	12	9,06	54	12	-6	7,66
R IFG, Tr	46	38	0	6,62				—	44	34	6	5,38
L IFG	-58	8	20	7,16	-48	2	20	5,70	-58	8	20	7,83
L IFG, Op	-56	2	4	11,17	-56	8	16	8,16	-54	4	2	10,56
L IFG, Tr	-36	40	6	5,06	48	40	0	6,87	-34	42	8	2,94
R ACC	8	30	28	4,63	10	-18	36	3,62	4	18	44	6,93
L ACC	-8	22	28	3,27	-6	22	28	4,42	-12	10	50	3,30
<b>SUBKORTIKAL</b>												
R Thal	10	-16	4	8,32	8	-16	6	8,33	10	-16	10	9,36
L Thal	-10	-16	6	8,24	-10	-18	6	7,74	-8	-18	10	9,74
R STR, Caud				—	-16	8	-2	5,90				—
R STR, Put	14	10	10	4,50	12	10	2	5,28	14	12	0	3,31
L STR, Caud	-16	4	8	3,90	-14	4	8	4,50	-18	-4	12	4,60
L STR, Put				—				—				—
<b>ZEREBELLÄR</b>												
R H, V/VI	24	-58	-26	8,31	26	-60	-24	8,39	30	-48	-30	9,10
R H, VII/VIII	30	-62	-52	9,43	20	-68	-50	11,65	20	-68	-50	11,36
L H, V/VI	-26	-62	-26	9,48	-26	-62	-26	10,34	-24	-62	-28	10,12
L H, VII/VIII	-24	-68	-52	9,39	-24	-68	-52	11,66	-24	-70	-50	10,88

PAT Patienten mit Embouchure-Dystonie; Koordinatenangaben x,y,z für den MNI-Raum in mm, t t-Wert; IPS Sulcus intraparietalis, SMG Gyrus supramarginalis, R|L rechts|links, S1|2 primärer|sekundärer somatosensorischer Kortex, PCG Gyrus postcentralis, OP Operculum parietale, SPL Lobus parietalis superior, PreC Prekuneus, IC Cortex insularis, STG Gyrus temporalis superior, TP Polus temporalis, MTG Gyrus temporalis medius, ITG Gyrus temporalis inferior, SMA supplementär-motorisches Areal, PMC prämotorischer Kortex, MFG Gyrus frontalis medius, IFG Gyrus frontalis inferior (Tr Pars triangularis, Op Pars opercularis), ACC anteriorer zingulärer Kortex, Thal Thalamus, STR Striatum (Caud Ncl. caudatur, Put Putamen), Cebll Kleinhirn, H zerebellärer Hemisphärenlappen.

Tab. H.6: Areale erhöhter Aktivität bei CONTR nach L-seitiger Stimulation ( $p_{(FDR)} < 0,05$ , 10 Voxel Mindestclustergröße).

	CONTR											
	V1				V2				Ha			
	x	y	z	t	x	y	z	t	x	y	z	t
<b>PARIETAL</b>												
R inferiorer PCG, S1	56	-20	28	7,24	60	-14	38	5,45	66	-22	28	8,71
R superiorer PCG, S1	32	-40	68	3,76	34	-40	68	4,05	32	-42	66	7,93
L inferiorer PCG, S1	-56	-22	28	8,15	56	-20	30	8,57	-56	-22	38	6,24
L superiorer PCG, S1				—				—				—
R OP1, S2	64	-24	18	9,98	66	-20	18	9,90	64	-24	20	10,72
R OP3, S2	44	-16	18	8,39	54	-14	14	11,38	38	-14	16	8,59
R OP4, S2	54	0	6	10,21	58	2	4	9,90	54	-18	18	12,43
L OP1, S2	-60	-28	18	9,75	-60	-20	18	8,76	-64	-26	20	8,99
L OP3, S2				—	-42	-18	16	5,52	-38	-18	12	2,64
L OP4, S2				—				—	-46	-4	6	6,36
R IPS	34	-48	36	4,22	40	-50	50	4,55	52	-36	38	5,60
L IPS	-50	-36	34	5,48	-38	-60	52	4,44	-48	-38	38	6,93
R inferiorer SMG	60	-28	42	4,39	56	-36	20	9,95	64	-34	24	10,68
R superiorer SMG	50	-40	52	5,80	52	-40	48	4,90	50	-38	52	6,76
L inferiorer SMG	-56	-42	36	6,11				—	-56	-40	38	6,38
L superiorer SMG	-54	-36	52	4,38	-54	-44	40	4,49				—
R SPL, PreC	14	-68	38	4,05	16	-58	32	3,33	16	-64	34	2,50
L SPL, PreC	-12	-68	36	3,86	-8	-72	38	3,60				—
<b>TEMPORAL</b>												
R rostraler IC	40	10	-4	7,23	34	16	4	6,59	34	22	4	8,17
L rostraler IC				—	-30	22	6	6,47	-30	22	6	7,29
L kaudaler IC	-40	-8	8	7,07	-40	-8	8	6,43	-32	-26	-4	2,93
R rostraler STG/TP	56	8	0	10,38	60	6	0	10,40	38	-6	-10	7,67
R kaudaler STG	58	-40	10	7,33	62	-42	-2	4,93	64	-46	4	5,17
L rostraler STG/TP				—	-44	6	-10	4,64	-46	4	-4	11,28
L kaudaler STG	-50	-56	8	7,63	-52	-50	26	3,43	-58	-56	8	6,04
R MTG	60	-58	6	6,60	52	-54	2	5,16	54	-50	-2	6,66
L MTG	-54	-66	10	6,63	-54	-66	12	6,64	-56	-64	8	5,51
<b>FRONTAL</b>												
R SMA	16	12	68	3,81	0	2	64	6,30	2	14	56	4,47
L SMA	-16	10	66	3,33				—	-6	4	60	4,76
R PMC	44	2	56	7,15	46	-4	56	6,35	42	2	56	6,02
L PMC	-46	-6	56	4,88	-44	-4	54	7,77	-40	-2	50	3,46
R MFG	36	48	24	5,64	38	38	24	3,27	40	42	28	4,87
L MFG	-36	42	28	5,32	-40	34	24	3,47	-24	40	26	2,85
R IFG	48	8	22	6,33	48	10	22	5,53	48	12	16	7,72
R IFG, Op	52	-2	8	9,75	60	6	0	10,40	56	8	14	8,28
R IFG, Tr	44	40	2	5,12	44	40	2	3,40	46	40	4	3,89
L IFG	-46	8	30	5,06	-58	10	20	5,98	-60	8	28	6,31
L IFG, Op	-58	4	4	9,72	-52	4	4	8,83	-58	10	18	5,31
L IFG, Tr				—	-32	50	8	3,33				—
R ACC	12	22	30	5,08	6	14	38	8,07	4	16	40	5,28
L ACC	2	16	40	7,72	-8	24	46	2,68	-4	14	42	4,64
<b>SUBKORTICAL</b>												
R Thal	12	-14	8	8,88	10	-16	10	8,27	10	-16	8	9,31
L Thal	-12	-16	8	7,52	-8	-18	10	8,19	-8	-18	10	6,34
R GP	18	8	2	4,10				—				—
L GP	-8	0	2	4,44				—	-14	-2	-6	3,50
R STR, Caud	4	10	3	3,86	16	10	10	2,61				—
L STR, Caud	-14	6	6	3,62				—				—
L STR, Put				—	-18	0	10	4,72				—
<b>ZEREBELLÄR</b>												
R H, V/VI	30	-62	-24	8,55	30	-62	-24	6,74	28	-64	-24	6,33
R H, VII/VIII	20	-72	-50	8,87	22	-68	-50	8,31	24	-68	-50	3,77
L H, V/VI	-28	-62	-26	9,50	-28	-64	-24	8,37	-30	-60	-26	8,38
L H, VII/VIII	-24	-68	-52	10,25	-24	-68	-52	9,34	-24	-54	-48	6,67

CONTR gesunde Kontrollen; x,y,z Koordinatenangaben für den MNI-Raum in mm, t t-Wert; IPS Sulcus intraparietalis, SMG Gyrus supramarginalis, R|L rechts|links, S1|2 primärer|sekundärer somatosensorischer Kortex, PCG Gyrus postcentralis, OP Operculum parietale, SPL Lobus parietalis superior, PreC Prekuneus, IC Cortex insularis, STG Gyrus temporalis superior, TP Polus temporalis, MTG Gyrus temporalis medius, SMA supplementär-motorisches Areal, PMC prämotorischer Kortex, MFG Gyrus frontalis medius, IFG Gyrus frontalis inferior (Tr Pars triangularis, Op Pars opercularis), ACC anteriorer zingulärer Kortex, Thal Thalamus, STR Striatum (Caud Ncl. caudatur, Put Putamen), Cebll Kleinhirn, H zerebellärer Hemisphärenlappen.

Tab. H.7: Areale erhöhter Aktivität bei CONTR nach R-seitiger Stimulation ( $p_{(FDR)} < 0,05$ , 10 Voxel Mindestclustergröße).

	CONTR											
	V1				V2				Ha			
	x	y	z	t	x	y	z	t	x	y	z	t
<b>PARIETAL</b>												
R inferiorer PCG, S1				—	54	-20	28	4,90				—
R superiorer PCG, S1				—				—				—
L inferiorer PCG, S1	-58	-20	30	8,00	-58	-20	36	11,74	-58	-20	34	8,02
L superiorer PCG, S1				—	-30	-38	64	4,90	-26	-40	66	7,38
R OP1, S2	56	-18	18	7,36	66	-26	20	9,61	64	-24	20	10,86
R OP3, S2				—				—				—
R OP4, S2				—	54	-14	14	7,70	48	-4	8	4,58
L OP1, S2	-54	-26	16	10,45	-60	-20	16	11,66	-56	-26	16	13,35
L OP3, S2	-36	-2	12	5,50	-38	-16	16	8,99	-42	-18	20	13,09
L OP4, S2	-52	-4	6	9,28	-54	-4	6	11,95	-48	-4	6	10,66
R IPS	46	-40	44	4,69	40	-40	40	6,49	44	-42	44	4,59
L IPS	-42	-44	40	3,94	-40	-46	40	4,87	-42	-48	38	4,96
R inferiorer SMG	66	-34	22	9,44	56	-36	22	8,95	66	-34	24	10,00
R superiorer SMG	52	-38	38	5,26	52	-40	48	5,55	52	-44	52	4,97
L inferiorer SMG	-52	-32	20	13,11	-54	-30	20	12,12	-54	-42	36	6,56
L superiorer SMG	-56	-44	38	5,69	-54	-44	40	5,94	-50	-32	50	5,82
R SPL, PreC	10	-72	54	3,78	8	-70	44	5,06	10	-70	42	3,97
L SPL, PreC	-8	-68	56	2,82	-6	-74	40	5,08	-8	-72	38	4,18
<b>TEMPORAL</b>												
R rostraler IC	36	26	-2	5,91	36	20	0	7,65	34	26	2	8,02
R kaudaler IC	36	0	10	3,64	36	2	10	5,91	46	-6	10	4,62
L rostraler IC	-28	24	6	6,16	-28	20	8	7,88	-30	20	6	8,11
L kaudaler IC	-36	-22	0	6,88	-40	-10	8	8,24	-40	-14	-8	8,41
R rostraler STG/TP	40	-10	-10	6,72	58	10	-2	9,27	52	0	-14	6,87
R kaudaler STG	60	-44	12	7,01	56	-44	14	7,15	46	-44	6	7,38
L rostraler STG/TP	-40	-2	-18	5,84	-56	2	-4	12,00	-48	-4	6	10,66
L kaudaler STG	-52	-56	8	8,29	54	-46	12	7,21	-50	-56	8	9,23
R MTG	54	-42	0	5,64	52	-58	-2	6,40	54	-50	-4	6,87
L MTG	-52	-56	8	8,29	-48	-60	10	8,97	-52	-66	10	8,59
R ITG	38	-10	-28	4,12				—				—
<b>FRONTAL</b>												
R SMA	4	14	40	5,75	2	4	66	6,42	12	2	66	2,95
L SMA	-2	6	64	6,37	-10	4	72	3,38	-4	2	66	5,88
R PMC	48	4	52	4,87	44	2	56	6,79	38	2	60	3,11
L PMC	-44	-4	56	6,69	-46	-8	56	10,16	-42	-2	58	5,57
R MFG	38	38	24	3,85	36	28	38	3,71	36	26	40	3,48
L MFG	-26	44	22	4,91	44	40	2	5,85	-36	26	42	2,84
R IFG	46	10	22	4,18	48	8	24	6,19	48	12	24	6,35
R IFG, Op	60	6	0	7,94	56	8	0	9,21	54	10	0	8,57
R IFG, Tr	52	38	2	3,41	44	40	2	5,85	44	36	8	5,04
L IFG	-50	8	30	4,40	-50	6	32	6,69	-40	24	30	4,60
L IFG, Op	-58	4	2	9,89	-56	2	4	12,00	-56	4	4	10,48
L IFG, Tr				—	-40	40	6	3,00	-42	34	16	4,05
R ACC	4	14	40	5,75	10	22	22	4,57	8	26	34	6,02
L ACC				—	-8	24	26	3,45	-12	24	32	3,60
<b>SUBKORTICAL</b>												
R Thal	10	-16	10	7,67	12	-14	10	8,47	8	-18	8	8,96
L Thal	-8	-18	10	7,10	-10	-16	6	9,32	-8	-18	10	9,89
R GP				—	14	8	4	4,44				—
L GP				—	-18	-2	8	4,55	-12	4	2	4,97
R STR, Caud				—				—	12	10	2	4,92
R STR, Put	26	14	-6	2,41				—				—
L STR, Caud	-16	4	8	4,43				—				—
L STR, Put	-22	10	0	3,74				—	-18	6	10	4,78
<b>ZEREBELLÄR</b>												
R H, V/VI	26	-62	-24	7,42	28	-62	-24	8,80	26	-64	-24	8,69
R H, VII/VIII	20	-68	-50	9,88	20	-68	-50	10,17	22	-64	-50	11,66
L H, V/VI	-30	-60	-26	8,85	-28	-64	-24	8,03	-26	-66	-26	7,39
L H, VII/VIII	-26	-66	-52	7,56	-24	-70	-50	7,89	-20	-70	-48	7,55

CONTR gesunde Kontrollen; Koordinatenangaben x,y,z für den MNI-Raum in mm, t t-Wert; IPS Sulcus intraparietalis, SMG Gyrus supramarginalis, R|L rechts|links, S1|2 primärer|sekundärer somatosensorischer Kortex, PCG Gyrus postcentralis, OP Operculum parietale, SPL Lobus parietalis superior, PreC Prekuneus, IC Cortex insularis, STG Gyrus temporalis superior, TP Polus temporalis, MTG Gyrus temporalis medius, ITG Gyrus temporalis inferior, SMA supplementär-motorisches Areal, PMC prämotorischer Kortex, MFG Gyrus frontalis medius, IFG Gyrus frontalis inferior (Tr Pars triangularis, Op Pars opercularis), ACC anteriorer zingulärer Kortex, Thal Thalamus, GP Globus pallidus, STR Striatum (Caud Ncl. caudatur, Put Putamen), Cebll Kleinhirn, H zerebellärer Hemisphärenlappen.

**Tab. H.8: Mittlere gemessene Clustervolumina (Standardabweichung) in der kontralateralen zerebralen und ipsilateralen zerebellären Hemisphäre.**

ROI	R-seitige Stimulation						L-seitige Stimulation					
	V1		V2		Ha		V1		V2		Ha	
	PAT	CONTR	PAT	CONTR	PAT	CONTR	PAT	CONTR	PAT	CONTR	PAT	CONTR
<b>S1</b>	513,0 (415,8)	403,4 (302,6)	705,5 (345,7)	570,3 (371,4)	584,2 (518,4)	587,3 (362,2)	405,9 (153,4)	406,8 (322,1)	658,6 (483,8)	374,6 (331,1)	647,3 (582,4)	696,2 (578,5)
<b>S2</b>	1103,9 (606,7)	976,3 (572,0)	1207,9 (608,5)	1125,9 (483,0)	1226,2 (463,5)	1110,6 (455,3)	885,9 (413,5)	846,8 (460,5)	1113,5 (482,7)	914,9 (498,2)	874,6 (455,2)	902,0 (475,7)
<b>Thal</b>	350,4 (333,5)	330,9 (346,5)	355,1 (347,7)	263,9 (282,2)	413,0 (401,8)	389,0 (284,9)	225,2 (264,9)	303,7 (313,3)	411,0 (470,8)	396,0 (384,3)	389,2 (374,4)	283,4 (309,1)
<b>Cebl-AD</b>	428,0 (344,1)	308,3 (369,9)	335,9 (313,9)	318,2 (367,6)	352,5 (321,4)	429,7 (337,6)	260,8 (268,6)	422,4 (420,8)	571,6 (390,5)	331,8 (383,3)	309,5 (409,8)	296,1 (370,1)
<b>Cebl-PD</b>	318,1 (162,4)	261,0 (180,8)	261,9 (209,5)	309,9 (198,4)	416,3 (251,6)	382,2 (261,3)	175,9 (136,4)	264,2 (250,8)	372,7 (286,8)	311,7 (286,0)	282,2 (205,6)	326,9 (287,9)

Angaben in Kubikmillimeter (mm<sup>3</sup>). V1 Stirn, V2 Oberlippe, Ha Handrücken; L|R links|rechts, PAT|CONTR Patienten|Kontrollen, S1|2 primärer|sekundärer somatosensorischer Kortex (OP1-4 Subregionen), Thal Thalamus, Cebl|AD|PD vordere|hinterere Kleinhirndivision.

**Tab. H.9: Mittlere gemessene Clustervolumina (Standardabweichung) in der ipsilateralen zerebralen und kontralateralen zerebellären Hemisphäre.**

ROI	R-seitige Stimulation						L-seitige Stimulation					
	V1		V2		Ha		V1		V2		Ha	
	PAT	CONTR	PAT	CONTR	PAT	CONTR	PAT	CONTR	PAT	CONTR	PAT	CONTR
<b>S1</b>	281,9 (265,1)	296,6 (577,5)	406,9 (324,6)	211,6 (185,4)	572,7 (520,3)	135,0 (232,5)	433,5 (304,9)	336,9 (302,8)	428,4 (342,5)	368,8 (346,8)	304,9 (649,0)	302,8 (159,0)
<b>S2</b>	725,8 (520,8)	647,8 (458,4)	781,7 (506,1)	669,6 (365,9)	574,4 (421,4)	537,3 (379,9)	1088,4 (669,0)	731,5 (472,5)	835,2 (440,0)	749,8 (519,5)	824,1 (606,8)	576,3 (349,3)
<b>Thal</b>	328,4 (226,1)	350,1 (423,7)	241,6 (262,2)	198,3 (283,3)	339,8 (342,6)	419,5 (351,4)	131,9 (188,3)	156,7 (214,3)	312,8 (427,1)	290,6 (374,8)	335,7 (376,0)	199,3 (243,2)
<b>Cebl-AD</b>	428,0 (344,1)	261,6 (371,2)	335,9 (313,9)	321,9 (457,1)	352,5 (321,4)	300,3 (289,4)	310,7 (355,8)	353,3 (330,8)	308,2 (359,3)	235,8 (293,0)	302,7 (346,8)	329,6 (307,1)
<b>Cebl-PD</b>	191,1 (172,7)	167,7 (226,3)	198,8 (225,8)	208,9 (220,6)	260,6 (240,7)	213,1 (191,3)	141,1 (148,0)	235,6 (197,4)	220,6 (235,1)	202,5 (172,0)	204,6 (288,1)	164,9 (161,2)

Angaben in Kubikmillimeter (mm<sup>3</sup>). V1 Stirn, V2 Oberlippe, Ha Handrücken; L|R links|rechts, PAT|CONTR Patienten|Kontrollen, S1|2 primärer|sekundärer somatosensorischer Kortex (OP1-4 Subregionen), Thal Thalamus, Cebl|AD|PD vordere|hinterere Kleinhirndivision.

## **2 Danksagung**

Ich danke allen, die mir bei der Durchführung dieser Arbeit behilflich waren, insbesondere:

Herrn Prof. Dr. B. Haslinger für die Überlassung des Themas und der Möglichkeit, diese Promotion an der Klinik und Poliklinik für Neurologie durchführen zu können, sowie für die Durchsicht, Korrektur und Begutachtung der Arbeit.

Herrn PD Dr. C. Dresel für die Einführung in das strukturierte wissenschaftliche Arbeiten, die sehr gute Betreuung sowie Ansprechbarkeit und Hilfestellung in allen Belangen der Arbeit.

Herrn Dr. Y. Li für hilfreiche Ratschläge, Anregungen und Diskussionen.

### 3 Lebenslauf

#### Angaben zur Person

Nachname, Vorname Mantel, Tobias Alexander  
Adresse Augustenstraße 52, 80333 München, Deutschland  
Geburtsdatum 29.07.1987 Nationalität: Deutsch

#### Schul- und Berufsbildung

*02/2015 bis heute Assistenzarzt Neurologie*  
→ Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum rechts der Isar der TU München

*10/2007 bis 06/2014 Studium der Humanmedizin*  
10/2009 bis 06/2014 Klinischer Studienabschnitt, Technische Universität München (TUM)  
10/2007 bis 09/2009 Vorklinischer Studienabschnitt, Ludwig-Maximilians Universität München (LMU)

*09/1994 bis 06/2007 Allgemeine Hochschulreife*  
09/1998 bis 06/2007 Wernher-von-Braun-Gymnasium Friedberg  
09/1994 bis 07/1998 Theresia-Gerhardinger-Grundschule Friedberg

#### Nebentätigkeiten

08/2012 bis 09/2013 Studentische Hilfskraft für die Lehre, Technische Universität München

#### Zusätzliche Informationen

Stipendien  
04/2012 – 09/2013 Deutschlandstipendium  
09/2011 – 11/2013 e-fellows Stipendium