



Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Direktor: Prof. Dr. Bernhard Hemmer

Klinikum rechts der Isar

## **fMRT-Untersuchung zerebraler und zerebellärer Ruhennetze bei Patienten mit Schreibkrampf**

Jona Clemens Kräenbring

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

Die Dissertation wurde am 10.05.2017 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.03.2018 angenommen.

Mitbetreuung durch promovierten Mitarbeiter:

PD Dr. Christian Dresel

Dekan:

Prof. Dr. Peter Henningsen

# INHALTSVERZEICHNIS

## Abkürzungsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1 Einführung.....	1
1.1.1 Krankheitsbild Dystonie .....	1
1.1.2 Schreibkrampf .....	2
1.2 Bisherige Forschungsergebnisse zur Pathophysiologie des Schreibkrampfes .	4
1.3 Grundlagen der MRT- und fMRT-Bildgebung .....	6
1.3.1 Magnetresonanztomographie .....	6
1.3.2 funktionelle Magnetresonanztomographie .....	7
1.3.3 fMRT-Untersuchung im Ruhezustand .....	8
1.4 Ruhenetzwerke .....	9
1.4.1 Grundlagen zu Ruhenetzwerken .....	9
1.4.2 Einführung in die Unabhängigkeitsanalyse.....	10
1.4.3 Was bedeuten Veränderungen der intra-Netzwerk- Konnektivität? .....	11
<b>2. Fragestellung</b> .....	12
<b>3. Material und Methodik</b> .....	13
3.1 Patienten und Probanden .....	13
3.2 Versuchsaufbau .....	15
3.3 Verarbeitung der MRT-Daten.....	16
3.3.1 Datenvorverarbeitung mit SPM 8.....	16
3.3.2 Weiterverarbeitung der vorverarbeiteten Daten mit GIFT .....	16
3.3.3 Datenanalyse und Statistik .....	21
<b>4. Ergebnisse</b> .....	24
4.1 Identifizierte Ruhenetzwerke .....	24
4.1.1 Zerebelläres Netzwerk.....	24
4.1.2 Sensomotorisches Netzwerk .....	26
4.1.3 Laterales sensomotorisches Netzwerk .....	28
4.1.4 Default Mode Netzwerk .....	30
4.1.5 Primär visuelles Netzwerk .....	33

4.2 Unterschiede zwischen Patienten-Gruppe und Kontroll-Gruppe .....	35
4.2.1 Zerebelläres Netzwerk.....	36
4.2.2 Sensomotorisches Netzwerk .....	38
4.2.3 Laterales sensomotorisches Netzwerk .....	40
4.2.4 Default Mode Netzwerk .....	41
4.2.5 Primär visuelles Netzwerk .....	43
4.3 Einfluss von Variablen auf die intra-Netzwerk-Konnektivität der Patienten-Gruppe.....	43
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>44</b>
5.1 Übersicht.....	44
5.2 Auswahl der untersuchten Ruhenetzwerke .....	44
5.3 Veränderungen der zerebralen und zerebellären Konnektivität bei Schreibkrampf-Patienten im Ruhezustand.....	45
5.3.1 Veränderungen der funktionellen Konnektivität innerhalb des zerebellären Netzwerks .....	45
5.3.2 Veränderungen der funktionellen Konnektivität innerhalb des sensomotorischen Netzwerks.....	49
5.3.3 Veränderungen der funktionellen Konnektivität innerhalb des lateralen sensomotorischen Netzwerks.....	52
5.3.4 Veränderungen der funktionellen Konnektivität innerhalb des Default Mode Netzwerks.....	52
5.3.5 Veränderungen der funktionellen Konnektivität innerhalb des primär visuellen Netzwerks .....	55
5.4 Einschränkungen und Methodenkritik .....	55
5.5 Schlussfolgerung.....	56
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>58</b>
<b>7. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>60</b>
<b>8. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>61</b>
<b>9. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>62</b>
<b>10. Ehrenwörtliche Erklärung.....</b>	<b>76</b>

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
BA	Brodmann-Areal
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
Bspw.	Beispielsweise
CM	Centromedian nucleus
CN	Cerebelläres Netzwerk
CNR	contrast-to-noise-ratio
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex
DMN	Default Mode Network
EEG	Elektroenzephalographie
EPI	Echo Planar Imaging
et al.	Et alii
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
h	Stunde
Hz	Hertz
ICA	Independent Component Analysis
Kap.	Kapitel
Lj.	Lebensjahr
LFP	Local field potential
LMFN	Lateral Motor Function Network/ Laterales sensomotorisches Netzwerk
M	Männlich
MNI	Montreal Neurological Institute
MPRAGE	Multi planar rapid acquisition gradient
MRT	Magnetresonanztomographie
Ncl.	Nucleus
PCC	Posterior Cingulate Cortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PVN	Primär visuelles Netzwerk

ROI	Region of interest
rs	Resting state
RSN	Resting state network
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
SD	Standardabweichung
SMA	Supplementär-motorisches Areal
SMC	Sensomotorischer Cortex
SMN	Sensomotorisches Netzwerk
sog.	sogenannt
u. a.	Unter anderem
T1	Longitudinale Relaxationszeit
T2	Transversale Relaxationszeit
Tab.	Tabelle
v. a.	Vor allem
VA	Ventral anterior nucleus
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
VLP	Ventral posterolateral nucleus
VPM	Ventral posteromedial nucleus
W	Weiblich
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1. Einleitung

## 1.1 Einführung

### 1.1.1 Krankheitsbild Dystonie

#### Definition

In einer Übersichtsarbeit von Albanese et al. (2013) wird die Dystonie als eine Bewegungsstörung mit länger anhaltenden oder intermittierenden Muskelkontraktionen definiert, die zu abnormen und häufig repetitiven Bewegungen und Haltungen von Körperteilen führt. Dystone Bewegungen weisen typischerweise ein Muster auf und gehen mit unwillkürlichen Kontraktionen von Muskeln einher. Ein Tremor kann zusätzlich auftreten. Dystonie wird häufig durch spezielle Willkürbewegungen initiiert oder verstärkt und ist mit überschießender Muskelaktivierung assoziiert (Albanese et al. 2013).

#### Einteilung

Die Dystonien können phänomenologisch, aufgabenspezifisch und im Bezug auf Ätiologie und Pathogenese unterteilt werden.

Bei der phänomenologischen Einteilung werden fokale, segmentale, multifokale und generalisierte Dystonien unterschieden. Die fokalen Dystonien können prinzipiell in fast jeder Körperregion auftreten. Die häufigsten Formen sind zervikale Dystonie, Blepharospasmus, oromandibuläre Dystonie, Blepharospasmus-oromandibuläre Dystonie (Meige-Syndrom) und die Hand-Dystonie. Daneben gibt es sogenannte aufgabenspezifische Dystonien, welche nur bei einer, eine bestimmte Dystonie provozierenden motorischen Tätigkeit auftreten. Die häufigste Form ist hier der Schreibkrampf, der der Hand-Dystonie zugeordnet wird. Darüber hinaus schließt der häufig verwendete Begriff der fokalen Hand-Dystonie neben dem Schreibkrampf auch weitere handbezogene aufgabenspezifische Dystonien ein wie bspw. den

Musikerkrampf bei Pianisten (Lin und Hallett, 2009). Außerdem werden z.B. die laryngeale Dystonie und Musikerdystonien abgegrenzt.

Des Weiteren wird eine Unterteilung vorgenommen, die sich an der Ätiologie orientiert (Albanese et al. 2013). Hier werden drei Formen unterschieden:

1. idiopathisch
2. erworben (z.B. perinatale Gehirnverletzung)
3. erblich bedingt

### **Prävalenz**

Die fokale Dystonie und insbesondere der Schreibkrampf ist eine relativ seltene neurologische Erkrankung. Die Leitlinien der DGN gehen für alle Dystonien in Deutschland von einer Mindestprävalenz von 40 pro 100.000 Einwohner aus (Volkman et al. 2012). Nichtsdestoweniger ist sie die dritthäufigste Bewegungsstörung des Menschen (Breakefield et al. 2008).

### **1.1.2 Schreibkrampf**

Bei Patienten, die an dieser Form der Dystonie leiden, bewegen sich die Finger der aktiven Hand während des Schreibens in eine flektierte oder eine hyperextendierte Position. Das Handgelenk gerät in eine flektierte oder extendierte Stellung, bei der zusätzlich eine Supinations- oder eine Pronationshaltung vorliegen kann. Grund dafür ist eine exzessive Co-Kontraktion von agonistischen und antagonistischen Muskeln des Unterarms und der Hand (Cohen et al. 1988, Gordon 2005, Hughes et al. 1985, Marsden & Sheehy 1990, Sheehy et al. 1988, Zeuner et al. 2008)

(s. Abb. 1 aus Lin und Hallett 2009). Eine Besonderheit des einfachen Schreibkrampfes ist, dass diese Symptomatik nur bei einer spezifischen motorischen Tätigkeit, dem Schreiben, auftritt. Alle anderen motorischen Aktivitäten sind in der Regel nicht gestört (Breakefield et al. 2008, Lin und Hallett 2009). Auch aufgrund dieser Tatsache wurde die Krankheit zu Beginn des 20. Jahrhunderts als psychiatrisch eingestuft. Inzwischen gilt die neurologische Genese jedoch als bewiesen (u. a. Lin und Hallett 2009).





**Abb. 1** Schreibkrampf-Patient (Lin und Hallett 2009)

### Unterteilung

Des Weiteren kann der Schreibkrampf in einfacher und dystoner Schreibkrampf unterteilt werden.

Beim einfachen Schreibkrampf ist die dystone Klinik ausschließlich bei der schreibenden Tätigkeit zu beobachten. Beim dystonen Schreibkrampf besteht zusätzlich zum einfachen Schreibkrampf eine dystone Bewegungsstörung bei anderen manuellen Tätigkeiten (bspw. beim Zuknöpfen von Hemden) (Marsden & Sheehy 1990).

### Genetische Aspekte

Ca. 5% der Schreibkrampf-Patienten haben Angehörige, die ebenfalls unter Schreibkrampf leiden (Marsden & Sheehy 1990). Bei einigen Patienten ist demzufolge von einer genetischen Mitverursachung auszugehen (Albanese et al. 2013). Hierbei sind vor allem die early-onset Dystonien betroffen (Schmidt & Klein 2010). Beim größten Teil der Schreibkrampf-Patienten mit Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter (adult-onset) lassen sich jedoch keine genetischen Veränderungen nachweisen (Nemeth et al. 2002, Standaert et al. 2011). Ebenso spricht die Tatsache, dass die Patienten mit einem adult-onset-Schreibkrampf in der Regel nicht als Kinder, sondern erst nach langjähriger schreibender Tätigkeit erkranken (Sheehy et al. 1988), gegen eine alleinige genetische Ursache. Eine genetische Mitverursachung konnte auch für Formen der adult-onset Dystonie gezeigt werden (Schmidt & Klein 2010).

Bei den Betroffenen, die in dieser Arbeit untersucht wurden, handelt es sich um Patienten mit der idiopathischen fokalen Dystonie Schreibkrampf. Das Patientenkollektiv dieser Arbeit umfasste Patienten mit einfachem und dystonem Schreibkrampf.

### **1.2 Bisherige Forschungsergebnisse zur Pathophysiologie des Schreibkrampfes**

Es besteht Einigkeit über die Annahme, dass es sich bei fokalen Dystonien nicht um Störungen isolierter Regionen des zentralen Nervensystems (ZNS) handelt, sondern um Netzwerkerkrankungen (Lehericy et al. 2013, Neychev et al. 2011, Quartarone und Hallett 2013, Zoons et al. 2011). Ein allgemein akzeptiertes Konzept zur Pathophysiologie der fokalen Dystonien bzw. des Schreibkrampfes existiert noch nicht (Breakefield et al. 2008, Jinnah et al. 2013).

Drei pathologische Veränderungen des ZNS sind für das Verständnis von Dystonien besonders bedeutend: ein Mangel an Hemmung der sensomotorischen Netzwerke, sensorische Fehlfunktionen und Veränderungen der zerebralen Plastizität (Quartarone und Hallett 2013).

Der Mangel an Hemmung in motorischen Netzwerken wird für die Überaktivierung bestimmter Muskelgruppen verantwortlich gemacht (Berardelli et al. 1998, Hallett 2000). Dieser Mangel wurde im Kortex bilateral festgestellt, auch wenn sich bei Patienten die dystone Symptomatik nur unilateral zeigte (Butefisch et al. 2005, Chen und Hallett 1998, Huang et al. 2004, Ridding et al. 1995). Es wurde ein Mangel an Hemmung intrakortikal (Beck et al. 2008, Quartarone et al. 2005, Tamura et al. 2008) und zerebellär (Brighina et al. 2009, Hubsch et al. 2013) identifiziert.

Als ein weiterer Grund für motorische Symptome bei Dystonie-Patienten werden sensorische Fehlfunktionen angenommen (Schneider et al. 2007). Diese Fehlfunktionen könnten in verschiedenen Bereichen des ZNS liegen, die entscheidend für die Verarbeitung sensorischer Reize sind. Die Basalganglien sind im sensorischen System u. a. dafür verantwortlich, welche sensorischen Informationen das motorische System erreichen (Kaji 2001, Kaji und Murase 2001, Murase et al. 2000). Die Projektionen des Thalamus auf das Striatum modulieren den Einfluss kortikaler Fasern auf das Striatum und haben so Einfluss auf erregende Afferenzen der kortikalen Areale (Ding et al. 2010). Auch das Kleinhirn spielt in diesem Kontext eine wichtige Rolle. So werden Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit nach wiederholter sensorischer Stimulation durch das Kleinhirn vermittelt (Ben Taib et al. 2005, Daskalakis et al. 2004). Außerdem enthält das

Kleinhirn sensorische Reize des Rückenmarks (Restuccia et al. 2001, Pastor et al. 2004).

Veränderungen der synaptischen Plastizität können zu Veränderungen des motorischen Gedächtnisses führen (Quartarone et al. 2006, Quartarone et al. 2009). Diese wiederum können pathologische motorische Engramme verursachen (wiederholte Reizeinwirkung, die zu feinsten strukturellen Veränderungen des Gehirns führt), welche die unwillkürlichen Muskelkontraktionen erklären könnten. Für diese Annahme sprechen Studienergebnisse, die zeigen konnten, dass der Manifestation der Hand-Dystonie typischerweise eine Phase von intensiver motorischer Tätigkeit vorausgeht (Quartarone et al. 2006, Roze et al. 2009).

Mit bildgebenden Verfahren konnten Regionen des ZNS identifiziert werden, die Veränderungen der cerebralen Aktivität aufweisen und wahrscheinlich an der Pathophysiologie der fokalen Dystonien beteiligt sind. Bei Patienten mit Schreibkrampf bzw. fokaler Hand-Dystonie wurden in Ruhe und bei Bewegungen Aktivitätsveränderungen im Thalamus, im Pallidum, im Putamen und im sensomotorischen Kortex gezeigt (Bara-Jimenez et al. 1998, Beck et al. 2008, Blood et al. 2004, Butterworth et al. 2003, Ceballos-Baumann et al. 1997, Ibanez et al. 1999, Peller et al. 2006). Außerdem konnte bei Schreibkrampf-Patienten eine Überaktivierung des Zerebellums während des Schreibens gezeigt werden (u. a. Odergren et al. 1998, Preibisch et al. 2001).

Während der Erstellung dieser Arbeit konnten 3 Studien identifiziert werden, die Schreibkrampf-Patienten mittels resting state FMRT (rs-FMRT) untersucht haben (Delnooz et al. 2012, Dresel et al. 2014, Mohammadi et al. 2012).

Mohammadi et al. (2012) konnten in einer rs-fMRT Studie mit 16 Patienten und 16 Probanden zeigen, dass bei Schreibkrampf-Patienten Veränderungen im sensomotorischen Ruhenetzwerk (SMN) und im Default Mode Netzwerk (DMN) vorliegen. In den meisten Studien umfasst das DMN Anteile des präfrontalen Kortex, des anterioren und des posterioren Zingulums (PCC), des inferioren temporalen Gyrus und der superioren parietalen Regionen (wie auch bei Damoiseaux et al. 2006, Gusnard und Raichle 2001, Greicius et al. 2003). Bei Mohammadi et al. (2012) waren zusätzlich Teile der Basalganglien Elemente des DMN. Schreibkrampf-Patienten wiesen in dieser Studie (Mohammadi et al. 2012) im DMN eine erhöhte

Konnektivität im linken Putamen auf. Im SMN zeigte sich bei den Schreibkrampf-Patienten eine reduzierte Konnektivität im Bereich des linken primär somatosensorischen Kortex.

Delnooz et al. (2012) konnten zeigen, dass bei Schreibkrampf-Patienten im Ruhezustand eine reduzierte funktionelle Konnektivität im Bereich der linken Hemisphäre zwischen dem Lobulus parietalis superior und einer dorsalen präzentralen Region vorliegt.

Dresel et al. (2014) konnten zeigen, dass bei Schreibkrampf-Patienten aktivitätsunabhängig eine reduzierte Konnektivität zwischen linkem SMC und linkem lateralen prämotorischem Kortex, linkem Thalamus und linkem und rechtem Pallidum vorliegt. Zudem wurde eine reduzierte Konnektivität zwischen linkem primär motorischen Kortex und präfrontalen Regionen, präsupplementär motorischen Regionen und rechtem SMC identifiziert. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass unterschiedliche zerebelläre Regionen (rechter Nucleus dentatus, rechtes crus I, rechtes und linkes crus II) eine stärkere negative funktionelle Konnektivität zu primär und sekundär sensomotorischen Regionen aufweisen.

### **1.3 Grundlagen der MRT- und fMRT-Bildgebung**

#### **1.3.1 Magnetresonanztomographie**

Die Basis der Magnetresonanztomographie (MRT) ist der Spin (Eigendrehimpuls) bestimmter Atomkerne (überwiegend der Wasserstoffatome) des zu untersuchenden Gewebes. Werden diese Protonen einem externen Magnetfeld ausgesetzt (im MRT ist dieses Magnetfeld longitudinal ausgerichtet), richten sich die Achsen, um die sich die Protonen drehen, an diesem äußeren Magnetfeld aus. Mittels eines Hochfrequenzpulses (HF-Puls), der senkrecht zum Hauptmagnetfeld positioniert ist, werden die Protonen aus ihrer Gleichgewichtslage ausgelenkt. Nachdem der HF-Puls abgeschaltet wird, rotieren die magnetisierten Wasserstoffatome zurück in die Gleichgewichtslage. Die transversale Komponente erzeugt dabei ein messbares elektromagnetisches Signal, aus dem computergestützt ein MRT-Bild ermittelt werden kann (Kauffmann et al. 2001, Reiser et al. 2006, Schneider et al. 2007).

Es werden unterschiedliche Sequenz-Formen bei der MRT-Bildgebung unterschieden. Neben der Gradienten-Echo- und der Spin-Echo-Sequenz gibt es

eine besonders schnelle Form der Bildgebung, die in der vorliegenden Arbeit angewandt wurde: die echoplanare Bildgebung (echo planar imaging, EPI). Hier wird eine Schicht in weniger als 1/10 Sekunde aufgenommen (Mansfield et al. 1977, Schneider et al. 2007). Diese Geschwindigkeit ist möglich, weil alle Phasen- und Frequenzkodierschritte in einer Schicht nach einer einzigen HF-Anregung durchgeführt werden (Kauffmann et al. 2001, Reiser et al. 2006).

In dieser Studie wurden die MRT-Aufnahmen mit einer T2\*-Gewichtung erstellt. Bei T2 gewichteten MRT-Aufnahmen wird die Verzögerung der transversalen Magnetisierung gemessen. Diese ist auf die molekulare Struktur des Gewebes zurückzuführen. Vorteil der T2\*-Gewichtung ist, dass zusätzlich Inhomogenitäten des Magnetfeldes erfasst werden. Diese Bilder sind sensitiver gegenüber magnetischer Eigenschaften der Probe (Kauffmann et al. 2001, Reiser et al. 2006, Schneider et al. 2007). Das ist der Grund, weshalb diese Gewichtung bei der funktionellen MRT zum Einsatz kommt, die im folgenden Kapitel erläutert wird.

### **1.3.2 funktionelle Magnetresonanztomographie**

Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) handelt es sich um ein Verfahren, mit dem es ermöglicht wird, die Gehirnaktivität und funktionelle Konnektivität nicht-invasiv zu beurteilen. Dieses Verfahren wird seit den frühen 90er-Jahren in Klinik und Forschung angewendet (Calhoun et al. 2003). Die fMRT-Bildgebung macht es u. a. möglich, einen Kontrast zwischen aktiven und ruhenden Hirnregionen abzubilden.

Die BOLD-fMRT (blood oxygen level dependency) liefert von allen nicht-invasiven Methoden den stärksten Kontrast in der Bildgebung, diese hat außerdem keine Nebenwirkungen und ist deshalb am weitesten verbreitet. Grundlage des BOLD-Kontrastes sind die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem (diamagnetisch) und desoxygeniertem (paramagnetisch) Blut. Werden Zellverbände im Gehirn aktiv, führt dies zu einem veränderten Blutfluss sowie einem veränderten Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Blut (Calhoun et al. 2003). Entscheidend ist hierbei, dass das Oxyhämoglobin (Hämoglobin mit gebundenem Sauerstoff) ähnliche magnetische Eigenschaften hat wie das Hirngewebe (diamagnetisch), Desoxyhämoglobin (ohne gebundenen Sauerstoff)

hingegen paramagnetisch ist und zu einer Verkürzung der Querrelaxationszeit  $T_2^*$  führt. Daraus folgt, dass ein vermehrtes Vorkommen von Desoxyhämoglobin zur Verminderung des MRT-Signals führt. Verbraucht das Gehirn Sauerstoff, wird in diesem Gehirnareal der Blutfluss und somit die Oxyhämoglobinkonzentration erhöht. Bis es zu dieser Erhöhung kommt, vergehen ca. 4 Sekunden. Man spricht von der hämodynamischen Antwortfunktion. Daraus folgt eine lokale Vergrößerung von  $T_2^*$  und somit eine Erhöhung des MRT-Signals.

Vergleicht man nun die fMRT-Bilder derselben Gehirnregion in Ruhe und in Aktion, kann aus dieser Differenz der Ort der kortikalen Aktivierung ermittelt werden.

Eine grundlegende Arbeit, die den Zusammenhang zwischen erhöhtem BOLD-Kontrast und erhöhter neuronaler Aktivität zeigen konnte, stammt von Logothetis et al. (2001). In dieser fMRT-Studie wurden Affen Sonden in den Kortex implantiert. Dadurch konnte ermittelt werden, dass der BOLD-Kontrast mit den lokalen Feldpotentialen (local field potential, LFP) korreliert. Daraus wurde geschlossen, dass der BOLD-Kontrast Korrelat afferenter Signale und intrakortikaler neuronaler Aktivität ist. Die efferenten Impulse haben dabei kaum Einfluss auf den BOLD-Kontrast (Logothetis et al. 2001).

Ein relativ niedriges Kontrast-Rausch-Verhältnis (contrast-to-noise-ratio, CNR) des BOLD-Effektes limitiert die fMRT. Zu möglichen Störquellen zählen: Kopfbewegungen sowie Herz- und Lungenaktivität, die den zerebralen Blutfluss verändern können (Calhoun et al. 2003).

### **1.3.3 fMRT-Untersuchung im Ruhezustand**

Während bei aufgabenbezogenen fMRT-Untersuchungen die relevanten Oszillationen der Neuronen im Bereich von 30 bis 150Hz liegen (Logothetis et al. 2001), sind bei den RSN-Frequenzen von 0.01 bis 0.1Hz (Biswal et al. 1995, Damoiseaux et al. 2006, Khader et al. 2008) von Bedeutung. Diese niederfrequenten Oszillationen führen zu Schwankungen im zeitlichen Verlauf des BOLD-Signals. Diese Schwankungen des BOLD-Signals werden Voxel für Voxel verglichen, um korrelierende Schwankungen im Zeitverlauf zu identifizieren und so einem bestimmten Areal zuzuordnen. Korrelieren die Schwankungen des BOLD-Signals in

mehreren Voxeln, geht man davon aus, dass diese Hirnregionen miteinander in Verbindung stehen. Diese Verbindung von verschiedenen Hirnarealen wird auch als funktionelle Konnektivität bezeichnet (Fox et al. 2007). Um Netzwerke zu identifizieren, kann u. a. eine Unabhängigkeitsanalyse (independent component analysis ICA) des Bildmaterials durchgeführt werden. Ziel dieser ICA ist es, funktionelle Netzwerke zu identifizieren, die räumlich unabhängig und zeitlich synchron sind (Celone et al. 2006).

### **1.4 Ruhenetzwerke**

#### **1.4.1 Grundlagen zu Ruhenetzwerken**

Seit einigen Jahren wird die fMRT auch genutzt, um das menschliche Gehirn im Ruhezustand (resting state, rs) zu erforschen. Bei der Untersuchung zerebraler und zerebellärer Ruhenetzwerke (resting state networks, RSN) liegt der Fokus auf der Identifizierung neuronaler Schaltkreise des Gehirns, die im Ruhezustand miteinander in Verbindung stehen (Miall und Robertson 2006).

Analysen der rs-fMRT-Aufnahmen können mittels Festlegung von Zielbereichen (region of interest, ROI) durchgeführt werden. Ebenso können zuvor identifizierte Netzwerke (bspw. mittels GIFT) analysiert werden, ohne dass durch den Wissenschaftler ROIs festgelegt werden müssen. Man spricht dann von einem hypothesenfreien Ansatz, der vor allem bei explorativen Studien von Vorteil ist (Beckmann et al. 2005, Calhoun et al. 2001, De Luca et al. 2006).

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass es sich bei den RSN nicht um Artefakte handelt, sondern um Netzwerke mit physiologischem Korrelat. Dafür spricht, dass die meisten Ruhenetzwerke von verschiedenen Arbeitsgruppen bei Patienten und Probanden beständig reproduziert werden konnten (Beckmann et al. 2005, Damoiseaux et al. 2006, De Luca et al. 2006, Heuvel et al. 2009). Auch die Unabhängigkeit der einzelnen RSN wurde mehrfach belegt (Calhoun & Adali 2006, Calhoun et al. 2001, Esposito et al. 2005, Garrity et al. 2007, McKeown et al. 1998). Positronen Emissions Tomographie (PET) (Raichle et al. 2001) und die Magnetoenzephalographie (Brookes et al. 2011) konnten ebenfalls das

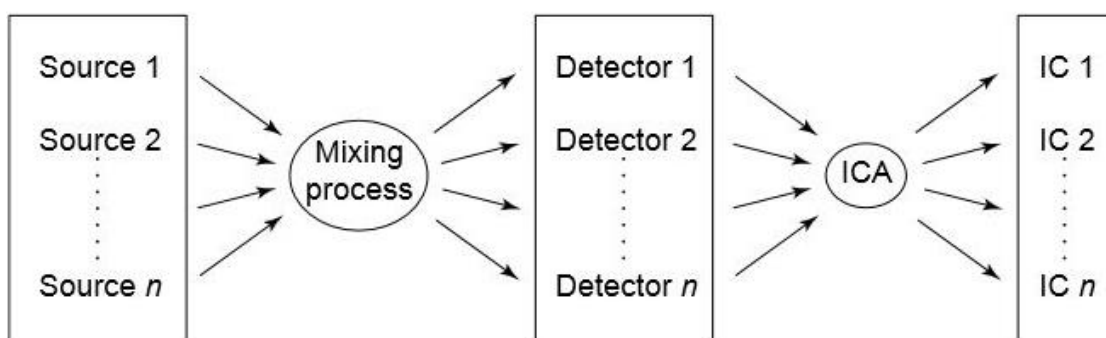
Vorhandensein von RSN bestätigen. Im Tierexperiment (Scholvinck et al. 2010, Shmuel und Leopold 2008) sowie am Menschen (Jann et al. 2010) konnte gezeigt werden, dass Verteilungsmuster in der Elektro-enzephalographie (EEG) auch mit den durch fMRT-Untersuchungen ermittelten RSN korrelieren. Ebenso kam eine DTI-Studie (Heuvel et al. 2009) zu dem Ergebnis, dass die kortikalen Regionen etablierter RSN von anatomisch vorhandenen Faserbahnen verbunden werden.

Diese Arbeiten und deren Kongruenz lassen nur wenig Zweifel an einem physiologischen Ursprung der RSN zu.

### 1.4.2 Einführung in die Unabhängigkeitsanalyse

Das zentrale mathematische Verfahren, um aus den gewonnenen fMRT-Aufnahmen die RSN zu ermitteln ist die Unabhängigkeitsanalyse (independent component analysis, ICA). Dabei handelt es sich um ein Verfahren der multivariaten Statistik mit dem Ziel, unabhängige Komponenten aus einer Mischung statistisch unabhängiger Zufallsvariablen zu berechnen (s. Abb. 2).

Bearbeitet man fMRT-Aufnahmen, kann durch die ICA eine zweidimensionale Datenmatrix (Zeit x Voxel) in Zeitläufe (time courses) und räumliche Abbildungen (spatial maps) zerlegt (Beckmann et al. 2005) werden. Hieraus kann eine zuvor festgelegte Anzahl von unabhängigen Komponenten ermittelt werden. Dabei handelt es sich zum Teil um Artefakte, andernteils um RSN. Detaillierter wird dieses Verfahren im Methodenteil beschrieben (s. Kap. 3.3.2.3).



**Abb. 2** ICA. Aus Brown et al. 2001. Verschiedene Signalquellen (Source 1 etc.) werden durch einen unbekanntem Vorgang vermischt (Mixing process). Die gemischten Signalquellen werden von einer Anzahl von Detektoren (Detector 1 etc.) aufgenommen und durch die ICA unabhängigen Komponenten (independent component, IC) zugeordnet.



---

### **1.4.3 Was bedeuten Veränderungen der intra-Netzwerk-Konnektivität?**

Werden in einer Studie gesunde Probanden mit Patienten verglichen und finden sich Veränderungen innerhalb eines Netzwerkes bezüglich der funktionellen Konnektivität, stellt sich die Frage, wie diese Ergebnisse zu interpretieren sind.

Die Annahme, dass die Regionen des Gehirns, die häufig miteinander „arbeiten“ in Ruhe ein RSN bilden, ist die am häufigsten geäußerte Hypothese (Heuvel et al. 2009). Demzufolge könnte eine Veränderung der funktionellen Konnektivität im Vergleich zur gesunden Kontroll-Gruppe darauf hinweisen, dass bei der Patienten-Gruppe bestimmte Hirnregionen häufiger bzw. weniger häufig miteinander in Verbindung stehen. Diese Hypothese erscheint auch deshalb plausibel, weil mehrfach gezeigt werden konnte, dass durch motorisches und nicht-motorisches Lernen bei Probanden die funktionelle Konnektivität innerhalb bestimmter Ruhe-Netzwerke erhöht werden konnte (Albert et al. 2009, Ma et al. 2011, Zhang et al. 2014).

In Bezug auf fokale Dystonien könnte man Veränderungen, also die vermehrte bzw. reduzierte Konnektivität bestimmter Hirnareale innerhalb eines Netzwerkes, mit der Annahme begründen, dass diese durch eine reduzierte Hemmung der sensomotorischen Netzwerke bzw. durch sensorische Fehlfunktionen verursacht werden.

## 2. Fragestellung

Betrachtet man die pathophysiologischen Konzepte und die bisherigen Forschungsarbeiten, bleibt immer noch unklar, welche Regionen bzw. Netzwerke des Gehirns maßgeblich für die Pathophysiologie des Schreibkrampfes im Ruhezustand verantwortlich sind.

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, durch die Ermittlung von Ruhenetzwerken und deren Vergleich bei Gesunden und Patienten weitere Erkenntnisse zum Verständnis gestörter funktioneller Konnektivität bei Schreibkrampf-Patienten im Ruhezustand zu gewinnen. Es sollen Veränderungen der Konnektivität innerhalb ausgewählter Ruhenetzwerke identifiziert werden. Da eine Störung des sensomotorischen Systems eine bedeutende Rolle für das Verständnis der fokalen Dystonie darstellt, wurden Netzwerke untersucht, die Hirnregionen mit senso-motorischen Aufgaben beinhalten. Ebenso soll analysiert werden, ob Veränderungen innerhalb der RSNs der Patienten mit den Variablen Krankheitsdauer oder Schweregrad korrelieren.

Als Hypothese wird zugrunde gelegt, dass es bei Schreibkrampf-Patienten in Ruhe Veränderungen der funktionellen Konnektivität innerhalb bestimmter Ruhenetzwerke gibt. Sollten solche Veränderungen in Ruhe festgestellt werden, könnte dies Ausdruck einer Prädisposition sein, die bei der Durchführung von Schreibbewegungen zur dystonen Klinik beiträgt.

Konkret ergeben sich hieraus zwei Fragestellungen:

1. Liegen bei Schreibkrampf-Patienten Veränderungen der funktionellen Konnektivität innerhalb von RSNs vor, die sensorische bzw. motorische Funktionen erfüllen?
2. Zeigen sich innerhalb der Patienten-Gruppe intra-Netzwerk-Veränderungen abhängig von Krankheitsdauer und Schweregrad der Erkrankung?

## **3. Material und Methodik**

### **3.1 Patienten und Probanden**

Die Studie schließt 15 rechtshändige Patienten und Patientinnen (8 Männer, 7 Frauen) und 15 rechtshändige Probanden und Probandinnen (7 Männer, 8 Frauen) ein. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt. Alle Teilnehmer wurden vor Beginn über das Studiendesign und den genauen Hergang aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung. Die Probanden-Gruppe wurde der Patienten-Gruppe hinsichtlich Alter, Geschlecht und dominanter Hand angeglichen.

Die Patienten-Gruppe war zum Zeitpunkt der Messung im Durchschnitt 46,27 Jahre alt. In der Probanden-Gruppe betrug das Durchschnittsalter 46,53 Jahre. Alle Teilnehmer zeigten strukturell einen altersentsprechend unauffälligen MRT-Befund des Gehirns. Es lagen keine weiteren neurologischen Erkrankungen vor. In Tab. 1 finden sich die genauen Angaben zu den demographischen und klinischen Charakteristika der Teilnehmer. In der Patienten-Gruppe wurde dokumentiert, ob und wann Botulinumtoxin (BTX) - Injektionen erfolgt sind, wie lange die Krankheit bestand und welche Dystonieform vorlag. Der Zeitraum zwischen letzter BTX-Injektion und Durchführung der fMRT-Untersuchung betrug mindestens 4 Monate. Anhand von Videoaufzeichnungen der Patienten wurde der Schweregrad der Dystonie anhand von Arm Dystonia Disability Scale (ADDS) und Writer's Cramp Rating Scale (WCRS) ermittelt (Wissel et al. 1996). Dabei handelt es sich um Skalen zur Beurteilung der funktionellen Einschränkungen der Betroffenen.

### 3. Material und Methodik

	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht	BTX <sup>b</sup>	Dystonieform	Krankheitsdauer <sup>a</sup>	ADDS <sup>c</sup>	WCRS <sup>d</sup>
<b>Patienten</b>							
P1	64	W	Ja (42)	Dyston	22	80	9
P2	52	M	Ja (9)	Einfach	11	80	9
P3	39	M	-	Dyston	5	55	5
P4	56	M	-	Dyston	7	45	14
P5	60	W	-	Einfach	6	77	3
P6	60	W	Ja (44)	Einfach	27	75	11
P7	45	W	Ja (4)	Dyston	19	25	15
P8	23	W	-	Einfach	9	80	14
P9	35	M	Ja (4)	Dyston	13	70	9
P10	60	M	Ja (53)	Dyston	24	0	22
P11	55	W	Ja (42)	Einfach	7	75	11
P12	25	M	Ja (4)	Einfach	2	80	12
P13	47	W	Ja (8)	Einfach	4	80	4
P14	32	M	-	Einfach	2	65	18
P15	41	M	Ja (5)	Einfach	3	65	13
Mean <sup>e</sup>	46.267		21.5		10.667	63.467	10.733
SD <sup>f</sup>	12.887		20.732		8.466	23.579	8.388
<b>Gesunde</b>							
G1	58	M					
G2	60	W					
G3	49	M					
G4	50	W					
G5	60	W					
G6	43	M					
G7	66	W					
G8	31	W					
G9	61	W					
G10	43	M					

G11	38	M
G12	35	M
G13	32	M
G14	43	W
G15	29	W
Mean <sup>e</sup>	46.533	
SD <sup>f</sup>	12.258	

**Tab. 1** Demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer. <sup>a</sup> In Jahren zum Zeitpunkt der Messung; <sup>b</sup> Patienten, die vor der Studie mit Botulinum Toxin behandelt wurden. In Klammern ist der Zeitraum zwischen letzter BTX-Injektion und rs-fMRT-Bildgebung in Monaten angegeben; <sup>c</sup> Arm Dystonia Disability Score; <sup>d</sup> Writer's Cramp Rating Scale; <sup>e</sup> Mean (Durchschnitt); <sup>f</sup> Standard Deviation (Standardabweichung).

## 3.2 Versuchsaufbau

Die MRT-Bilder wurden mit einem 3-Tesla-Scanner (Philips Achieva, Standort: München, Klinikum rechts der Isar, Neuro-Kopf-Zentrum) und einer Acht-Kanal Standard-Kopfspule aufgenommen. Der Kopf der Teilnehmer wurde mit Schaumstoff gepolstert, um Bewegungen zu minimieren. Die Patienten wurden angewiesen, ihre Augen während der Messung geschlossen zu halten, sich zu entspannen, möglichst wenig zu denken und nicht einzuschlafen. Die Messung dauerte insgesamt ca. 20 Minuten. Die Patienten erhielten für die Dauer der Messung eine Glocke, die sie bei auftretenden Problemen betätigen sollten.

Es wurden pro Teilnehmer 300 T2\* gewichtete MRT-Bilder aufgenommen. Hierfür wurde eine EPI-Sequenz (echo planar imaging) mit den folgenden Parametern verwendet: slices: 36; voxel size: 3 x 3 x 3 mm<sup>3</sup>; repetition time: 2200 ms; echo time: 30 ms; Field of View: 216 x 216 mm<sup>2</sup>. Ebenso wurde für jeden Teilnehmer ein hochauflösendes T1-gewichtetes MRT-Bild zur Registrierung (registration) und Vorverarbeitung (preprocessing) erstellt. Dazu wurde eine MPRAGE-Sequenz (multi planar rapid acquisition gradient) verwendet.

Die Verarbeitung der so gewonnenen Daten erfolgte mit den Matlab-basierten Anwendungen SPM 8 und GIFT v1.3h. Die Matlab-Software (Mathworks, Natick, USA) ist zur Lösung mathematischer Probleme entwickelt worden. Seine Funktionsweise basiert u. a. auf numerischen Berechnungen mithilfe von Matrizen.

## **3.3 Verarbeitung der MRT-Daten**

### **3.3.1 Datenvorverarbeitung mit SPM 8**

Bevor mit den Daten, die man mithilfe der MRT-Messungen erhalten hatte, statistische Vergleiche berechnet werden konnten, musste eine Datenvorverarbeitung (preprocessing) durchgeführt werden. Dieses preprocessing wurde jeweils für den Datensatz der einzelnen Studienteilnehmer mit der SPM 8-Software (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) durchgeführt. Bei dieser Software (Statistical Parametric Mapping, SPM) handelt es sich um ein Programm, das zur Analyse funktioneller Zusammenhänge bei fMRT-Untersuchungen eingesetzt wird.

Die ersten drei Bilder jedes Datensatzes wurden wegen des Magnetisierungs-Gleichgewicht-Effektes (scan equilibration effect), entfernt, da aus diesem Effekt artifizielle Ergebnisse resultieren könnten. Anschließend erfolgte mit SPM die Ausrichtung der einzelnen Bilder (realignment) um Bewegungsartefakte zu minimieren, die Ko-Registrierung (coregistration) zum strukturellen Bild, eine Normalisierung (normalization) auf den MNI-Raum (Montreal Neurological Institute) und eine Glättung der Daten mit einem Gauss-Kernel (smoothing), um Rauschen (noise) zu minimieren.

### **3.3.2 Weiterverarbeitung der vorverarbeiteten Daten mit GIFT**

Die so vorverarbeiteten Daten wurden mithilfe der GIFT-Software v1.3h analysiert (<http://mialab.mrn.org/software/#gica>). Das Akronym GIFT steht für **Group ICA of FMRI Toolbox**. GIFT ist eine MatLab-basierte Anwendung, mit deren Hilfe aus vorverarbeiteten Daten Ruhenetzwerke berechnet werden können.

Die Analyse mit GIFT wurde getrennt für die Probanden-Gruppe und die Patienten-Gruppe durchgeführt. Sowohl in der Patienten-Gruppe als auch in der Probanden-Gruppe konnten die relevanten Ruhenetzwerke identifiziert und verglichen werden.

#### **3.3.2.1 Datenvorverarbeitung**

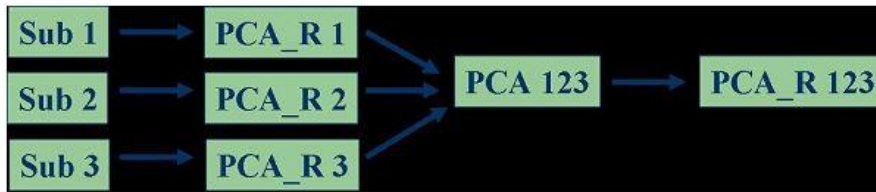
Nach der Datenvorverarbeitung der Daten mit SPM 8 benötigt auch die GIFT eine Datenvorverarbeitung. Dieser Schritt steht nicht in Verbindung mit der Vorverarbeitung durch SPM 8. Bei der Vorverarbeitung der GIFT im Rahmen der hier dargestellten Studie wurde erneut eine Normalisierung durchgeführt; hier eine Intensitäts-Normalisierung (intensity normalization), die die Aufgabe hat, den Durchschnitt des BOLD-Zeitverlaufs für jedes Voxel der EPI-Daten auf 100 zu skalieren, um eine Vergleichbarkeit der einzelnen Datensätze (je ein Datensatz pro Teilnehmer) herzustellen.

#### **3.3.2.2 Hauptkomponentenanalyse**

Der zugrunde liegende Datensatz (s. Abb. 3, z.B. „Sub 1“) hat die Struktur einer Matrix. Ziel der Hauptkomponentenanalyse (principal component analysis, PCA) (s. Abb. 3, z.B. „Sub 1 → PCA\_R1“) ist es, die einzelnen Datenpunkte dieser Matrix in einen neuen Raum zu projizieren, um die Datenmenge zu reduzieren. Dabei ist entscheidend, dass möglichst wenig relevante Informationen verloren gehen und vorliegende Redundanz in Datenpunkten zusammengefasst wird. Mathematisch wird eine Hauptachsentransformation durchgeführt. D. h., dass die Korrelation mehrdimensionaler Merkmale durch die Überführung in einen Vektorraum mit neuer Basis minimiert wird.

Im nächsten Schritt werden die insgesamt 15 so reduzierten individuellen Datensätze (Probanden- bzw. Patienten-Gruppe) in einem gemeinsamen Datensatz zusammengefasst (s. Abb. 3, „PCA\_R 1 + PCA\_R 2 + PCA\_R 3 → PCA 123“).

Dieser Datensatz wird erneut einer PCA unterworfen und es ergibt sich, wie in Abb. 3 dargestellt, ein gemeinsamer reduzierter Datensatz für die Patienten- bzw. Probanden-Gruppe (s. Abb. 3 „PCA\_R 123“).



**Abb. 3** PCA. Aus Rachakonda et al. 2010, Sub = Subject, R = Reduced, PCA = Principal Component Analysis.

#### 3.3.2.3 Unabhängigkeitsanalyse

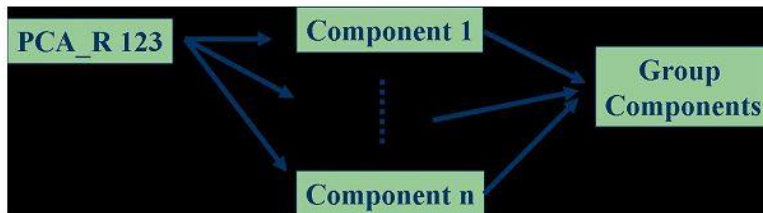
Aus diesem reduzierten Datensatz („PCA\_R 123“, s. Abb. 3 und Abb. 4) wurden mithilfe der Unabhängigkeitsanalyse (independent component analysis, ICA) für die Patienten-Gruppe bzw. die Probanden-Gruppe jeweils 39 unabhängige Komponenten (independent components, IC, s. Abb. 4 „Component n“) ermittelt (s. Kapitel 1.4.2 Einführung in die Unabhängigkeitsanalyse).

Die Anzahl der unabhängigen Komponenten wurde mit dem in der GIFT implementierten MDL-Algorithmus ermittelt. MDL steht für **M**inimum **D**escription **L**ength und beschreibt ein mathematisches Verfahren, das Regelmäßigkeiten in einem Datensatz identifizieren kann. In Bezug auf unsere Daten wurden mithilfe der MDL die Daten jedes einzelnen Teilnehmers analysiert und die Anzahl der vorhandenen unabhängigen Komponenten ermittelt. Anschließend wurde aus den ermittelten unabhängigen Komponenten aller Datensätze (jeweils ein Datensatz pro Teilnehmer) die maximale und die minimale Anzahl sowie der Median der Anzahl der unabhängigen Komponenten angegeben. Die Anzahl der so geschätzten unabhängigen Komponenten entspricht dem Median der unabhängigen Komponenten jedes einzelnen Datensatzes. In dieser Studie wurde mithilfe der MDL-Funktion ein Median der unabhängigen Komponenten von 39 ermittelt. Mit diesem Zahlenwert wurde die Unabhängigkeitsanalyse durchgeführt.

Bei der Unabhängigkeitsanalyse handelt es sich um eine lineare Transformationen, die mithilfe von Multiplikationen der verschiedenen Matrizen durchgeführt werden (Brown et al. 2001). Die ICA kann mit verschiedenen Algorithmen durchgeführt werden. In der hier vorliegenden Arbeit wurde der etablierte Infomax-Algorithmus gewählt, um die unabhängigen Komponenten zu berechnen.



Der Infomax-Algorithmus maximiert den Informationstransfer der Unabhängigkeitsanalyse. Artefakte von fMRT-Daten haben typischerweise sub-Gauß'sche Verteilungen. Die Daten, die zur Darstellung der Ruhenetzwerke von Interesse sind, weisen hingegen super-Gauß'sche Verteilungen auf. Der Infomax-Algorithmus trennt diese Verteilungsmuster voneinander (Rachakonda et al. 2010).

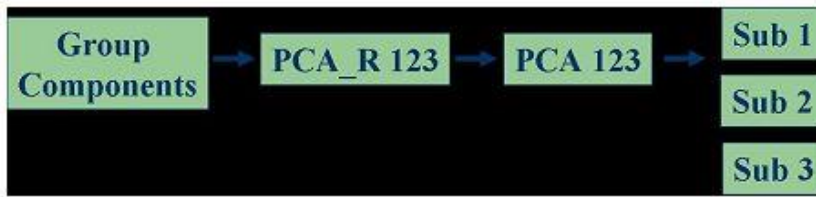


**Abb. 4** ICA. Aus Rackakonda et al. 2010, ICA = Independent Component Analysis

Ein Problem dieses Analyseverfahrens ist die mangelnde Reliabilität der einzelnen Komponenten. Um dieses Problem zu bewältigen, wurde die in der GIFT implementierte ICASSO-Toolbox verwendet. Ziel von ICASSO ist es, die Beständigkeit der unabhängigen Komponenten zu bestimmen. Mit ICASSO wurde die ICA mehrfach berechnet (in der hier durchgeführten Studie 20-mal). Daraufhin wurden die stabilsten Komponenten ausgewählt. Die dabei gewählte Option „Randlnit“ (**R**andom **I**nitial **V**alues) bedeutet, dass der Algorithmus bei jeder seiner Berechnungen mit unterschiedlichen Werten beginnt. Der Ausgangswert der ICA beeinflusst die Ergebnisse, weshalb mit diesem Vorgehen die stabilsten Komponenten bestimmt werden.

#### 3.3.2.4 Rekonstruktion

Die Komponenten, die man über die ICA erhält, sind Gruppenkomponenten (jeweils der Patienten-Gruppe bzw. der Probanden-Gruppe). Um diese Gruppenkomponenten und die Komponenten der einzelnen Patienten bzw. der einzelnen gesunden Kontrollen als Hirnkarten darzustellen, wurde mit der GIFT-Toolbox eine Rekonstruktion (back-reconstruction, BR) durchgeführt (s. Abb. 5).



**Abb. 5** BR. Aus Rachakonda et al. 2010, BR = Back Reconstruction

Die ausgewählte BR ist in dieser Arbeit GICA 2 (GICA = group ICA). Die damit berechneten Komponenten auf Gruppen- (s. Abb. 5, „PCA 123“), Probanden- und Patientenebene (s. Abb. 5 „Sub 1, Sub 2, Sub 3“) wurden innerhalb dieses Arbeitsschrittes voxelweise einem statistischen Test unterzogen um die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Voxel zu minimieren.

Nachdem die durch die fMRT-Untersuchung gewonnenen EPI-Daten die Datenvorverarbeitung, die Schätzung der Anzahl der unabhängigen Komponenten, die Hauptkomponentenanalyse, die Unabhängigkeitsanalyse und die Rekonstruktion durchlaufen haben, erhält man die unabhängiger Komponenten für die Patienten- und die Probanden-Gruppe und die jeweils 39 unabhängigen Komponenten der einzelnen Patienten und Probanden.

#### 3.3.2.5 Identifizierung der Ruhenezwerke

Die so erhaltenen unabhängigen Komponenten enthalten die gesuchten Ruhenezwerke und artifizielle Netzwerke. Um diese objektiv zu differenzieren, ist es möglich, die Netzwerke mithilfe einer in der GIFT-Toolbox implementierten Regressionsanalyse zu identifizieren.

Vor diesem Schritt ist es notwendig, festzulegen, welche Ruhenezwerke identifiziert werden sollen (s. Kapitel 5.2 Auswahl der untersuchten Ruhenezwerke). In dieser Studie wurden das zerebelläre Netzwerk (cerebellar network, CN) (Albert et al. 2009, Binnewijzend et al. 2012, Pendse et al. 2011, Smith et al. 2009) inklusive Bereiche des Thalamus, das sensomotorische Netzwerk (sensorimotorfunction network, SMN) (Allen et al. 2011, Beckmann 2005, Calhoun et al. 2008, Fox et al. 2007, Smith et al. 2009), das laterale sensomotorische Netzwerk (lateral motor function network, LMFN) (Allen et al. 2011) das Default Mode Netzwerk (default mode network, DMN)

(Allen et al. 2011, Beckmann et al. 2005, Calhoun et al. 2008, Cohen et al. 2008, Damoiseaux et al. 2006, De Luca et al. 2006, Fox et al. 2007, Smith et al. 2009) und das primär visuelle Netzwerk (primary visual network, PVN) (Allen et al. 2011, Beckmann et al. 2005, Calhoun et al. 2008, Damoiseaux et al. 2006, De Luca et al. 2006, Smith et al. 2009) ausgewählt. Das Basalganglien Netzwerk, das u. a. von Robinson et al. (2009) identifiziert wurde konnte in der vorliegenden Arbeit nicht reproduziert werden.

Zur Durchführung der Identifizierung der Netzwerke mithilfe der Regressionsanalyse sind sogenannte Schablonen von Standardnetzwerken (templates) nötig. In dieser Studie wurden templates des Functional Imaging in Neuropsychiatric Disorders Lab verwendet (Lucas Center, Stanford, USA) ([http://findlab.stanford.edu/functional\\_ROIs.html](http://findlab.stanford.edu/functional_ROIs.html)). Die Regressionsanalyse ermöglicht es, eine abhängige Variable (dem template) einer der unabhängigen Variablen (den independent components) zuzuordnen. Der Vorteil dieses Verfahrens ist, dass nicht visuell und dadurch subjektiv entschieden wurde, welche unabhängigen Komponenten die gesuchten Ruhenetzwerke darstellen. Die Ruhenetzwerke, die in dieser Arbeit untersucht werden, wurden mittels der in GIFT implementierten Regressionsanalyse objektiv identifiziert.

### **3.3.3 Datenanalyse und Statistik**

#### **3.3.3.1 Erstellung der Masken mithilfe Einstichproben-t-Test**

Nachdem die zu untersuchenden Netzwerke festgelegt und identifiziert wurden, konnte mittels SPM ein Einstichproben-t-Test (One-sample t-Test, 1STT) mit den Daten (pro Netzwerk 30 Datensätze, bestehend aus den Datensätzen von 15 Patienten und 15 Probanden), berechnet werden. Bei dem Einstichproben-t-Test handelt es sich um einen Signifikanztest der mathematischen Statistik. Aus den Ergebnissen dieser Berechnungen (s. Kapitel 4.1) konnten Masken erstellt werden, die lediglich die Voxel beinhalteten, die im Bereich des jeweiligen Netzwerkes lagen. D. h., dass die Maske eines Netzwerkes aus 30 Datensätzen ermittelt wurde und alle Ruhenetzwerkregionen der Probanden und Patienten beinhaltete. Es wurde so für

jedes der fünf Ruhenetzwerke eine Maske erstellt. Ziel dieses Vorgehens war falsch positive Voxel auszuschließen.

Diese Masken waren für den Vergleich der Netzwerke mit einem Zweistichproben-t-Test erforderlich. Die Masken kamen zum Einsatz, um falsch positive Voxel auszuschließen. In dieser Studie waren die Anforderungen an eine Maske, dass nur die Voxel in der Maske enthalten sind, die entweder im Ruhenetzwerk der Patienten- oder in dem der Probanden-Gruppe vorhanden sind.

#### **3.3.3.2 Gruppenvergleiche mithilfe des Zweistichproben-t-Testes**

Der Vergleich zweier Netzwerke und die Ermittlung ihrer räumlichen Differenz erfolgte in SPM 8 mithilfe des Zweistichproben-t-Testes (Two-sample t-Test, 2STT). Mit dem 2STT wird geprüft, ob die Mittelwerte von zwei Grundgesamtheiten (hier Patienten-Gruppe und Probanden-Gruppe) gleich sind oder sich unterscheiden. Mit SPM 8 wurde dieser 2STT für jedes identifizierte Netzwerk berechnet. Bei der Darstellung der daraus resultierenden Ergebnisse mit SPM 8 wurden die vorher erstellten Masken (vgl. Kapitel 3.3.3.1) als ROI-Maske (region of interest) angewendet.

Zur Berechnung der so ermittelten Ergebnisse wurde der statistische Schwellenwert (threshold) 0.05 FDR (false discovery rate) gewählt. Dabei handelt es sich um eine Korrektur der Ergebnisse mit dem Verfahren der FDR und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05. Eine Korrektur der Ergebnisse mithilfe des FDR ist erforderlich, da bei der Testung multipler Hypothesen die Wahrscheinlichkeit einer Alphafehler-Kumulierung zunimmt. Dabei handelt es sich um Fehler der 1. Art; d. h., dass eine Nullhypothese bei mehrfachen Tests trotz Richtigkeit zurückgewiesen wird. Um dies zu verhindern, kommt die FDR zum Einsatz. Der FDR-Algorithmus berechnet die Signifikanz der einzelnen P-Werte unter Berücksichtigung der Signifikanz der vorhergehenden P-Werte. Daraus resultieren Ergebnisse, die die Probleme multipler Testungen berücksichtigen. Ein wichtiger Vorteil gegenüber der Bonferroni-Korrektur ist, dass die FDR-Korrektur die Alphafehler-Kumulierung präziser neutralisiert.

Zur Darstellung der Ergebnisse wurde ein extent threshold von 20 Voxeln verwendet. Unter extent threshold versteht man einen räumlichen Schwellenwert; d. h., dass in den Abbildungen nur cluster (zusammenhängende Voxel) zu sehen sind, die größer als der extent threshold sind. Grund für dieses Vorgehen ist die Minimierung der Anzeige falsch positiver cluster und, bei der Darstellung der Netzwerke, die Fokussierung der Ergebnisse auf netzwerktypische größere Regionen.

Auf diese Weise wurden die Unterschiede der Ruhenetzwerke zwischen Patienten- und Probanden-Gruppe ermittelt. Die Ergebnisse dieser Netzwerkvergleiche wurden als Ausdruck erhöhter bzw. reduzierter funktionaler Konnektivität bewertet.

#### **3.3.3.3 Regressionsanalysen**

Es wurden Regressionsanalysen mit den zuvor erhobenen Variablen Alter, Erkrankungsdauer und Schweregrad der Dystonie (WCRS und ADDS) (s. Tab. 1) durchgeführt. Hierbei wurde mithilfe von SPM 8 ein Einstichproben-t-Test der einzelnen Gruppennetzwerke mit einer der Variablen berechnet um Korrelationen zu identifizieren.

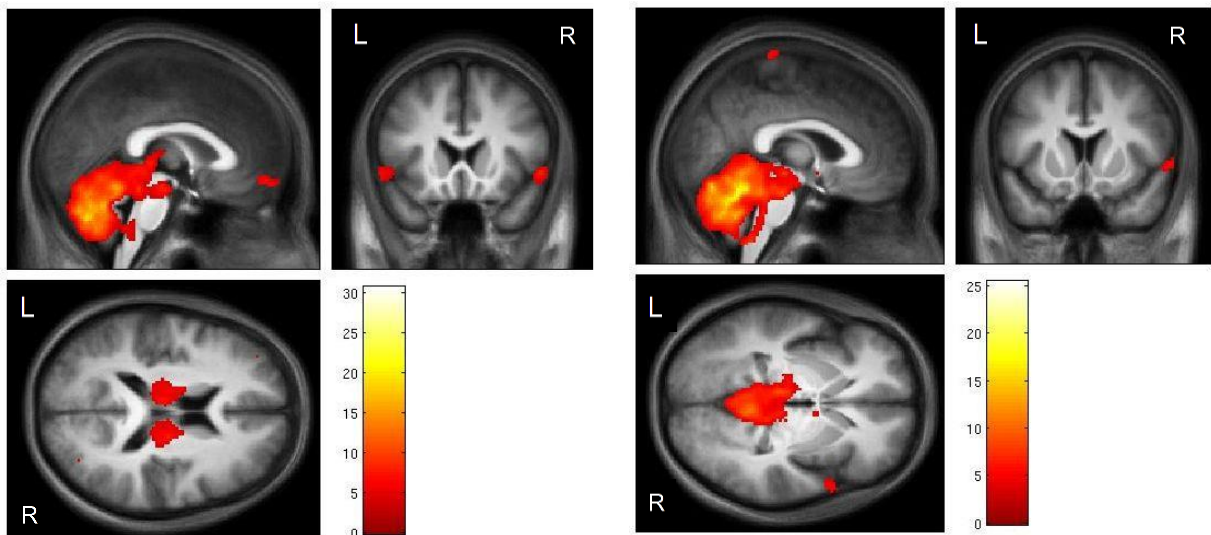
Ziel der Regressionsanalysen war, Zusammenhänge zwischen klinischen Variablen und funktioneller Konnektivität bei Patienten zu identifizieren.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Identifizierte Ruhenetzwerke

#### 4.1.1 Zerebelläres Netzwerk

Anhand des in Kapitel 3 beschriebenen Vorgehens konnte das zerebelläre Netzwerk dargestellt werden. Das Netzwerk der Patienten- bzw. der Probanden-Gruppe umfasste beide zerebellären Hemisphären, den linken und rechten Thalamus sowie Teile des Hirnstamms und des Kortex (s. Abb. 6 und 7). Die genauen Regionen (inklusive der Koordinaten des maximalen t-Werts im MNI-Raum), Clustergröße und t-Wert sind in Tab. 2 aufgeführt.



**Abb. 6** Ergebnis des Einstichproben-t-Tests der 15 Patientendatensätze für das cerebelläre Netzwerk dargestellt mit SPM 8. Der Farbbalken gibt Auskunft über die t-Werte im Ruhenetzwerk. Schwellenwert  $p < 0,01$  FDR, extent threshold 20. Schnittebenen:  $X = 0.7$ ,  $Y = 19$ ,  $Z = -16$ .

**Abb. 7** Ergebnis des Einstichproben-t-Tests der 15 Probandendatensätze für das cerebelläre Netzwerk dargestellt mit SPM 8. Der Farbbalken gibt Auskunft über die t-Werte im Ruhenetzwerk. Schwellenwert  $p < 0,01$  FDR, extent threshold 20. Schnittebenen:  $X = 2$ ,  $Y = 11$ ,  $Z = -4$ .

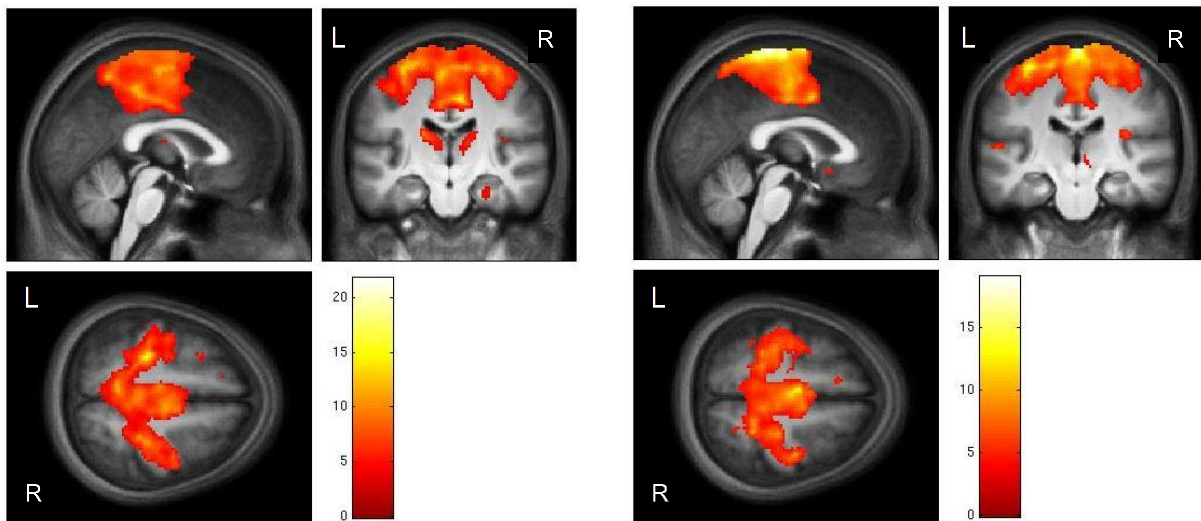
## 4. Ergebnisse

	Koordinate maximaler t-Wert (Submaxima)	t-Wert	Clustergröße	BA
<b>Patienten-Gruppe (Region)</b>				
Zerebellum li. re. Thalamus post. li. re. (VLP, VPL, VA, VPM, CM)	(-18 -66 -24) 20 -68 -24  (-6 -16 12) (6 -16 10)	30.69	22998	-
Gyrus frontalis inf. re.	54 16 -4	8.13	129	44
Gyrus frontalis sup. re.	4 52 -12	7.62	144	10
Gyrus temporalis sup. li.	-58 16 -6	6.33	113	22
Gyrus angularis re.	54 -60 34	5.59	129	39
<b>Probanden- Gruppe (Region)</b>				
Zerebellum li. re. Thalamus post. li. (VLP, VPM, CM) re. (VPM, CM)	(-8 -44 -36) 12 -42 -30  (-6 -22 0) (8 -22 -6)	25.5	22044	-

**Tab. 2** Regionen der am zerebellären Netzwerk beteiligten Strukturen der Patienten- und Probanden-Gruppe mit Informationen zu Koordinaten, t-Wert und Clustergröße. In dieser Tab. sind nur Cluster aufgeführt, die größer als 100 Voxel sind. (VLP = ventrolateral. post. thalamic ncl., VPL = ventropost. lat. thalamic ncl., VA = ventroanterior thalamic ncl., VPM = ventropost med. thalamic ncl., CM = centromedian thalamic ncl.)

### 4.1.2 Sensomotorisches Netzwerk

Das sensomotorische Netzwerk der Patienten-Gruppe bzw. der Probanden-Gruppe umfasste den Gyrus präzentralis und postzentralis (bilateral) sowie Teile der supplementär motorischen Areale und weitere kortikale Areale. Bei der Patienten-Gruppe wurde zusätzlich eine Beteiligung des Thalamus (bilateral) identifiziert (s. Abb. 8 und 9). Die genauen Regionen (inklusive der Koordinaten des maximalen t-Werts im MNI-Raum), Clustergröße und t-Wert sind in Tab. 3 aufgeführt.



**Abb. 8** Ergebnis des Einstichproben-t-Tests der 15 Patientendatensätze für das sensomotorische Netzwerk dargestellt mit SPM 8. Der Farbbalken gibt Auskunft über die t-Werte im Ruhenetzwerk. Schwellenwert  $p < 0,01$  FDR, extent threshold 20. Schnittebenen:  $X = -0.7$ ,  $Y = -19.1$ ,  $Z = 57$ .

**Abb. 9** Ergebnis des Einstichproben-t-Tests der 15 Probandendatensätze für das sensomotorische Netzwerk dargestellt mit SPM 8. Der Farbbalken gibt Auskunft über die t-Werte im Ruhenetzwerk. Schwellenwert  $p < 0,01$  FDR, extent threshold 20. Schnittebenen:  $X = 1.5$ ,  $Y = -23$ ,  $Z = 56.2$ .



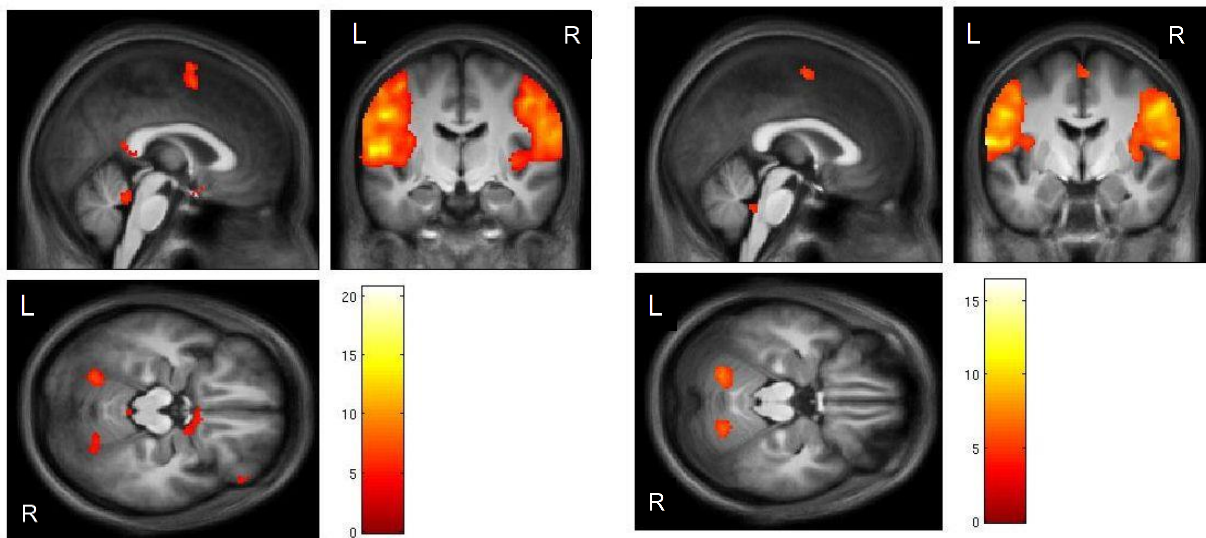
#### 4. Ergebnisse

	Koordinate maximaler t-Wert (Submaxima)	t-Wert	Clustergröße	BA
<b>Patienten-Gruppe (Region)</b>				
Gyrus präzentralis und Gyrus postzentralis li.	-32 -24 66	21.77	15451	
Gyrus präzentralis und Gyrus postzentralis re., supplementär motorische Areale li. und re., Precuneus li. und re., mediales Zingulum	(34 -22 64)			1, 4, 5, 6, 24, 31
li.	(-6 -16 40)			
re.	(8 -18 44)			
Thalamus li. (VLP)	-16 -26 14	14.98	415	-
Gyrus occipitalis med. re.	48 -76 -8	6.86	239	19
Thalamus re. (VLP)	14 -20 14	6.27	128	-
<b>Probanden-Gruppe (Region)</b>				
Gyrus präzentralis und postzentralis li., Gyrus präzentralis und postzentralis re., supplementär motorische Areale li. und re., Precuneus li. und re., mediales Zingulum	-2 -30 76	19.06	13811	
li.	(10 -34 80)			1, 4, 5, 6, 24, 31
re.	(-6 -16 44)			
	(2 -16 42)			
Zerebellum re. (Lobulus 8)	24 -48 -54	9.18	163	-
Inselkortex re.	36 -30 18	6.18	120	13

**Tab. 3** Regionen der am sensomotorischen Netzwerk beteiligten Strukturen der Patienten- und Probanden-Gruppe mit Informationen zu Koordinaten, t-Wert und Clustergröße. Es werden nur Cluster aufgeführt, die mehr als 100 Voxel aufweisen. (VLP = ventrolateral. post. thalamic ncl.)

### 4.1.3 Laterales sensomotorisches Netzwerk

Das laterale sensomotorische Netzwerk der Patienten- bzw. der Probanden-Gruppe umfasste die lateralen Anteile des Gyrus prä- und postzentralis, Bereiche des Zerebellums und weitere kortikale Areale (s. Abb. 10 und 11). Die genauen Regionen (inklusive Koordinaten des maximalen t-Werts im MNI-Raum), Clustergröße und t-Wert sind in Tab. 4 aufgeführt.



**Abb. 10** Ergebnis des Einstichproben-t-Tests der 15 Patientendatensätze für das laterale sensomotorische Netzwerk dargestellt mit SPM 8. Der Farbbalken gibt Auskunft über die t-Werte im Ruhenetzwerk. Schwellenwert  $p < 0,01$  FDR, extent threshold 20. Schnittebenen:  $X = 1.5$ ,  $Y = -12.9$ ,  $Z = -17.1$ .

**Abb. 11** Ergebnis des Einstichproben-t-Tests der 15 Probandendatensätze für das laterale sensomotorische Netzwerk dargestellt mit SPM 8. Der Farbbalken gibt Auskunft über die t-Werte im Ruhenetzwerk. Schwellenwert  $p < 0,01$  FDR, extent threshold 20. Schnittebenen:  $X = 0.7$ ,  $Y = -6$ ,  $Z = -21$ .

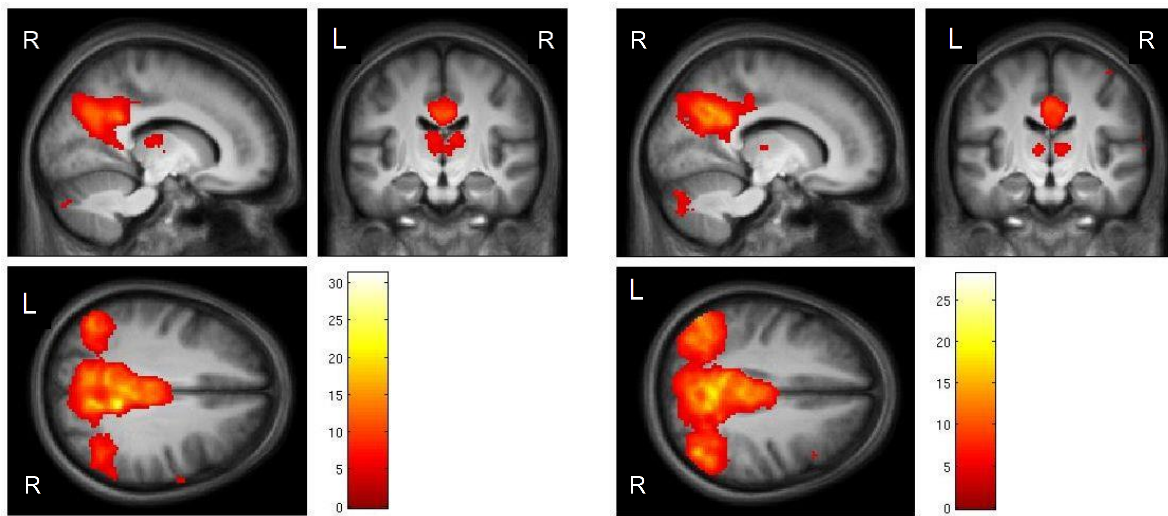
## 4. Ergebnisse

	Koordinate maximaler t-Wert (Submaxima)	t-Wert	Clustergröße	BA
<b>Patienten-Gruppe (Region)</b>				
Gyrus präzentralis und postzentralis re.	-60 -16 12	20.75	6215	1, 4, 6, 40
Gyrus präzentralis und postzentralis li.	62 -4 8	18.29	4535	1, 4, 6, 40
Supplementär motorisches Areal li. und re.	-4 2 66	10.66	305	6
Zerebellum (Lobulus 6)	-22 -66 -16	8.74	131	-
<b>Probanden- Gruppe (Region)</b>				
Gyrus präzentralis und postzentralis li.	-68 -4 14	16.42	3879	1, 4, 6, 40
Gyrus präzentralis und postzentralis re.	50 0 32	14.25	3377	1, 4, 6, 40
Zerebellum (Lobulus 6) li.	-14 -66 -18	8.96	197	-
Zerebellum (Lobulus 6) re.	20 -64 -22	6.13	110	-

**Tab. 4** Regionen der am lateralen sensomotorischen Netzwerk beteiligten Strukturen der Patienten- und Probanden-Gruppe mit Informationen zu Koordinaten, t-Wert und Clustergröße. Es werden nur Cluster aufgeführt, die mehr als 100 Voxel aufweisen.

#### 4.1.4 Default Mode Netzwerk

Das Default Mode Netzwerk der Patienten- bzw. der Probanden-Gruppe umfasste die Regionen des Precuneus, des zingulären Kortex, des Gyrus angularis, des Zerebellums, des Thalamus und weitere kortikale Areale (s. Abb. 12 und 13). Die genauen Regionen (inklusive der Koordinaten des maximalen t-Werts im MNI-Raum), Clustergröße und t-Wert sind in Tab. 5 aufgeführt.



**Abb. 12** Ergebnis des Einstichproben-t-Tests der 15 Patientendatensätze für das Default Mode Netzwerk dargestellt mit SPM 8. Der Farbbalken gibt Auskunft über die t-Werte im Ruhenetzwerk. Schwellenwert  $p < 0,01$  FDR, extent threshold 20. Schnittebenen:  $X = 13.8$ ,  $Y = -15.3$ ,  $Z = 32.3$ .

**Abb. 13** Ergebnis des Einstichproben-t-Tests der 15 Probandendatensätze für das Default Mode Netzwerk dargestellt mit SPM 8. Der Farbbalken gibt Auskunft über die t-Werte im Ruhenetzwerk. Schwellenwert  $p < 0,01$  FDR, extent threshold 20. Schnittebenen:  $X = 13.8$ ,  $Y = -15.3$ ,  $Z = 37.7$ .

## 4. Ergebnisse

	Koordinate maximaler t-Wert (Submaxima)	t-Wert	Clustergröße	BA
<b>Patienten-Gruppe (Region)</b>				
Zingulum post li. re., Zingulum med. li. re., Precuneus li. re., Gyrus angularis li. und re.	(-6 -50 22) 8 -46 28  (-4 -22 30) (4 -20 30)  (-10 -64 32) (10 -64 36)	31.24	12501	7, 23, 24, 31, 39
Gyrus präzentralis re.	66 0 12	7.23	310	4
Thalamus (VLP) li. re.	(-8 -14 6) 10 -16 12	7.21	449	-
Gyrus occipitalis inf. re.	32 -84 -12	6.54	103	19
<b>Probanden-Gruppe (Region)</b>				
Zingulum post li. re., Zingulum med. li. re., Precuneus li. re., Gyrus angularis li. und re.	-4 -48 20 (4 -50 18)  (-4 -30 30) (4 -28 32)  (-4 -62 26) (10 -68 32)	28.09	17104	7, 23, 24, 31, 39
Zingulum ant. li. re.	-2 40 -6 (2 38 -8)	8.40	185	32
Thalamus re. (VA, VLP)	8 -12 6	7.11	239	-

## 4. Ergebnisse

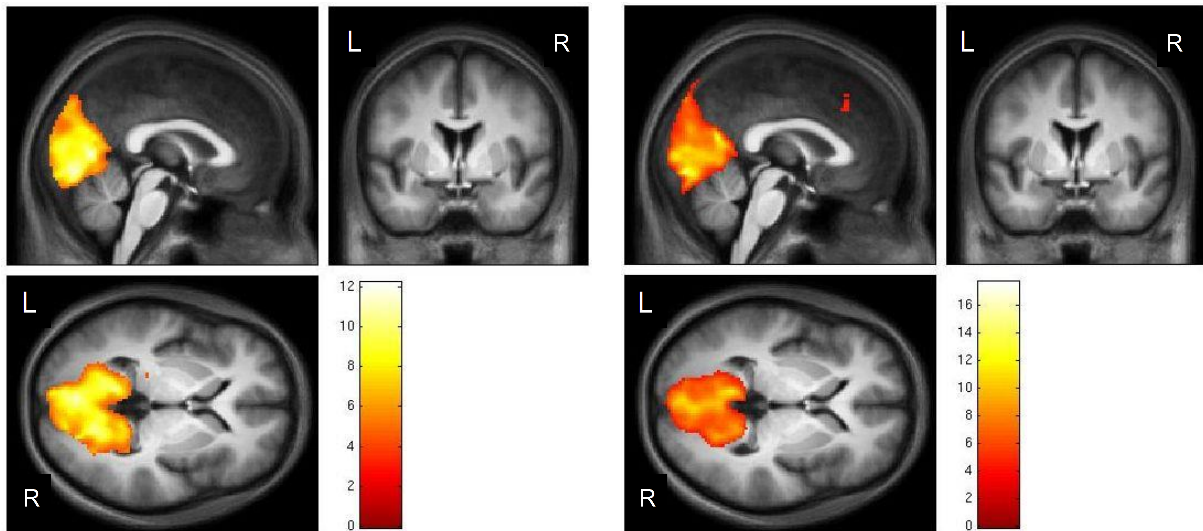
---

Thalamus li. (VA, VLP)	-10 -18 6	7.39	88	-
Gyrus präzentralis re.	32 -26 68	6.67	149	4
Zerebellum (crus 1) re.	14 -82 -26	6.09	132	-
Gyrus temporalis sup. re.	64 -2 10	5.72	154	22

**Tab. 5** Regionen der am Default Mode Netzwerk beteiligten Strukturen der Patienten- und Probanden-Gruppe mit Informationen zu Koordinaten, t-Wert und Clustergröße. Es werden nur Cluster aufgeführt, die mehr als 100 Voxel aufweisen.

### 4.1.5 Primär visuelles Netzwerk

Das primär visuelle Netzwerk der Patienten- bzw. der Probanden-Gruppe umfasst die Regionen des Gyrus occipitalis medialis, Cuneus und der Gyri linguales (s. Abb. 14 und 15). Die genauen Regionen (inklusive der Koordinaten des maximalen t-Werts im MNI-Raum), Clustergröße und t-Wert sind in Tab. 6 aufgeführt.



**Abb. 14** Ergebnis des Einstichproben-t-Tests der 15 Patientendatensätze für das primär visuelle Netzwerk dargestellt mit SPM 8. Der Farbbalken gibt Auskunft über die t-Werte im Ruhenetzwerk. Schwellenwert  $p < 0,01$  FDR, extent threshold 20. Schnittebenen:  $X = 0$ ,  $Y = 0$ ,  $Z = 0$ .

**Abb. 15** Ergebnis des Einstichproben-t-Tests der 15 Probandendatensätze für das primär visuelle Netzwerk dargestellt mit SPM 8. Der Farbbalken gibt Auskunft über die t-Werte im Ruhenetzwerk. Schwellenwert  $p < 0,01$  FDR, extent threshold 20. Schnittebenen:  $X = 0$ ,  $Y = 0$ ,  $Z = 0$ .

## 4. Ergebnisse

	Koordinate maximaler t-Wert (Submaxima)	t-Wert	Clustergröße	BA
<b>Patienten-Gruppe (Region)</b>				
Gyrus lingualis, occipitalis med., Zingulum post., Cuneus li. re.	-16 -76 -6 (18 -70 -2)	12.22	11410	17, 18, 19
<b>Probanden-Gruppe (Region)</b>				
Gyrus lingualis, occipitalis med., Zingulum post., Cuneus li. re.	-6 -92 10 (12 -84 2)	17.63	12368	17, 18, 19

**Tab. 6** Regionen der am primär visuellen Netzwerk beteiligten Strukturen der Patienten- und Probanden-Gruppe mit Informationen zu Koordinaten, t-Wert und Clustergröße. Es werden nur Cluster aufgeführt, die mehr als 100 Voxel aufweisen.



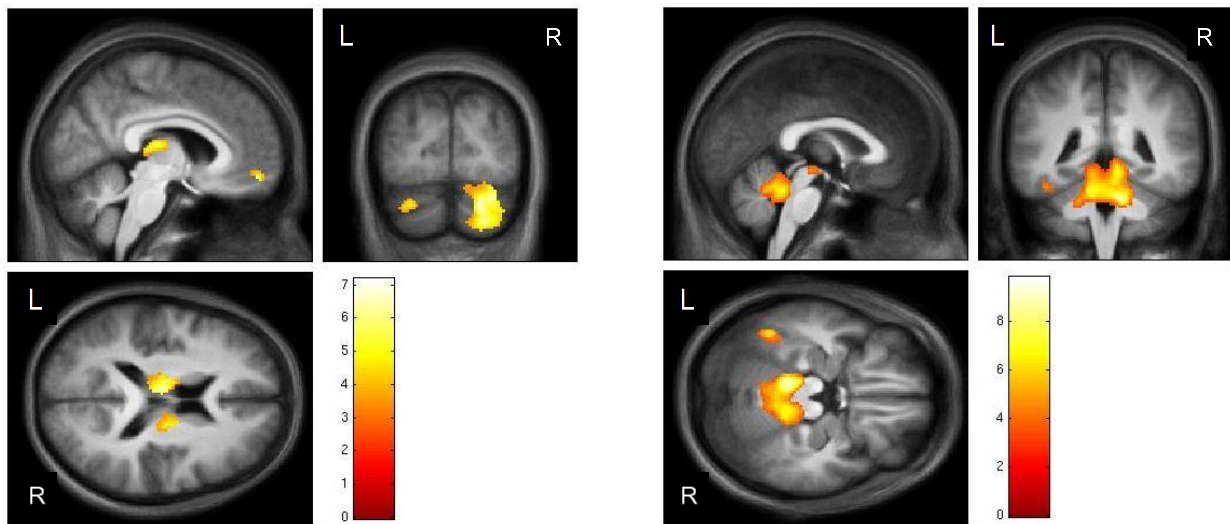
### **4.2 Unterschiede zwischen Patienten-Gruppe und Kontroll-Gruppe**

Die identifizierten Netzwerke der Patienten- und der Probanden-Gruppe wurden, wie in Kapitel 3 dargestellt, verglichen. Die Ergebnisse dieser Vergleiche werden im Folgenden dargestellt.

### 4.2.1 Zerebelläres Netzwerk

Im zerebellären Netzwerk zeigte die Patienten-Gruppe im Vergleich zur gesunden Kontroll-Gruppe erhöhte und reduzierte funktionelle Konnektivität.

Eine erhöhte funktionelle Konnektivität zeigte sich in den Bereichen des Zerebellums, des Thalamus und des Gyrus frontalis (s. Abb. 16). Eine reduzierte funktionelle Konnektivität zeigte sich in Bereichen des Zerebellums (bilateral), Teilen des Mittelhirns und des Gyrus temporalis inferior (s. Abb. 17). In Tab. 7 sind die genauen Regionen (inklusive der Koordinaten im MNI-Raum), die Clustergrößen, der maximale t-Wert der einzelnen cluster und die entsprechenden Brodmann Areale (BA) aufgeführt.



**Abb. 16** Erhöhte funktionelle Konnektivität der Patienten-Gruppe im cerebellären Netzwerk. Ergebnis des Zweistichproben-t-Tests der 15 Patientendatensätze verglichen mit den 15 Probandendatensätzen dargestellt mit SPM 8. Der Farbbalken gibt Auskunft über die t-Werte. Schwellenwert  $p < 0,05$  FDR, extent threshold 50. Schnittebenen:  $X = -3,8$ ,  $Y = -79,9$ ,  $Z = 16,8$ .

**Abb. 17** Reduzierte funktionelle Konnektivität der Patienten-Gruppe im cerebellären Netzwerk. Ergebnis des Zweistichproben-t-Tests der 15 Patientendatensätze verglichen mit den 15 Probandendatensätzen dargestellt mit SPM 8. Der Farbbalken gibt Auskunft über die t-Werte. Schwellenwert  $p < 0,05$  FDR, extent threshold 50. Schnittebenen:  $X = 1,5$ ,  $Y = -44,5$ ,  $Z = -21$ .

#### 4. Ergebnisse

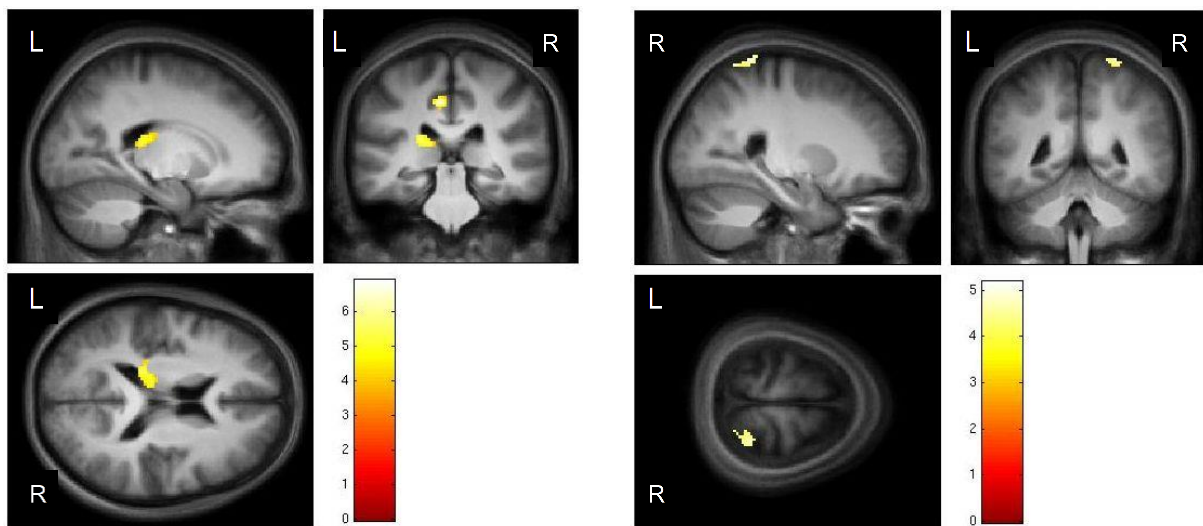
	Koordinate maximaler t-Wert (Submaxima)	t-Wert	Clustergröße	BA
<b>Erhöhte funktionelle Konnektivität (Region)</b>				
Zerebellum re. (Crus 2, posterior Lobus)	20 -84 -44	7.18	1117	-
Thalamus (VLP) li. re.	-6 -20 14 (6 -18 12)	7.09	607	-
Gyrus frontalis med. li. re.	(-8 50 -14) 6 52 -12	5.91	78	11
Zerebellum li. (Crus 1, posterior Lobus)	-28 -80 -32	4.61	85	-
<b>Reduzierte funktionelle Konnektivität (Region)</b>				
Zerebellum (anteriorer Lobus, Vermis, Lobulus 4 und 5) re. li.	10 -44 -28 (-10 -44 -24)	9.79	2409	-
Gyrus temporalis inf.li.	-46 -50 -16	6.63	160	37
Mittelhirn li.	-4 -20 -8	5.6	84	-

**Tab. 7** Regionen mit erhöhter und reduzierter funktioneller Konnektivität im zerebellären Netzwerk mit Informationen zu Koordinaten, t-Wert, Clustergröße und Brodmann-Areal (BA).

### 4.2.2 Sensomotorisches Netzwerk

Im sensomotorischen Netzwerk zeigte die Patienten-Gruppe erhöhte und reduzierte funktionelle Konnektivität im Vergleich zur gesunden Kontroll-Gruppe.

Eine erhöhte funktionelle Konnektivität zeigte sich in den Bereichen des linken Zingulums und Thalamus (s. Abb. 18). Eine reduzierte Konnektivität zeigte sich im Bereich des Gyrus postzentralis und des Lobulus parietalis superior re. (s. Abb. 19). In Tab. 8 sind die genauen Regionen (inklusive Koordinaten im MNI-Raum), die Clustergröße, der maximale t-Wert der einzelnen cluster und die entsprechenden BA aufgeführt.



**Abb. 18** Erhöhte funktionelle Konnektivität der Patienten-Gruppe im sensomotorischen Netzwerk. Ergebnis des Zweistichproben-t-Tests der 15 Patientendatensätze verglichen mit den 15 Probandendatensätzen dargestellt mit SPM 8. Der Farbbalken gibt Auskunft über die t-Werte. Schwellenwert  $p < 0,05$  FDR, extent threshold 50. Schnittebenen:  $X = -11,5$ ,  $Y = -28,3$ ,  $Z = 15,29$ .

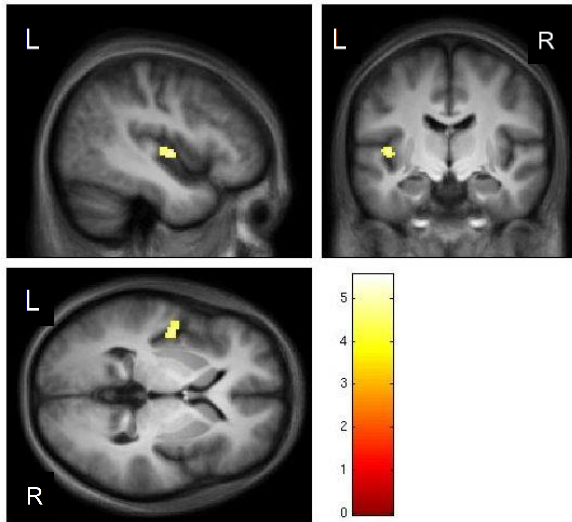
**Abb. 19** Reduzierte funktionelle Konnektivität der Patienten-Gruppe im sensomotorischen Netzwerk. Ergebnis des Zweistichproben-t-Tests der 15 Patientendatensätze verglichen mit den 15 Probandendatensätzen dargestellt mit SPM 8. Der Farbbalken gibt Auskunft über die t-Werte. Schwellenwert  $p < 0,05$  FDR, extent threshold 50. Schnittebenen:  $X = 27,7$ ,  $Y = -46$ ,  $Z = 71,7$ .

## 4. Ergebnisse

	Koordinate (maximaler t-Wert)	t-Wert	Clustergröße	BA
<b>Erhöhte funktionelle Konnektivität (Region)</b>				
Zingulum med. li.	-8 -30 42	6.91	82	31
Thalamus li. (VLP)	-22 -30 16	5.82	153	-
<b>Reduzierte funktionelle Konnektivität (Region)</b>				
Lobulus parietalis superior / Gyrus postzentralis re.	28 -44 74	5.17	65	7

**Tab. 8** Regionen mit erhöhter und reduzierter funktioneller Konnektivität im sensomotorischen Netzwerk mit Informationen zu Koordinaten, t-Wert, Clustergröße und Brodmann-Areal (BA).

### 4.2.3 Laterales sensomotorisches Netzwerk



Im lateralen sensomotorischen Netzwerk zeigte sich in der Patienten-Gruppe im Vergleich zur gesunden Kontroll-Gruppe lediglich eine Region mit erhöhter funktioneller Konnektivität.

Die erhöhte funktionelle Konnektivität zeigte sich im Bereich des linken Lobus insularis (s. Abb. 20). In Tab. 9 sind die Koordinaten im MNI-Raum, die Clustergröße, der maximale t-Wert des clusters und das entsprechende BA aufgeführt.

**Abb. 20** Erhöhte funktionelle Konnektivität der Patientengruppe im lateralen sensomotorischen Netzwerk. Ergebnis des Zweistichproben-t-Tests der 15 Patientendatensätze verglichen mit den 15 Probandendatensätzen dargestellt mit SPM 8. Der Farbbalken gibt Auskunft über die t-Werte. Schwellenwert  $p < 0,05$  FDR, extent threshold 50. Schnittebenen: X = -44, Y = -8, Z = 0.

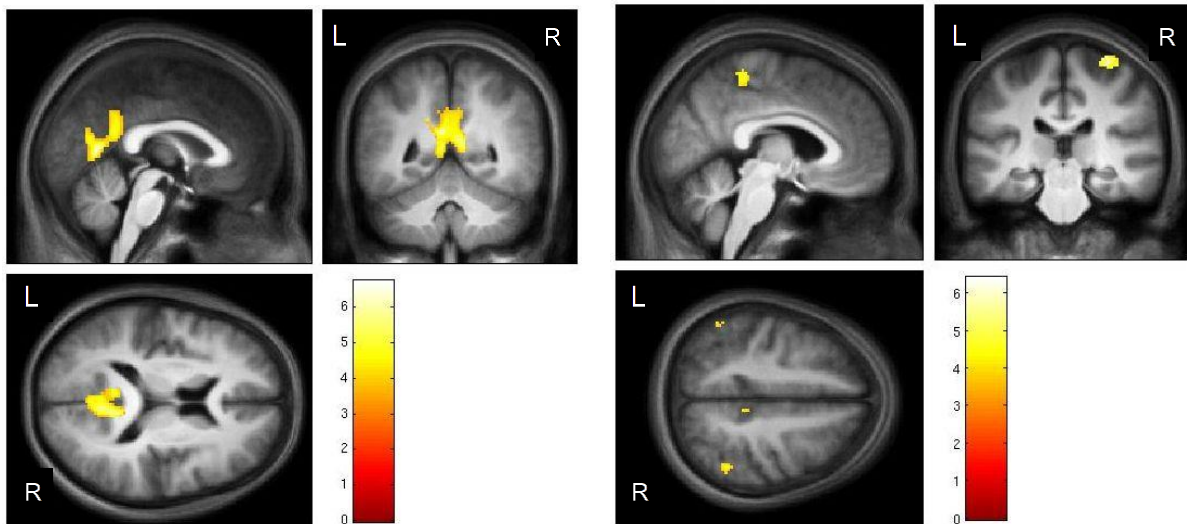
	Koordinate (maximaler t-Wert)	t-Wert	Clustergröße	BA
<b>Erhöhte funktionelle Konnektivität (Region)</b>				
Lobus insularis li.	-44 -8 2	5.55	90	13

**Tab. 9** Regionen mit erhöhter funktioneller Konnektivität im lateralen sensomotorischen Netzwerk mit Informationen zu Koordinaten, t-Wert, Clustergröße und Brodmann-Areal(BA).

### 4.2.4 Default Mode Netzwerk

Im Default Mode Netzwerk zeigte die Patienten-Gruppe erhöhte bzw. reduzierte funktionelle Konnektivität im Vergleich zur gesunden Kontroll-Gruppe.

Eine erhöhte funktionelle Konnektivität zeigte sich in den Bereichen des posterioren Zingulums und des Precuneus (s. Abb. 21). Eine reduzierte Konnektivität zeigte sich im Bereich des Gyrus post- und präzentralis re., des Lobulus paracentralis re. und des Lobulus parietalis inferior li. und re. (s. Abb. 22). In Tab. 10 sind die genauen Regionen (inklusive Koordinaten im MNI-Raum), die Clustergrößen, der maximale t-Wert der einzelnen cluster und die entsprechenden BA aufgeführt.



**Abb. 21** Erhöhte funktionelle Konnektivität der Patientengruppe im Default Mode Netzwerk. Ergebnis des Zweistichproben-t-Tests der 15 Patientendatensätze verglichen mit den 15 Probandendatensätzen, dargestellt mit SPM 8. Der Farbbalken gibt Auskunft über die t-Werte. Schwellenwert  $p < 0,05$  FDR, extent threshold 50. Schnittebenen:  $X = -3$ ,  $Y = -49.9$ ,  $Z = 10.6$ .

**Abb. 22** Reduzierte funktionelle Konnektivität der Patientengruppe im Default Mode Netzwerk. Ergebnis des Zweistichproben-t-Tests der 15 Patientendatensätze verglichen mit den 15 Probandendatensätzen dargestellt mit SPM 8. Der Farbbalken gibt Auskunft über die t-Werte. Schwellenwert  $p < 0,05$  FDR, extent threshold 50. Schnittebenen:  $X = 4.6$ ,  $Y = -26.8$ ,  $Z = 47.7$ .

## 4. Ergebnisse

	Koordinate maximaler t-Wert (Submaxima)	t-Wert	Clustergröße	BA
<b>Erhöhte funktionelle Konnektivität (Region)</b>				
Precuneus li. und re., Zingulum post. li. und re.	-2 -60 10 (1 -62 8) (-6 -50 22) (4 -46 26)	6.74	1131	30, 31
<b>Reduzierte funktionelle Konnektivität, Region</b>				
Lobulus paracentralis re.	12 -38 58	6.4	168	5
Gyrus postcentralis re./ Gyrus präzentralis re.	32 -26 68	5.93	132	1, 4, 6
Lobulus parietalis inf. li.	-60 -48 44	5.37	73	7
Lobulus parietalis inf. re.	46 -50 52	5.13	68	7

**Tab. 10** Regionen der am Default Mode Netzwerk beteiligten Strukturen der Patienten- und Probandengruppe mit Informationen zu Koordinaten, t-Wert, Clustergröße und Brodmann-Areal (BA).



### **4.2.5 Primär visuelles Netzwerk**

Beim Vergleich des primär visuellen Netzwerkes von Patienten- und Kontroll-Gruppe wurde keine erhöhte bzw. reduzierte funktionelle Konnektivität festgestellt.

### **4.3 Einfluss von Variablen auf die intra-Netzwerk-Konnektivität der Patienten-Gruppe**

Es wurden Regressionanalysen durchgeführt, um mögliche Korrelationen innerhalb der RSN der Patienten-Gruppe zu identifizieren. Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen für die Variablen „Alter“ und „Erkrankungsdauer“. Ebenso zeigten sich keine signifikanten Korrelationen bezogen auf den Schweregrad der Dystonie (nach ADDS und WCRS).

## 5. Diskussion

### 5.1 Übersicht

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die funktionelle Konnektivität des Gehirns von Schreibkrampf-Patienten im Ruhezustand verändert ist. Es wurden Forschungsergebnisse weiter bekräftigt, die davon ausgehen, dass es sich beim Schreibkrampf nicht nur um eine Störung auf kortikaler Ebene und auf der Ebene der Basalganglien handelt, sondern dass auch Zerebellum, Thalamus und Hirnstamm für das Verständnis der Pathophysiologie bei Schreibkrampf-Patienten eine bedeutende Rolle spielen.

Im zerebellären, somatosensorischen und Default Mode Netzwerk konnten Areale identifiziert werden, die erhöhte und reduzierte funktionelle Konnektivität aufwiesen. Das laterale sensomotorische Netzwerk zeigte ein Areal mit erhöhter funktioneller Konnektivität. Innerhalb des primär visuellen Netzwerks wurden keine Unterschiede identifiziert.

### 5.2 Auswahl der untersuchten Ruhenetzwerke

Ausgewählt wurden Netzwerke (CN, SMN, LMFN), in denen Veränderungen aufgrund senso-motorischer Anteile zu erwarten waren. Das DMN wurde in die Studie einbezogen, da Schreibkrampf-Patienten in einer rs-FMRT-Studie von Mohammadi et al. (2012) Störungen der funktionellen Konnektivität in diesem Netzwerk aufwiesen. Das PVN wurde ausgewählt, obwohl hier nicht von Veränderungen ausgegangen wurde. Dieses Netzwerk wurde analysiert, um eine Kontrollmöglichkeit zu schaffen, die auf falsch positive Ergebnisse hinweisen sollte.

Die Netzwerke, die in dieser Studie analysiert wurden, konnten von anderen Arbeitsgruppen regelmäßig reproduziert werden. Das CN wurde u. a. von Albert et al. (2009), Binnewijzend et al. (2012), Pendse et al. (2011) und Smith et al. (2009) identifiziert. Hierbei ist anzumerken, dass die Thalamusregion in der Regel nicht Bestandteil des CN ist. In der Arbeit von Binnewijzend et al. (2012) ist dies jedoch

der Fall. Das Zerebellum und Thalamus in einem Netzwerk vertreten sind scheint plausibel, da davon auszugehen ist, dass Zerebellum, Thalamus und Basalganglien ein integrales Netzwerk bilden (Bostan et al. 2010).

Das SMN und das LMFN wurden von Allen et al. (2011) identifiziert. Das SMN konnte außerdem von u. a. Beckmann (2005), Calhoun et al. (2008), Fox et al. (2007), Smith et al. (2009) reproduziert werden.

Das DMN ist eines der stabilsten und am häufigsten untersuchte Ruhenetzwerk (Allen et al. 2011, Beckmann et al. 2005, Calhoun et al. 2008, Cohen et al. 2008, Damoiseaux et al. 2006, De Luca et al. 2006, Fox et al. 2007, Mohammadi et al. 2012 und Smith et al. 2009).

Das primär visuelle Netzwerk, das in dieser Arbeit als „Kontrollnetzwerk“ dient, wurde ebenfalls häufig und zuverlässig identifiziert (Allen et al. 2011, Beckmann et al. 2005, Calhoun et al. 2008, Damoiseaux et al. 2006, De Luca et al. 2006, Smith et al. 2009).

### **5.3 Veränderungen der zerebralen und zerebellären Konnektivität bei Schreibkrampf-Patienten im Ruhezustand**

#### **5.3.1 Veränderungen der funktionellen Konnektivität innerhalb des zerebellären Netzwerks**

Innerhalb des CN zeigte sich eine erhöhte funktionelle Konnektivität in den Bereichen der rechten Hemisphäre des Zerebellums (Crus 2, posteriorer Lobus), der linken Hemisphäre des Zerebellums (Crus 1, posteriorer Lobus), dem Thalamus (VLP, li. und re.) und dem Gyrus frontalis med. (bds.).

Eine reduzierte funktionelle Konnektivität im CN zeigte sich in anderen Bereichen des Zerebellums (bds., anteriorer Lobus, Vermis, Lobulus 4 und 5) und dem Gyrus temporalis inf. li.

#### **Erhöhte funktionelle Konnektivität**

Ein Hauptergebnis dieser Arbeit sind die identifizierten Veränderungen im Bereich von Zerebellum und Thalamus. Bei Schreibtätigkeit eines gesunden Rechtshänders würde man gemäß gängigen Lehrbüchern (bspw. Trepel 1999) u. a. Aktivierungen im

Bereich des rechten Zerebellums, des linken Thalamus sowie linker sensomotorischer Kortexareale erwarten. In unserer Studie wurde eine bilateral erhöhte funktionelle Konnektivität im Ruhezustand innerhalb des CN im Bereich der zerebellären Hemisphären (Clustervolumen re. > li.) und des Thalamus (Clustervolumen li. > re.) identifiziert, die die Hypothese einer Störung der zerebello-thalamischen Achse bei Schreibkrampf-Patienten stützen. Legt man die Hypothese von Heuvel et al. (2009), in Bezug auf veränderte funktionelle Konnektivität in Ruhenetzwerken zugrunde (vgl. Kap. 1.4.3), so könnte dies bedeuten, dass Zerebellum und Thalamus bei Schreibkrampf-Patienten intensiver interagieren als bei der hier untersuchten Probanden-Gruppe.

Ebenso kam eine Studie von Argyelan et al. (2009) zu dem Ergebnis, dass strukturell reduzierte zerebellothalamokorticale Faserbahnen bei Personen mit DYT1/4 bzw. DYT6 Genmutationen bestehen. In dieser Studie (Argyelan et al. 2009) korrelierte die Reduktion der zerebellothalamischen Faserbahnen mit einer gesteigerten motorischen Aktivierung dieser Areale im Sinne einer reduzierten Hemmung (loss of Inhibition) der motorischen Areale. Vergleicht man diese Ergebnisse mit unserer Studie, wäre eine mögliche Interpretation, dass aufgrund reduzierter zerebellothalamischer Faserbahnen eine kompensatorische erhöhte funktionelle Konnektivität in den zerebellären Hemisphären und dem Thalamus bestehen. Die erhöhte funktionelle Konnektivität von Thalamusregionen und des Zerebellum und ein möglicher Zusammenhang mit veränderten Faserbahnen bei Schreibkrampf-Patienten, sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

Delmaire et al. (2007) konnten in einer VBM-Studie zeigen, dass ein reduziertes Volumen grauer Substanz bei Schreibkrampf-Patienten in beiden zerebellären Hemisphären (re. > li.) und dem Thalamus (bds.) vorliegen. Unter Voxel-basierter Morphometrie (voxel based morphometry VBM) versteht man ein Verfahren, mit dem magnetresonanztomographische Aufnahmen zweier Gruppen analysiert werden, um strukturelle Unterschiede (v.a. bzgl. des Volumens) von weißer bzw. grauer Gehirnsubstanz zu identifizieren. Vergleicht man diese Befunde mit dem Ergebnis der hier vorliegenden Studie stellt sich die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen reduziertem Volumen in der VBM und einer erhöhten funktionellen Konnektivität in der rs-fMRT bestehen könnte. Um den Zusammenhang zwischen reduziertem Volumen in der VBM und der erhöhten funktionellen Konnektivität in der rs-fMRT zu klären, sollten weitere Studien erfolgen.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie und der anderen diskutierten Arbeiten daraufhin, dass die Störung der zerebellothalamischen Achse im Ruhezustand ein robuster Befund bei Patienten mit Schreibkrampf ist. Eine erhöhte funktionelle Konnektivität in diesen Bereichen im Ruhezustand könnte auf einen Mangel an Hemmung (loss of inhibition) dieser Areale zurückzuführen sein (Ridding et al. 1995, Butefisch et al. 2005, Rona et al. 1998).

Die Interpretation der Veränderungen im Gyrus frontalis med. kann nur zurückhaltend erfolgen, da diese Region kein Bestandteil des CN in zuvor veröffentlichten Studien ist. Ein Grund dafür, dass das CN der Patienten-Gruppe Teile des Gyrus frontalis med. einschließt könnte durch die veränderte funktionelle Konnektivität von Schreibkrampf-Patienten begründet sein. Im Bewegungsablauf ist der präfrontale Kortex vor allem an der Bewegungs-Planung beteiligt. Areale des Gyrus frontalis medialis re. und li. werden dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) zugeordnet. Der DLPFC ist das am höchsten entwickelte kortikale Areal, das an Planung und Regulierung motorischer Bewegungen beteiligt ist (Morris et al. 2014). Die erhöhte funktionelle Konnektivität in diesen Bereichen des zerebellären Netzwerks im Ruhezustand könnte ein Resultat aus einer erhöhten kompensatorischen Aktivierung dieser Hirnregion sein, die eine Prädisposition für den dystonen Bewegungsablaufes darstellen könnte. Dresel et al. (2014) konnten zeigen, dass die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand zwischen linken primär motorischen Kortexarealen und präfrontalen Regionen (inkl. dem DLPFC li. und re.) reduziert waren. Die in der vorliegenden Arbeit identifizierten Veränderungen im CN könnten ebenso Ausdruck einer gestörten Integration sensomotorischer Areale sein.

### **Reduzierte funktionelle Konnektivität**

In der hier vorliegenden Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass die funktionelle Konnektivität innerhalb des zerebellären Netzwerks im Bereich des Vermis und des anterioren Lappens des Kleinhirns reduziert ist. Diese Region des Kleinhirns kann u. a. einer physiologischen motorischen Aktivierung der rechten Hand zugeschrieben werden (bspw. Carbon et al. 2010). Die oben diskutierte erhöhte funktionelle Konnektivität der zerebellären Hemisphären innerhalb des CN in der vorliegenden Arbeit könnte als Ausdruck einer kompensatorischen Reaktion auf die reduzierte funktionelle Konnektivität im Bereich des zerebellären anterioren

Lappens und vice versa interpretiert werden. Es sollten weitere Studien zur Konnektivität innerhalb des Zerebellums bei Schreibkrampf-Patienten durchgeführt werden, um diese Zusammenhänge weiter zu erforschen.

Ebenso zeigte sich im zerebellären Netzwerk eine reduzierte funktionelle Konnektivität im Bereich des Gyrus temporalis inf. li. Hier muss ebenfalls eine zurückhaltende Interpretation erfolgen, da diese Struktur üblicherweise nicht dem CN zugerechnet wird. Diese Region ist beim Gesunden an Kognition (Cabeza und Nyberg 2000), der visuellen Wahrnehmung (Ishai et al. 1999) und der multimodalen sensorischen Integration (Mesulam 1998) beteiligt. Die Veränderung im Gyrus temporalis inf. li. könnte also ein Korrelat der Störung von multimodaler sensorischer Integration darstellen (Abbruzzese et al. 2001, Quartarone und Hallett 2013, Schneider et al. 2007).

### **Zerebellum und Basalganglien**

Es liegen eine Vielzahl von Studien vor, die Auffälligkeiten der Basalganglien bei Schreibkrampf-Patienten nachweisen konnten (u. a. Blood et al. 2004, Eidelberg et al. 1998, Ibanez et al. 1999, Mohammadi et al. 2012, Peller et al. 2006). In der vorliegenden Studie konnte die Region der Basalganglien nicht direkt untersucht werden, da das Basalganglien Netzwerk (Robinson et al. 2009) nicht identifiziert werden konnte. Ebenso waren die Basalganglien kein Bestandteil der untersuchten Netzwerke.

Die Ergebnisse von Mohammadi et al. (2012), die eine gestörte funktionelle Konnektivität im Bereich des Putamens bei dem Vergleich des DMN gezeigt haben, sind zurückhaltend zu bewerten, da sich die grundlegenden Arbeiten, die sich auf die Etablierung der RSN beziehen (Beckmann et al. 2005, Damoiseaux et al. 2006, De Luca et al. 2006 und Heuvel et al. 2009), keine Einbindung der Basalganglien in das DMN zeigen konnten. Auch in der vorliegenden Studie sind die Basalganglien weder Bestandteil des DMN noch eines anderen Netzwerkes.

Jedoch könnten die hier identifizierten Veränderungen im CN ein Hinweis auf eine Störung der Funktion der Basalganglien sein. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten belegen, dass Verbindungen zwischen Basalganglien und Zerebellum bestehen.

Bostan et al. (2010) konnten mithilfe von transneuralem retrogradem Transport von markierten Rabiesviren in Gehirnen von Haubenkapuzinern (*Cebus apella*, Primatenart) zeigen, dass neben neuronalen Verbindungen zwischen Basalganglien und kortikalen Bereichen und Verbindungen zwischen Zerebellum und kortikalen Bereichen auch neuronale Verbindungen zwischen Basalganglien und Zerebellum bestehen. Es wurde außerdem gezeigt, dass eine neuronale Verbindung von Nucleus subthalamicus über pontine Kerne zum zerebellären Kortex (Crus II) bestehen. Eine ähnlich konzipierte Arbeit (Hoshi et al. 2005) konnte neuronale Verbindungen zwischen Striatum und Nucleus dentatus zeigen. Sang et al. (2012) konnten in einer fMRT-Studie zur funktionellen Konnektivität an Gesunden zeigen, dass eine funktionelle Konnektivität zwischen Lobulus V, VI, VIIb, VIIa und Pallidum bzw. Putamen besteht.

Inwieweit eine Störung der Basalganglienfunktion bei Schreibkrampf-Patienten zu einer Störung der funktionellen Konnektivität im CN führt, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

### **5.3.2 Veränderungen der funktionellen Konnektivität innerhalb des sensomotorischen Netzwerks**

Innerhalb des SMN zeigte sich eine erhöhte funktionelle Konnektivität in den Bereichen des medialen Zingulums li. und dem linken Thalamus (VLP).

Eine reduzierte funktionelle Konnektivität innerhalb des SMN zeigte sich in dem Bereich des Gyrus postcentralis re. und Lobulus parietalis superior re.

#### **Erhöhte funktionelle Konnektivität**

Der zinguläre Kortex wird zum limbischen System gezählt und ist u. a. zuständig für die Verarbeitung von Emotionen (Hadland et al. 2003), die Konsolidierung von Wissen und ist integraler Bestandteil des Gedächtnisses (Devinsky et al. 1995, Leech et al. 2014). Relevant für Patienten mit Schreibkrampf ist diese Struktur u. a., da Nguyen et al. (2014) zeigen konnten, dass der mediale zinguläre Kortex in enger reziproker Verbindung zu supplementär motorischen Arealen steht. Ebenso wurde in der Arbeit von Nguyen et al. (2014) geschlossen, dass der zinguläre Kortex für die Vorbereitung von Willkürbewegungen von entscheidender Bedeutung sei.

In der Arbeit von Dresel et al. (2014) wurde der zinguläre Kortex als Seed-ROI verwendet. Es konnten aber keine Veränderungen der funktionellen Konnektivität im Vergleich zur gesunden Kontroll-Gruppe identifiziert werden.

Eine eindeutige Erklärung für die erhöhte funktionelle Konnektivität in diesem Bereich innerhalb des SMN konnte in dieser Arbeit nicht gefunden werden. Jedoch scheint die Erkenntnis, dass bei Schreibkrampf-Patienten eine erhöhte FC im Ruhezustand im Bereich einer Region, die für die Vorbereitung von Willkürbewegungen wichtig ist, plausibel.

In der vorliegenden Studie zeigte sich innerhalb des SMN eine erhöhte funktionelle Konnektivität im Bereich des linken Thalamus.

In der Arbeit von Dresel et al. (2014) zeigte sich bei Schreibkrampfpatienten u. a. eine reduzierte funktionelle Konnektivität zwischen linkem Thalamus und linken primär sensomotorischen Kortex. Die Ergebnisse in der hier vorliegenden Dissertation zeigen eine erhöhte funktionelle Konnektivität im Bereich des Thalamus im SMN. Eine mögliche Interpretation ist eine erhöhte kompensatorische Einbindung des linken Thalamus in das SMN bei reduzierter funktioneller Konnektivität zwischen li. Thalamus und li. primär sensomotorischen Kortexarealen.

In einer DTI-Studie von Delmaire et al. (2009) konnte gezeigt werden, dass Abweichungen im Bereich der Faserbündel vorliegen, die primär sensomotorische Kortexareale mit subkortikalen Strukturen (Capsula interna und Thalamus) verbinden. Diese veränderten Faserbündel könnten Ursache für die erhöhte FC im linken Thalamus des SMN sein.

Eine Arbeit von Castrop et al. (2012) konnte zeigen, dass Schreibkrampf-Patienten die sich lediglich vorstellten eine einfache geometrische Struktur mit der rechten Hand zu zeichnen eine reduzierte Aktivierung u. a. im Thalamus beidseits (li. > re.) aufwiesen. Inwieweit eine erhöhte FC des SMN und eine reduzierte Aktivierung (bei der Vorstellung einer motorischen Tätigkeit der rechten Hand) des Thalamus bei Schreibkrampf-Patienten in Verbindung stehen, kann nicht abschließend geklärt werden.

Die erhöhte FC im SMN und CN im Bereich des li. Thalamus und die diskutierten Arbeiten stützen die Hypothese, dass bei Schreibkrampf-Patienten eine Störung der zerebello-thalamo-kortikalen Achse vorliegt.



### **Reduzierte funktionelle Konnektivität**

Es zeigte sich eine reduzierte funktionelle Konnektivität innerhalb des SMN im Bereich des rechten Gyrus postzentralis und Lobulus parietalis superior.

In der Studie von Mohammadi et al. (2012) wurde im SMN eine reduzierte funktionelle Konnektivität im Bereich des li. primär sensomotorischen Kortex bei Schreibkrampfpatienten identifiziert. In der Arbeit von Dresel et al. (2014) lag eine reduzierte funktionelle Konnektivität zwischen li. primär motorischen Kortex und u. a. dem re. sensomotorischen Kortex vor. Eine mögliche Ursache für diese Veränderungen könnte auf neuronaler Ebene ein Mangel an Hemmung (loss of inhibition) sein, der durch einen veränderten cerebralen Blutfluss die Veränderungen dieser rs-Studien erklären könnte (Ridding et al. 1995, Butefisch et al. 2005, Rona et al. 1998). Einschränkend muss genannt werden, dass sich die Veränderungen der vorliegenden Studie auf die ipsilaterale Hemisphäre der untersuchten rechtshändigen Patienten bezieht und dieser identifizierte Cluster nicht direkt im Handareal des sensomotorischen Kortex lokalisiert ist.

Delnooz et al. (2012) konnten bei Schreibkrampf-Patienten eine reduzierte funktionelle Konnektivität für die linke Hemisphäre zwischen dem Lobulus parietalis superior und dem dorsalen prämotorischen Kortex zeigen, wohingegen die Veränderungen in der vorliegenden Studie in der rechten Hemisphäre lagen.

Die Arbeit von Heuvel et al. (2009) konnte u. a. zeigen, dass die kortikalen Regionen der linken und der rechten Hemisphäre im Bereich des Lobulus parietalis superior miteinander in Verbindung stehen. Ein möglicher Grund für die Veränderungen im Lobulus parietalis re. innerhalb des SMN in der vorliegenden Studie könnte als eine gestörte Funktion im Bereich der linken Hemisphäre interpretiert werden.

Eine Veränderung dieser Region bei Schreibkrampf-Patienten scheint plausibel, da mehrfach belegt werden konnte, dass diese Region u. a. dafür zuständig ist somatosensorische Informationen in einen Bewegungsablauf zu integrieren (Wenderoth et al. 2006, Wolpert et al. 1998).

### **5.3.3 Veränderungen der funktionellen Konnektivität innerhalb des lateralen sensomotorischen Netzwerks**

Im lateralen sensomotorischen Netzwerk konnte eine erhöhte funktionelle Konnektivität im Bereich des Lobus insularis li. gezeigt werden. Die Inselrinde wird zu den nicht-primären motorischen Kortexarealen gezählt (Fink et al. 1997). In der letztgenannten PET-Studie zeigte sich bei Arm- und Schulterbewegungen u. a. eine Aktivierung im Bereich der Inselrinde.

Veränderungen der insulären Kortexareale bei Dystonie-Patienten wurden bisher keine große Beachtung zuteil. Jedoch spricht auch das Ergebnis von Dresel et al. (2014) für eine weitere Erforschung insulärer Veränderungen bei Schreibkrampf-Patienten. Dresel et al. (2014) konnten eine signifikante erhöhte negative funktionelle Konnektivität zwischen rechter Kleinhirnhemisphäre (Crus II) und linker Inselrinde zeigen. Ebenso zeigte sich in dieser Studie (Dresel et al. 2014) eine krankheitsabhängige erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen M1 und rechter Inselrinde.

### **5.3.4 Veränderungen der funktionellen Konnektivität innerhalb des Default Mode Netzwerks**

In der vorliegenden Studie konnten im DMN mehrere kortikale Veränderungen der FC identifiziert werden. So wurde eine erhöhte funktionelle Konnektivität im Bereich des linken und rechten Precuneus und des linken posterioren Zingulums (PCC) gezeigt. Eine reduzierte funktionelle Konnektivität des DMN wurde im Lobulus paracentralis re., dem Gyrus präzentralis und postzentralis re. und Lobulus parietalis inf. li. und re. identifiziert.

Einschränkend für alle Ergebnisse ist zu erwähnen, dass sich diese Veränderungen im DMN und nicht in einem primär an Motorik bzw. Sensorik beteiligten Netzwerk fanden.

### **Erhöhte funktionelle Konnektivität**

Eine Erklärung für die Regionen mit erhöhter FC zu finden ist Schwierig. Teile des Precuneus sind vermutlich an der Planung von Bewegungsabläufen beteiligt. Jedoch sind lediglich frontale Anteile des Precuneus an Planung von Bewegungsabläufen identifiziert worden (Cavada und Goldman-Rakic 1989, Leichnetz 2001). In den vorliegenden Ergebnissen finden sich die Veränderungen in posterioren Anteilen. Ebenfalls kann nicht geklärt werden, warum eine Störung innerhalb des DMN gefunden wurde, obwohl ihm bisher keine entscheidende Rolle für das motorische System zugeschrieben wird.

Der PCC wurde in vielen Studien untersucht, eine eindeutige Funktion konnte dieser Region aber nicht zugeordnet werden (Leech und Sharp 2014). Eine Interpretation der Ursache für die erhöhte funktionelle Konnektivität im li. posterioren Zingulum in der vorliegenden Studie kann also nur zurückhaltend erfolgen. Innerhalb des DMN scheint diese Region die höchste funktionelle Konnektivität zu haben (Tomasi et al. 2010). Eine Arbeit mittels Magnetresonanztomographie von Arrubla et al. (2014) kommt zu dem Schluss, dass die funktionelle Konnektivität des PCC innerhalb des DMN das Ausmaß der Deaktivierung der Basalganglien und im Folgenden der motorischen Schaltkreise wiedergibt. Berücksichtigt man diese Erkenntnisse, könnte die erhöhte funktionelle Konnektivität bei Schreibkrampf-Patienten in diesem Bereich ein Ausdruck dafür sein, dass die Basalganglienfunktion im Ruhezustand vermehrt unterdrückt wird. Der mögliche Grund für eine solche Inhibierung könnte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

### **Reduzierte funktionelle Konnektivität**

Reduzierte funktionelle Konnektivität zeigte sich im DMN in den Bereichen des Lobulus paracentralis re., dem Gyrus präzentralis und postzentralis re. und dem Lobulus parietalis inferior li. und re.

Castrop et al. (2012) konnten in der Region des Lobulus paracentralis eine reduzierte funktionelle Konnektivität für Schreibkrampf-Patienten im Vergleich zu Gesunden zeigen, die sich vorstellten eine Bewegung mit der rechten Hand auszuführen. In der vorliegenden Studie zeigte sich ebenso eine Veränderung im Lobulus paracentralis. Dass diese kortikale Region bei Schreibkrampf-Patienten Veränderungen aufweist,

verglichen mit Gesunden, scheint plausibel. Es konnte u. a. von Grezes et al. (2012) belegt werden, dass dieses Kortexareal gemeinsam mit lateralen prämotorischen Arealen sowie den Basalganglien zentrale sensomotorische Elemente sind, die den Bewegungsablauf mit beeinflussen (Grezes et al. 2001).

In der vorliegenden Studie wurde eine reduzierte funktionelle Konnektivität im rechten Gyrus postcentralis und präcentralis identifiziert. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass im Lernprozess motorischer Fähigkeiten der Hand ipsi- und kontralaterale kortikale Regionen von Bedeutung sind. So konnten Ma et al. (2011) in einer Studie mit Gesunden zeigen, dass sich beim Lernen von motorischen Abläufen, Veränderungen im Bereich des SMN nachweisen lassen. In der Studie von Ma et al. wurde ein motorisches Paradigma der linken Hand trainiert. Dies führte zunächst zu einer erhöhten FC des SMN im Bereich des rechten Gyrus post- und präcentralis. Nach 4 Wochen stellte sich eine erhöhte FC im SMN im Bereich des linken (also ipsilateral zur beübten Hand) Gyrus postcentralis ein. In unserer Studie zeigte sich reduzierte FC im SMN im Bereich des rechten Gyrus postcentralis (also ebenso ipsilateral zur betroffenen Hand). Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtungen könnte sein, dass eine physiologische Beübung (Ma et al. 2011) zu einer erhöhten FC im SMN führt, wohingegen ein unphysiologischer motorischer Ablauf eine reduzierte FC im SMN verursacht.

Der Lobulus parietalis inferior (inferior parietal lobule, IPL) weist lateralisierte Spezialisierungen auf. So kann es bei Störungen des rechten IPL zu einer Apraxie kommen, wohingegen Störungen im Bereich des linken IPL zu visuell-räumlichen Wahrnehmungsstörungen führen können (Geschwind 1965, Rizzolatti und Arbib 1998). Diese Regionen sind für die Pathophysiologie des Schreibkrampfes deshalb relevant, weil u. a. reziproke Verbindungen zu prämotorischen Regionen identifiziert wurden (Rizzolatti et al. 1997, Wise et al. 1997). Delnooz et al. (2012) konnten zeigen, dass bei Schreibkrampf-Patienten im Ruhezustand eine reduzierte funktionelle Konnektivität im Bereich der linken Hemisphäre zwischen dem Lobulus parietalis superior und dem dorsalen prämotorischen Kortex vorliegt. In der vorliegenden Studie umfasste das DMN parietale und präzentrale Regionen; u. a. konnte eine Reduktion der funktionellen Konnektivität im DMN im Bereich des IPL beidseits nachgewiesen werden. Es sollte in zukünftigen Studien ermittelt werden, ob das DMN die Funktion von motorisch relevanten parieto-frontalen Schleifen

repräsentiert. Sollte dies der Fall sein, könnte die Reduktion der funktionellen Konnektivität in diesen Bereichen in der vorliegenden Studie eine Beeinträchtigung einer dieser Schleifen repräsentieren, die zur dystonen Klinik führt bzw. durch die dystonen Bewegungen verursacht wird. Ebenso würde solch ein Ergebnis darauf hinweisen, dass das DMN auch für das Verständnis von Bewegungsstörungen von Bedeutung ist.

### **5.3.5 Veränderungen der funktionellen Konnektivität innerhalb des primär visuellen Netzwerks**

Das primär visuelle Netzwerk umfasst den Gyrus occipitalis medialis (bds.), den Cuneus (bds.) und den Gyrus lingualis (bds.). Da nach bisherigem Kenntnisstand nicht von Veränderungen in diesem Bereich ausgegangen werden kann, unterstützt das Ergebnis, dass in diesem Netzwerk keine Unterschiede zu identifizieren waren, die Bedeutung der vorhandenen Veränderungen in den übrigen Netzwerken.

## **5.4 Einschränkungen und Methodenkritik**

Grundsätzlich muss berücksichtigt werden, dass es sich bei den Unterschieden in den Ruhenetzwerken nicht um Aktivitätsveränderungen handelt, sondern um Veränderungen der Konnektivität innerhalb des jeweiligen Netzwerkes. Aufgaben und Funktionen der Netzwerke sowie die Ursache von gestörter funktioneller Konnektivität dieser Netzwerke ist nur partiell verstanden und Gegenstand aktueller Forschung.

Ob die in dieser Arbeit identifizierten Veränderungen der funktionellen Konnektivität Ursache oder Folge der Dystonie oder sogar artifiziellen Ursprungs sind, kann nicht mit letzter Sicherheit beantwortet werden. Hierbei ist zu beachten, dass der Vergleich des PVN in dieser Studie keine Veränderungen zeigen konnte. Dieses Resultat stützt die Validität der Ergebnisse innerhalb der übrigen untersuchten Netzwerke.

Es muss ebenfalls berücksichtigt werden, dass zwar von einem neuronalen Ursprung der RSN ausgegangen werden kann (vgl. Kapitel 1.4.1), diese aber durch Artefakte (v. a. kardiale und respiratorische Oszillationen) moduliert werden könnten (Birn et al. 2006, Chang et al. 2009, Wise et al. 2004).

Ebenso handelt es sich beim Ruhezustand, in dem die MRT-Aufnahme erfolgte um eine nicht ausreichend kontrollierte Situation. Dieses Problem wurde versucht zu lösen, indem die Patienten aufgefordert wurden, während der Messung die Augen zu schließen und möglichst wenig zu denken.

Ein weiteres Problem ist, dass Veränderungen der funktionellen Konnektivität bei Aktivitäten nicht berücksichtigt werden, so dass rs-Studien immer als Ergänzung zu aktivitätsbezogenen Messungen zu interpretieren sind. Um Zusammenhänge zwischen rs-Studien und aktivitätsabhängigen Studien besser zu verstehen, sollten weitere Studien mit dieser Fragestellung erfolgen.

Auch ist die Anzahl der Schreibkrampf-Patienten in dieser Studie relativ gering. Dies ist u. a. der Tatsache geschuldet, dass es sich bei fokalen Dystonien um ein seltenes Krankheitsbild handelt. Ebenso wurden Patienten mit einfachem und dystonem Schreibkrampf eingeschlossen, so dass die Ergebnisse dieser Studie keinen Rückschluss auf die Unterschiede dieser beiden Formen des Schreibkrampfs zulassen.

Außerdem muss erwähnt werden, dass unter den untersuchten Patienten auch mit Botulinum-Toxin (BTX) behandelte Patienten waren. Der minimale Abstand der BTX-Behandlung (10 von 15 Patienten) zur rs-fMRT-Untersuchung betrug 4 Monate, der mittlere Abstand betrug 21,5 Monate. Eine Veränderung der Ergebnisse durch diese vorhergehende Behandlung scheint zwar unwahrscheinlich, ist aber nicht auszuschließen. Mohammadi et al. (2012) verglichen u. a. Veränderungen des SMN bei Schreibkrampfpatienten vor und nach Gabe von Botulinumtoxin. Es konnten keine signifikanten Veränderungen gezeigt werden. Dieses Ergebnis deutet daraufhin, dass Veränderungen der funktionellen Konnektivität aufgrund der BTX-Gabe unwahrscheinlich sind.

### **5.5 Schlussfolgerung**

Es konnte gezeigt werden, dass Schreibkrampf-Patienten in CN, SMN, LMFN und DMN, erhöhte bzw. reduzierte funktionelle Konnektivität kortikaler, subkortikaler und zerebellärer Strukturen aufweisen. Diese Ergebnisse stützen bisherige Forschungsergebnisse, die davon ausgehen, dass sich funktionelle Veränderungen bei Schreibkrampf-Patienten nicht nur auf den Zeitraum der dystonen Bewegung beschränken.

---

In dieser Studie konnten Ergebnisse präsentiert werden, die das Wissen von funktioneller und anatomischer Pathophysiologie bei Schreibkrampf-Patienten erweitern. Die gewonnenen Ergebnisse legen nahe, dass sich zukünftige Forschungsprojekte weiterhin verstärkt mit Störungen der zerebello-thalamo-kortikalen Achse befassen sollten. Ebenso lässt die Diskussion den Rückschluss zu, dass diese Studien multimodaler Natur sein sollten. So könnten Veränderungen bei Dystonie-Patienten parallel in rs-fMRT, aktivitätsabhängiger fMRT, VBM und anderen bildgebenden Verfahren sowie mittels EEG untersucht werden. Dies könnte u. a. Aufschluss über Kompensationsvorgänge in den einzelnen Netzwerken geben. Des Weiteren scheint es für das Verständnis der Pathophysiologie des Schreibkrampfs relevant zu sein, zu klären inwieweit die durch Bildgebungsstudien ermittelten Erkenntnisse mit dem bisher angenommenen Mangel an Hemmung der sensomotorischen Netzwerke, der sensorischen Fehlfunktionen und der Veränderungen der zerebralen Plastizität bei Schreibkrampf-Patienten in Verbindung stehen.

Außerdem sollte erforscht werden, inwieweit die Veränderungen bei Schreibkrampf-Patienten im Ruhezustand eine Prädisposition für die dystone Symptomatik darstellen.

Eine weitere Frage, die die hier gewonnenen Ergebnisse aufwerfen, ist, ob die Veränderungen der zerebello-thalamo-kortikalen Achse lediglich bei Schreibkrampf-Patienten nachzuweisen sind, oder ob dies ein gemeinsames Merkmal verschiedener fokaler Dystonien ist.

### 6. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Der Schreibkrampf zählt zu den aufgabenspezifischen Hand-Dystonien. Bei dieser fokalen Dystonie führt die Schreibbewegung zu einer verringerten Kontrolle über bestimmte Unterarm- und Handmuskeln. Dies führt zur dystonen Störung während dem Schreiben. Aktivitätsabhängige funktionelle Bildgebungsstudien konnten u. a. Veränderungen sensomotorischer Areale des Gehirns bei Schreibkrampf-Patienten identifizieren. Über Veränderungen der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand bei Schreibkrampf-Patienten ist bisher nur wenig bekannt.

**Methode:** In dieser rs-fMRT-Studie wurden mithilfe der GIFT-Toolbox und SPM 8 etablierte Ruhe-Netzwerke einer Probanden-Gruppe (n = 15) und einer Patienten-Gruppe (n = 15) identifiziert: Das zerebelläre Netzwerk (CN), das sensomotorische Netzwerk (SMN), das laterale sensmotorische Netzwerk (LMFN), das Default Mode Netzwerk (DMN) und das primär visuelle Netzwerk (PVN). Mittels eines Zweistichproben-t-Testes wurden Bereiche mit erhöhter bzw. erniedrigter funktioneller Konnektivität innerhalb dieser Netzwerke ermittelt.

**Ergebnisse:** Es wurden mehrere Regionen der zerebello-thalamo-kortikalen Achse identifiziert, die eine erhöhte bzw. eine reduzierte funktionelle Konnektivität aufwiesen. So zeigte sich erhöhte funktionelle Konnektivität im CN, SMN und LMFN in den Bereichen Zerebellum, Thalamus, Gyrus frontalis, Zingulum und Lobus insularis bzw. eine reduzierte funktionelle Konnektivität in den Bereichen Zerebellum, Gyrus postzentralis, Gyrus temporalis und Lobulus parietalis. Das DMN zeigte bei Schreibkrampf-Patienten eine erhöhte funktionelle Konnektivität in den Bereichen Zingulum und Precuneus bzw. reduzierte funktionelle Konnektivität in Gyrus präzentralis, Gyrus postzentralis, Lobulus paracentralis und Lobulus parietalis.

**Schlussfolgerung:** Die vorliegende Studie konnte Veränderungen von funktioneller Konnektivität im Ruhezustand bei Schreibkrampf-Patienten im CN, SMN, LMFN und DMN zeigen. Die erhöhte bzw. reduzierte funktionelle Konnektivität im Bereich des Zerebellums (re. > li.), des Thalamus (li. > re.) und kortikaler Areale stützen die Hypothese, dass bei Schreibkrampf-Patienten eine Störung im Bereich der zerebello-thalamo-kortikalen Achse Ursache bzw. Folge dieser Erkrankung ist. Es sind weitere Studien nötig, um zu klären ob diese Veränderungen Ausdruck einer Prädisposition



zur Entwicklung eines Schreibkrampfes sind bzw. welche genaue Bedeutung die hier identifizierten Areale für die Pathophysiologie dieser fokalen Dystonie besitzen.

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schreibkrampf-Patient (Lin & Hallett 2009).....	03
Abbildung 2: Independent component analysis (Brown et al. 2001).....	10
Abbildung 3: Principal component analysis (Rachakonda et al. 2010).....	18
Abbildung 4: Independent component analysis (Rachakonda et al. 2010).....	19
Abbildung 5: Back-reconstruction (Rachakonda et al. 2010).....	20
Abbildung 6: CN, Patienten-Gruppe.....	24
Abbildung 7: CN, Probanden-Gruppe.....	24
Abbildung 8: SMN, Patienten-Gruppe.....	26
Abbildung 9: SMN, Probanden-Gruppe.....	26
Abbildung 10: LMFN, Patienten-Gruppe.....	28
Abbildung 11: LMFN, Probanden-Gruppe.....	28
Abbildung 12: DMN, Patienten-Gruppe.....	30
Abbildung 13: DMN, Probanden-Gruppe.....	30
Abbildung 14: PVN, Patienten-Gruppe.....	33
Abbildung 15: PVN, Probanden-Gruppe.....	33
Abbildung 16: Erhöhte funktionelle Konnektivität, CN.....	36
Abbildung 17: Reduzierte funktionelle Konnektivität, CN.....	36
Abbildung 18: Erhöhte funktionelle Konnektivität, SMN.....	38
Abbildung 19: Reduzierte funktionelle Konnektivität, SMN.....	38
Abbildung 20: Erhöhte funktionelle Konnektivität, LMFN.....	40
Abbildung 21: Erhöhte funktionelle Konnektivität, DMN.....	41
Abbildung 22: Reduzierte funktionelle Konnektivität, DMN.....	41

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer.....	14
Tabelle 2: Regionen des CN.....	25
Tabelle 3: Regionen des SMN.....	27
Tabelle 4: Regionen des LMFN.....	29
Tabelle 5: Regionen des DMN.....	31
Tabelle 6: Regionen des PVN.....	34
Tabelle 7: Erhöhte bzw. reduzierte FC im CN.....	37
Tabelle 8: Erhöhte bzw. reduzierte FC im SMN.....	39
Tabelle 9: Erhöhte bzw. reduzierte FC im LMFN.....	40
Tabelle 10: Erhöhte bzw. reduzierte FC im DMN.....	42

## 9. Literaturverzeichnis

Abbruzzese, G., Marchese, R., Buccolieri, A., Gasparetto B., Trompetto, C. (2001). Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain*, 124(Pt3):537–545.

Albanese, A., Bhatia, K., Bressman, S. B., DeLong, M. R., Fahn, S., Fung, V. S., Hallett M., Jankovic, J, Jinnah, H. A., Klein, C., Lang, A. E., Mink. J. W., Teller, J. K. (2013). Phenomenology and Classification of Dystonia: A Consensus Update. *Mov Disord*, 28(7):863-73.

Albert, N. B., Robertson, E. M., & Miall, R. C. (2009). The resting human brain and motor learning. *Curr Biol*, 19(12), 1023-1027.

Allen, E. A., Erhardt, E. B., Damaraju, E., Gruner, W., Segall, J. M., Silva, R. F., Havlicek, M., Rachakonda, S., Fries, J., Kalyanam, R., Michael, A. M., Caprihan, A., Turner, J. A., Eichele, T., Adelsheim, S., Bryan, A. D., Bustillo, J., Clark, V. P., Feldstein Ewing, S. W., Filbey, F., Ford, C. C., Hutchison, K., Jung, R. E., Kiehl, K. A., Koditwakku, P., Komesu, Y. M., Mayer, A. R., Pearlson, G. D., Phillips, J. P., Sadek, J. R., Stevens, M., Teuscher, U., Thoma, R. J., Calhoun, V. D. (2011). A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. *Front Syst Neurosci*, 5, 2.

Argyelan, M., Carbon, M., Niethammer, M., Ulug, A. M., Voss, H. U., Bressman, S. B., Eidelberg, D. (2009). Cerebellothalamocortical connectivity regulates penetrance in dystonia. *J Neurosci*, 29(31), 9740-9747.

Arrubla, J., Tse, D. H., Amkreutz, C., Neuner, I., & Shah, N. J. (2014). GABA concentration in posterior cingulate cortex predicts putamen response during resting state fMRI. *PLoS One*, 9(9), e106609.

Bara-Jimenez, W., Catalan, M. J., Hallett, M., & Gerloff, C. (1998). Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann Neurol*, 44(5), 828-831.

- Beck, S., Richardson, S. P., Shamim, E. A., Dang, N., Schubert, M., & Hallett, M. (2008). Short intracortical and surround inhibition are selectively reduced during movement initiation in focal hand dystonia. *J Neurosci*, 28(41), 10363-10369.
- Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., & Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360(1457), 1001-1013.
- Ben Taib, N. O., Manto, M., Pandolfo, M., & Brotchi, J. (2005). Hemicerebellectomy blocks the enhancement of cortical motor output associated with repetitive somatosensory stimulation in the rat. *J Physiol*, 567(Pt 1), 293-300.
- Berardelli, A., Rothwell, J. C., Hallett, M., Thompson, P. D., Manfredi, M., & Marsden, C. D. (1998). The pathophysiology of primary dystonia. *Brain*, 121 ( Pt 7), 1195-1212.
- Binnewijzend, M. A., Schoonheim, M. M., Sanz-Arigita, E., Wink, A. M., van der Flier, W. M., Tolboom, N., Adriaanse, S. M., Damoiseaux, J. S., Scheltens, P., van Berckel, B. N., Barkhof, F. (2012). Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 33(9), 2018-2028.
- Birn, R. M., Diamond, J. B., Smith, M. A., & Bandettini, P. A. (2006). Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *Neuroimage*, 31(4), 1536-1548.
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, 34(4), 537-541.
- Blood, A. J., Flaherty, A. W., Choi, J. K., Hochberg, F. H., Greve, D. N., Bonmassar, G., Rosen, B. R., Jenkins, B. G. (2004). Basal ganglia activity remains elevated after movement in focal hand dystonia. *Ann Neurol*, 55(5), 744-748.
- Bostan, A. C., Dum, R. P., & Strick, P. L. (2010). The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(18), 8452-8456.
- Breakefield, X. O., Blood, A. J., Li, Y., Hallett, M., Hanson, P. I., & Standaert, D. G. (2008). The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev Neurosci*, 9(3), 222-234.

- Brighina, F., Romano, M., Giglia, G., Saia, V., Puma, A., Giglia, F., & Fierro, B. (2009). Effects of cerebellar TMS on motor cortex of patients with focal dystonia: a preliminary report. *Exp Brain Res*, 192(4), 651-656.
- Brookes, M. J., Woolrich, M., Luckhoo, H., Price, D., Hale, J. R., Stephenson, M. C., Barnes, G. R., Smith, S. M., Morris, P. G. (2011). Investigating the electrophysiological basis of resting state networks using magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(40), 16783-16788.
- Brown, G. D., Yamada, S., & Sejnowski, T. J. (2001). Independent component analysis at the neural cocktail party. *Trends Neurosci*, 24(1), 54-63.
- Butefisch, C. M., Boroojerdi, B., Chen, R., Battaglia, F., & Hallett, M. (2005). Task-dependent intracortical inhibition is impaired in focal hand dystonia. *Mov Disord*, 20(5), 545-551.
- Butterworth, S., Francis, S., Kelly, E., McGlone, F., Bowtell, R., & Sawle, G. V. (2003). Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study. *Mov Disord*, 18(6), 673-682.
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*, 12(1), 1-47.
- Calhoun, V. D., & Adali, T. (2006). Unmixing fMRI with independent component analysis. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 25(2), 79-90.
- Calhoun, V. D., Adali, T., Pearlson, G. D., & Pekar, J. J. (2001). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp*, 14(3), 140-151.
- Calhoun, V. D., Adali, T., Pekar, J. J., & Pearlson, G. D. (2003). Latency (in)sensitive ICA. Group independent component analysis of fMRI data in the temporal frequency domain. *Neuroimage*, 20(3), 1661-1669.
- Calhoun, V. D., Kiehl, K. A., & Pearlson, G. D. (2008). Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks. *Hum Brain Mapp*, 29(7), 828-838.

- Carbon, M., Argyelan, M., Habeck, C., Ghilardi, M. F., Fitzpatrick, T., Dhawan, V., Pourfar, M., Bressman, S. B., Eidelberg, D. (2010). Increased sensorimotor network activity in DYT1 dystonia: a functional imaging study. *Brain*, 133(Pt 3), 690-700.
- Castrop, F., Dresel, C., Hennenlotter, A., Zimmer, C., Haslinger, B. (2012). Basal ganglia-premotor dysfunction during movement imagination in writer's cramp. *Movement Disorders*, 11, 1432-1439.
- Cavada, C., & Goldman-Rakic, P. S. (1989). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J Comp Neurol*, 287(4), 393-421.
- Ceballos-Baumann, A. O., Sheean, G., Passingham, R. E., Marsden, C. D., & 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.
- Celone, K. A., Calhoun, V. D., Dickerson, B. C., Atri, A., Chua, E. F., Miller, S. L., DePeau, K., Rentz, D. M., Selkoe, D. J., Blacker, D., Albert, M. S., Sperling, R. A. (2006). Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *J Neurosci*, 26(40), 10222-10231.
- Chang, C., Cunningham, J. P., & Glover, G. H. (2009). Influence of heart rate on the BOLD signal: the cardiac response function. *Neuroimage*, 44(3), 857-869.
- Chen, R., & Hallett, M. (1998). Focal dystonia and repetitive motion disorders. *Clin Orthop Relat Res*(351), 102-106.
- Cohen, L. G., & Hallett, M. (1988). Hand cramps: clinical features and electromyographic patterns in a focal dystonia. *Neurology*, 38(7), 1005-1012.
- Cohen, A. L., Fair, D. A., Dosenbach, N. U., Miezin, F. M., Dierker, D., Van Essen, D. C., Schlaggar, B. L., Petersen, S. E. (2008). Defining functional areas in individual human brains using resting functional connectivity MRI. *Neuroimage*, 41(1), 45-57.
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(37), 13848-13853.

Daskalakis, Z. J., Paradiso, G. O., Christensen, B. K., Fitzgerald, P. B., Gunraj, C., & Chen, R. (2004). Exploring the connectivity between the cerebellum and motor cortex in humans. *J Physiol*, 557(Pt 2), 689-700.

De Luca, M., Beckmann, C. F., De Stefano, N., Matthews, P. M., & Smith, S. M. (2006). fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage*, 29(4), 1359-1367.

Delmaire, C., Vidailhet, M., Elbaz, A., Bourdain, F., Bleton, J. P., Sangla, S., Meunier, S., Terrier, A., Lehericy, S. (2007). Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer's cramp. *Neurology*, 69(4), 376-380.

Delmaire, C., Vidailhet, M., Wassermann, D., Descoteaux, M., Valabregue, R., Bourdain, F., Lenglet, C., Sangla, S., Terrier, A., Deriche, R., Lehericy, S. (2009). Diffusion abnormalities in the primary sensorimotor pathways in writer's cramp. *Arch Neurol*, 66(4), 502-508.

Delnooz, Cathérine C. S., Helmich, Rick C., Toni, Ivan, & van de Warrenburg, Bart P. C. (2012). Reduced parietal connectivity with a premotor writing area in writer's cramp. *Movement Disorders*, 27(11), 1425-1431.

Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118 ( Pt 1), 279-306.

Ding, J. B., Guzman, J. N., Peterson, J. D., Goldberg, J. A., & Surmeier, D. J. (2010). Thalamic gating of corticostriatal signaling by cholinergic interneurons. *Neuron*, 67(2), 294-307.

Dresel, C., Li, Y., Wilzeck, V., Castrop, F., Zimmer, C., & Haslinger, B. (2014). Multiple changes of functional connectivity between sensorimotor areas in focal hand dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 0, 1-8.

Eidelberg, D., Moeller, J. R., Antonini, A., Kazumata, K., Nakamura, T., Dhawan, V., Spetsieris, P., deLeon, D., Bressman, S. B., Fahn, S. (1998). Functional brain networks in DYT1 dystonia. *Ann Neurol*, 44(3), 303-312.



- Esposito, F., Scarabino, T., Hyvarinen, A., Himberg, J., Formisano, E., Comani, S., Tedeschi, G., Goebel, R., Seifritz, D., Di Salle, F. (2005). Independent component analysis of fMRI group studies by self-organizing clustering. *Neuroimage*, 25(1), 193-205.
- Fink, G. R., Frackowiak, R. S., Pietrzyk, U., & Passingham, R. E. (1997). Multiple nonprimary motor areas in the human cortex. *J Neurophysiol*, 77(4), 2164-2174.
- Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*, 8(9), 700-711.
- Garrity, A. G., Pearlson, G. D., McKiernan, K., Lloyd, D., Kiehl, K. A., & Calhoun, V. D. (2007). Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 164(3), 450-457.
- Geschwind, N. (1965). Disconnexion syndromes in animals and man. I. *Brain*, 88(2), 237-294.
- Gordon, N. S. (2005). Focal dystonia, with special reference to writer's cramp. *Int J Clin Pract*, 59(9), 1088-1090.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(1), 253-258.
- Grezes, J., Decety, J. (2001). Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp*, 12, 1-19.
- Gusnard, D. A. & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*, 2(10), 685-694.
- Hadland, K. A., Rushworth, M. F., Gaffan, D., & Passingham, R. E. (2003). The effect of cingulate lesions on social behaviour and emotion. *Neuropsychologia*, 41(8), 919-931.

- Halko, M.A., Farzan, F., Eldaief, M.C., Schmammann, J.D., Pascual-Leone, A. (2014). Intermittent theta-burst stimulation of the lateral cerebellum increases functional connectivity of the default network. *J Neurosci*, 34(36), 12049-56.
- Hallett, M. (2000). Disorder of movement preparation in dystonia. *Brain*, 123 ( Pt 9), 1765-1766.
- Heuvel (van den), M. P., Mandl, R. C., Kahn, R. S., & Hulshoff Pol, H. E. (2009). Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain. *Hum Brain Mapp*, 30(10), 3127-3141.
- Hoshi, E., Tremblay, L., Feger, J., Carras, P. L., & Strick, P. L. (2005). The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nat Neurosci*, 8(11), 1491-1493.
- Hu, X. Y., Wang, L., Liu, H., & Zhang, S. Z. (2006). Functional magnetic resonance imaging study of writer's cramp. *Chin Med J (Engl)*, 119(15), 1263-1271.
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2004). One-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the premotor cortex alters reciprocal inhibition in DYT1 dystonia. *Mov Disord*, 19(1), 54-59.
- Hubsch, C., Roze, E., Popa, T., Russo, M., Balachandran, A., Pradeep, S., Mueller, F., Brochard, V., Quartarone, A., Degos, B., Vidailhet, M., Kishore, A., Meunier, S. (2013). Defective cerebellar control of cortical plasticity in writer's cramp. *Brain*, 136(Pt 7), 2050-2062.
- Hughes, M., & McLellan, D. L. (1985). Increased co-activation of the upper limb muscles in writer's cramp. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 48(8), 782-787.
- Ibanez, V., Sadato, N., Karp, B., Deiber, M. P., & Hallett, M. (1999). Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp. *Neurology*, 53(1), 96-96.
- Ishai, A., Ungerleider, L. G., Martin, A., Schouten, J. L., & Haxby, J. V. (1999). Distributed representation of objects in the human ventral visual pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(16), 9379-9384.

Jann, K., Kottlow, M., Dierks, T., Boesch, C., & Koenig, T. (2010). Topographic electrophysiological signatures of fMRI Resting State Networks. *PLoS One*, 5(9), e12945.

Jinnah, H. A., Berardelli, A., Comella, C., Defazio, G., DeLong, M. R., Factor, S., Galpern, W. R., Hallett, M., Ludlow, C. L., Perlmutter, J. S., Rosen, A. R.; Dystonia Coalition Investigators. (2013). The focal dystonias: current views and challenges for future research. *Mov Disord*, 28(7), 926-943.

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

Kaji, R., & Murase, N. (2001). Sensory function of basal ganglia. *Mov Disord*, 16(4), 593-594.

Kauffmann, G.W.; Moser, E.; Sauer, R. (2001). *Radiologie*. Urban & Fischer Verlag, München.

Khader, P., Schicke, T., Roder, B., & Rosler, F. (2008). On the relationship between slow cortical potentials and BOLD signal changes in humans. *Int J Psychophysiol*, 67(3), 252-261.

Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*, 137(Pt 1), 12-32.

Lehericy, S., Tijssen, M. A., Vidailhet, M., Kaji, R., & Meunier, S. (2013). The anatomical basis of dystonia: Current view using neuroimaging. *Mov Disord*, 28(7), 944-957.

Leichnetz, G. R. (2001). Connections of the medial posterior parietal cortex (area 7m) in the monkey. *Anat Rec*, 263(2), 215-236.

Lin, P. T., & Hallett, M. (2009). The pathophysiology of focal hand dystonia. *J Hand Ther*, 22(2), 109-113.

Linssen, M. W., van Gaalen, J., Munneke, M. A., Hoffland, B. S., Hulstijn, W., & van de Warrenburg, B. P. (2014). A single session of cerebellar theta burst stimulation does not alter writing performance in writer's cramp. *Brain*.

Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412(6843), 150-157.

Ma, L., Narayana, S., Robin, D. A., Fox, P. T., & Xiong, J. (2011). Changes occur in resting state network of motor system during 4 weeks of motor skill learning. *Neuroimage*, 58(1), 226-233.

Mansfield, P. (1977). Multi-planar image-formation using NMR spin-echoes. *J Physics C Solid State*, 10(3), L55-58.

Marsden, C. D., & Sheehy, M. P. (1990). Writer's cramp. *Trends Neurosci*, 13(4), 148-153.

McKeown, M. J., Makeig, S., Brown, G. G., Jung, T. P., Kindermann, S. S., Bell, A. J., & Sejnowski, T. J. (1998). Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Hum Brain Mapp*, 6(3), 160-188.

Mesulam, M. M. (1998). From sensation to cognition. *Brain*, 121 ( Pt 6), 1013-1052.

Meunier, S., Popa, T., Hubsch, C., Roze, E., & Kishore, A. (2014). Reply: A single session of cerebellar theta burst stimulation does not alter writing performance in writer's cramp. *Brain*.

Miall, R. C., & Robertson, E. M. (2006). Functional imaging: is the resting brain resting? *Curr Biol*, 16(23), R998-1000.

Mohammadi, B., Kollwe, K., Samii, A., Beckmann, C. F., Dengler, R., & Munte, T. F. (2012). Changes in resting-state brain networks in writer's cramp. *Hum Brain Mapp*, 33(4), 840-848.

Morris, R. W., Dezfouli, A., Griffiths, K. R., & Balleine, B. W. (2014). Action-value comparisons in the dorsolateral prefrontal cortex control choice between goal-directed actions. *Nat Commun*, 5, 4390.

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

Nemeth, A. H. (2002). The genetics of primary dystonias and related disorders. *Brain*, 125(Pt 4), 695-721.

Neychev, V. K., Gross, R. E., Lehericy, S., Hess, E. J., & Jinnah, H. A. (2011). The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiol Dis*, 42(2), 185-201.

Nguyen, V.T., Breakspear, M., Cunnington, R. (2014). Reciprocal interactions of the SMA and cingulate cortex sustain premovement activity for voluntary actions. *J Neurosci*, 34(49), 16397-407.

Odergren, T., Stone-Elander, S., & Ingvar, M. (1998). Cerebral and cerebellar activation in correlation to the action-induced dystonia in writer's cramp. *Mov Disord*, 13(3), 497-508.

Pastor, M. A., Day, B. L., Macaluso, E., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2004). The functional neuroanatomy of temporal discrimination. *J Neurosci*, 24(10), 2585-2591.

Peller, M., Zeuner, K. E., Munchau, A., Quartarone, A., Weiss, M., Knutzen, A., Hallett, M., Deuschl, G., Siebner, H. R. (2006). The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp. *Brain*, 129(Pt 10), 2697-2708.

Pendse, G. V., Borsook, D., & Becerra, L. (2011). A simple and objective method for reproducible resting state network (RSN) detection in fMRI. *PLoS One*, 6(12), e27594.

- Preibisch, C., Berg, D., Hofmann, E., Solymosi, L., & Naumann, M. (2001). Cerebral activation patterns in patients with writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurol*, 248(1), 10-17.
- Quartarone, A., & Hallett, M. (2013). Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov Disord*, 28(7), 958-967.
- Quartarone, A., Rizzo, V., Bagnato, S., Morgante, F., Sant'Angelo, A., Romano, M., Crupi, D., Girlanda, P., Rothwell, J. C., Siebner, H. R. (2005). Homeostatic-like plasticity of the primary motor hand area is impaired in focal hand dystonia. *Brain*, 128(Pt 8), 1943-1950.
- Quartarone, A., Rizzo, V., Terranova, C., Morgante, F., Schneider, S., Ibrahim, N., Girlanda, P., Bhatia, K. P., Rothwell, J. C. (2009). Abnormal sensorimotor plasticity in organic but not in psychogenic dystonia. *Brain*, 132(Pt 10), 2871-2877.
- Quartarone, A., Siebner, H. R., & Rothwell, J. C. (2006). Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *Trends Neurosci*, 29(4), 192-199.
- Rachakonda, S.; Egolf, E.; Correa, N.; Calhoun, V. (2010). Group ICA of fMRI Toolbox (GIFT) Manual.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(2), 676-682.
- Reiser, M.; Kuhn, F.P.; Debus, J. (2006). *Duale Reihe Radiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Restuccia, D., Valeriani, M., Barba, C., Le Pera, D., Capecci, M., Filippini, V., & Molinari, M. (2001). Functional changes of the primary somatosensory cortex in patients with unilateral cerebellar lesions. *Brain*, 124(Pt 4), 757-768.
- Ridding, M. C., Sheean, G., Rothwell, J. C., Inzelberg, R., & Kujirai, T. (1995). Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 59(5), 493-498.

Rizzolatti, G., & Arbib, M. A. (1998). Language within our grasp. *Trends Neurosci*, 21(5), 188-194.

Rizzolatti, G., Fogassi, L., & Gallese, V. (1997). Parietal cortex: from sight to action. *Curr Opin Neurobiol*, 7(4), 562-567.

Robinson, S., Bass, G., Soldati, N., Sailer, U., Jovicich, J., Bruzzone, L., Kryspin-Exner, I., Bauer, H., Moser, E. (2009). A resting state network in the motor control circuit of the basal ganglia. *BMC Neurosci*, 10, 137.

Rona, S., Berardelli, A., Vacca, L., Inghilleri, M., Manfredi, M. (1998). Alterations of motor cortical inhibition in patients with dystonia. *Mov Disord*, 13, 118-124.

Roze, E., Soumare, A., Pironneau, I., Sangla, S., de Cock, V. C., Teixeira, A., Astorquiza, A., Bonnet, C., Bleton, J. P., Vidailhet, M., Elbaz, A. (2009). Case-control study of writer's cramp. *Brain*, 132(Pt 3), 756-764.

Sang, L., Qin, W., Liu, Y., Han, W., Zhang, Y., Jiang, T., & Yu, C. (2012). Resting-state functional connectivity of the vermal and hemispheric subregions of the cerebellum with both the cerebral cortical networks and subcortical structures. *Neuroimage*, 61(4), 1213-1225.

Schmidt, A., Klein, C. (2010). The role of genes in causing dystonia. *Eur J Neurol*, Jul;17 Suppl 1:65-70

Schneider, F.; Fink, G. (Hrsg.). (2007). Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer Medizin Verlag, Heidelberg.

Scholvinck, M. L., Maier, A., Ye, F. Q., Duyn, J. H., & Leopold, D. A. (2010). Neural basis of global resting-state fMRI activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(22), 10238-10243.

Sheehy, M. P., Rothwell, J. C., & Marsden, C. D. (1988). Writer's cramp. *Adv Neurol*, 50, 457-472.

Shmuel, A., & Leopold, D. A. (2008). Neuronal correlates of spontaneous fluctuations in fMRI signals in monkey visual cortex: Implications for functional connectivity at rest. *Hum Brain Mapp*, 29(7), 751-761.

Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., Laird, A. R., Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(31), 13040-13045.

Standaert, D. G. (2011). Update on the pathology of dystonia. *Neurobiol Dis*, 42(2), 148-151.

Tamura, Y., Matsushashi, M., Lin, P., Ou, B., Vorbach, S., Kakigi, R., & Hallett, M. (2008). Impaired intracortical inhibition in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Mov Disord*, 23(4), 558-565.

Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2010). Functional connectivity density mapping. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(21), 9885-9890.

Trepel, M. (1999). *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*. Urban & Fischer Verlag, München.

Volkman, J.; Ceballos-Baumann, A.; Kupsch, A.; Naumann, M.; Tronnier, V.; Poewe, W.; Kaelin, A. (2012). Kapitel Extrapiramidalmotorische Störungen. *Dystonie (S1-Leitlinie) (Aus Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie)*. Thieme Verlag, Stuttgart.

Wenderoth, N., Toni, I., Bedeleem, S., Debaere, F., Swinnen, S.P. (2006). Information processing in human parieto-frontal circuits during goal-directed bimanual movements. *Neuroimage*, 31, 264-278.

Wolpert, D.M., Goodbody, S.J., Husain, M. (1998). Maintaining interal representations: the role of the human superior parietal lobe. *Nat Neurosci*, 1, 529-533.



---

Wise, R. G., Ide, K., Poulin, M. J., & Tracey, I. (2004). Resting fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in BOLD signal. *Neuroimage*, 21(4), 1652-1664.

Wise, S. P., Boussaoud, D., Johnson, P. B., & Caminiti, R. (1997). Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu Rev Neurosci*, 20, 25-42.

Wissel, J.; Kabus, C.; Wenzel R. (1996). Botulinum toxin in writer's cramp: objective response evaluation in 31 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61, 172-175.

Woods, R. P. (1996). Modeling for intergroup comparisons of imaging data. *Neuroimage*, 4(3 Pt 3), S84-94.

Zeuner, K. E., & Molloy, F. M. (2008). Abnormal reorganization in focal hand dystonia--sensory and motor training programs to retrain cortical function. *NeuroRehabilitation*, 23(1), 43-53.

Zhang, H., Long, Z., Ge, R., Xu, L., Jin, Z., Yao, L., & Liu, Y. (2014). Motor imagery learning modulates functional connectivity of multiple brain systems in resting state. *PLoS One*, 9(1), e85489.

Zoons, E., Booij, J., Nederveen, A. J., Dijk, J. M., & Tijssen, M. A. (2011). Structural, functional and molecular imaging of the brain in primary focal dystonia--a review. *Neuroimage*, 56(3), 1011-1020.

## **10. Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Jona Kräenbring