

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Neurologische Klinik und Poliklinik

DTI zur Analyse struktureller Konnektivität bei Schreibkrampf

Maria Teresa Berndt

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger
2. Prof. Dr. Claus Zimmer
3. Priv.-Doz. Dr. Rickmer Braren

Die Dissertation wurde am 31.07.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.10.2018 angenommen.

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
1. Einleitung.....	1
1.1 Klinische Aspekte von Dystonie und Schreibkrampf.....	1
1.1.1 Einteilung der Dystonien	1
1.1.2 Schreibkrampf.....	2
1.2 Grundlagen der Magnetresonanztomographie.....	3
1.3 Grundlagen der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI).....	5
1.4 Grundlagen der Rekonstruktion von Nervenfasern (Traktographie).....	7
1.5 Gyrus frontalis medius und motorische Regelkreise	9
1.6 Pathophysiologie der Dystonie.....	10
1.7 Hypothesenwahl und Zielsetzung der Arbeit	13
2. Material und Methoden.....	15
2.1 Studienteilnehmer.....	15
2.2 Durchführung der MRT-Untersuchung	16
2.3 Auswertung der diffusionsgewichteten Signale	17
2.3.1 Aufbereiten der Bilddaten.....	17
2.3.2 Qualitätskontrollen der Bilder.....	21
2.3.3 Rekonstruktion von Nervenbahnen (Traktographie)	22
2.3.3.1 Deterministische Traktographie mit Diffusion Tensor Imaging (DTI)	22
2.3.3.2 Probabilistische Traktographie mit Diffusion Tensor Imaging (DTI).....	23
2.3.4 Strukturelle Konnektivitätsanalysen	24
2.3.4.1 Auswahl der „Regions of Interest“ (ROIs).....	24
2.3.4.2 Analyse der Gehirnverbindungen.....	25
2.4 Statistische Methoden.....	25
2.4.1 Hypothesentestung.....	26
2.4.1.1 Analyse anhand Vergleich der Fraktionalen Anisotropie (FA).....	27
2.4.1.2 Prüfung des Einflusses bestimmter Artefakte	27
2.4.1.3 Analyse anhand Vergleich des linear anisotropy index (CL) und Korrelation mit FA	29
2.4.2 Explorative Analyse.....	30
3. Ergebnisse.....	31
3.1 Ergebnisse der Hypothesentestung.....	31

3.1.1	Ergebnisse der FA -Testung.....	31
3.1.2	Einfluss von Artefakten	37
3.1.3	Ergebnisse der CL-Testung und Korrelation CL mit FA.....	41
3.2	Ergebnisse der explorativen Analyse	44
4.	Diskussion	45
4.1	Erkenntnisse aus der Hypothesentestung	45
4.1.1	Interpretation der strukturellen Veränderungen anhand FA und CL	45
4.1.2	Interpretation der Ergebnisse in Zusammenhang mit der Pathophysiologie von Dystonie.....	48
4.1.3	Artefakte und Fehlerquellen	53
4.2	Vergleich der Rekonstruktionsmethoden anhand der explorativen Analyse.....	53
5.	Zusammenfassung.....	56
6.	Literaturverzeichnis.....	57
7.	Anlagen	63
8.	Danksagung	68

Abkürzungsverzeichnis

ADC: Apparent Diffusion Coefficient

ADDS: Arm Dystonia Disability Skala

CL: Linear Anisotropy Coefficient/Index

DTI: Diffusion Tensor Imaging (Diffusions-Tensor-Bildgebung)

DWI: Diffusion Weighted Imaging (Diffusionsgewichtete Bildgebung)

EEG: Elektroenzephalographie

EMG: Elektromyographie

EPI: Echo Planar Imaging

FA: Fraktionale Anisotropie

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

fMRT: funktionelle Magnetresonanztomographie

GABA: Gamma-Amino-Buttersäure

MD: Mean Diffusivity

MNI: Montreal Neurological Institute

MRT: Magnetresonanztomographie

MWT-B: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test

PDFs: Probability Density Functions

PET: Positronen-Emissions-Tomographie

ROI: Region Of Interest

TMS: Transkranielle Magnetstimulation

WCRS: Writer's Cramp Rating Skala

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Darstellung des direkten und indirekten Weges der Basalganglien, schwarz glutamaterg= exzitatorisch, blau GABAerg=inhibitorisch; GPI: Globus pallidus internus, GPe: Globus pallidus externus, STN: Nucleus subthalamicus, SNc: Substantia nigra, pars compacta, SNr: Substantia nigra, pars reticulata; aus [Breakefield et al., 2008]</i>	10
<i>Abbildung 2-1: Ausschnittsvergrößerung eines koronaren Schnitts mit Vektorlinien</i>	19
<i>Abbildung 2-2: Koronarer Schnitt (li) und Ausschnittsvergrößerung (re) mit Ellipsoiden</i>	19
<i>Abbildung 2-3: Diffusionsgewichtete Bilder vor Korrektur (li) und nach Korrektur (MD.mat-Bild) (re)</i>	20
<i>Abbildung 2-4: Median und Interquartilrange der Residuen für die 66 Bilder (repräsentatives Beispiel aus den Studienbildern)</i>	21
<i>Abbildung 2-5: Ergebnis einer whole brain Traktographie in sagittaler (li) und koronarer (re) Ansicht (repräsentatives Beispiel eines Probanden)</i>	22
<i>Abbildung 2-6: Darstellung der ROIs für die Hypothesenverbindungen: Gyrus frontalis medius L (blau, in allen Bildern), Pallidum L (violett, li oben), Putamen L (violett, Mitte oben), Nucleus caudatus L (violett, re oben), Gyrus praecentralis L (violett, li unten), Gyrus postcentralis L (violett, Mitte unten), Thalamus L (violett, re unten)</i>	26
<i>Abbildung 2-7: Faserbahnen eines Patienten (Gyrus frontalis medius L - Putamen L) mit zwei „Loops“</i>	28
<i>Abbildung 3-1: Verteilung der FA-Werte von Kontrollen und Patienten in den Hypothesenverbindungen</i>	31
<i>Abbildung 3-2: Verteilung der FA-Werte von Kontrollen und Patienten in der Verbindung Gyrus frontalis medius L - Putamen L (li) und Gyrus frontalis medius L - Pallidum L (re)</i>	33
<i>Abbildung 3-3: Faserbahnen und zugehörige ROIs der Verbindung Gyrus frontalis medius L - Putamen L bei Kontrollen (oben) und Patienten (unten) im DEC-Farbschema</i>	34
<i>Abbildung 3-4: Faserbahnen (FA-Wert-kodiert, s. Legende) der Verbindung Gyrus frontalis medius L - Putamen L bei Kontrollen (li) und Patienten (re)</i>	35
<i>Abbildung 3-5: Faserbahnen und zugehörige ROIs der Verbindung Gyrus frontalis medius L - Pallidum L bei Kontrollen (oben) und Patienten (unten) im DEC-Farbschema</i>	36
<i>Abbildung 3-6: Faserbahnen (FA-Wert-kodiert, s. Legende) der Verbindung Gyrus frontalis medius L - Pallidum L bei Kontrollen (li) und Patienten (re)</i>	37
<i>Abbildung 3-7: Darstellung der FA-Werte aller Patienten und Kontrollen in Abhängigkeit ihrer Faserbahnanzahl für die Verbindung Gyrus frontalis medius L - Pallidum L</i>	37
<i>Abbildung 3-8: Darstellung der FA-Werte aller Patienten und Kontrollen in Abhängigkeit ihrer Faserbahnanzahl für die Verbindung Gyrus frontalis medius L - Pallidum L</i>	38
<i>Abbildung 3-9: Anzahl der Faserbahnen mit und ohne Artefakte der Verbindung Gyrus frontalis medius L - Putamen L bei den Kontrollen (li) und Patienten (re)</i>	39
<i>Abbildung 3-10: Verteilung der FA-Werte von Kontrollen und Patienten in den Verbindungen Gyrus frontalis medius L - Putamen L und Gyrus frontalis medius L - Pallidum L mit und ohne Artefakte</i>	40
<i>Abbildung 3-11: Verteilung der CL-Werte von Kontrollen und Patienten in den Hypothesenverbindungen</i>	41

<i>Abbildung 3-12: Verteilung der CL-Werte von Kontrollen und Patienten in der Verbindung Gyrus frontalis medius L - Putamen L (li) und Gyrus frontalis medius L - Pallidum L (re).....</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 3-13: Korrelation der CL- mit den FA-Werten.....</i>	<i>43</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 3-1: Ergebnisse des Gruppenmittelwertvergleiches anhand FA als unkorrigierte p-Werte, Signifikanz bei adjustiertem Signifikanzniveau</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 3-2: Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und Anzahl der Personen mit rekonstruierten Faserbahnen (n) von Patienten (P) und Kontrollen (K), sowie mittlere Differenz (K-P) und unkorrigierter p-Wert beim FA-Mittelwertvergleich.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 3-3: Ergebnisse des Gruppenmittelwertvergleichs mit und ohne Artefakte anhand FA als unkorrigierte p-Werte, Signifikanz bei adjustiertem Signifikanzniveau</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 3-4: Ergebnisse des Gruppenmittelwertvergleichs anhand CL als unkorrigierte p-Werte, Signifikanz bei adjustiertem Signifikanzniveau</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 3-5: Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und Anzahl der Personen mit rekonstruierten Faserbahnen (n) von Patienten (P) und Kontrollen (K), sowie mittlere Differenz (K-P) und unkorrigierter p-Wert beim CL-Mittelwertvergleich.....</i>	<i>42</i>

In Dankbarkeit Michael gewidmet

1. Einleitung

1.1 Klinische Aspekte von Dystonie und Schreibkrampf

Etymologisch lässt sich Dystonie ableiten als gestörte (Muskel-)Spannung und gehört zu den hyperkinetischen Bewegungsstörungen. Sie äußert sich durch anhaltende unwillkürliche Muskelkontraktionen, welche zu verzerrten Bewegungen oder anormalen Haltungen führen [Fahn, 1988]. Der Neurologe Oppenheim verwendete bereits 1911 den Begriff und beschrieb damit die *Dystonia musculorum deformans*, vermutete jedoch eine organische Ursache der Erkrankung [Oppenheim, 1911]. Etwa 50 Jahre später erkannte Denny-Brown den zentralen Ursprung der Erkrankung in den Basalganglien [Denny-Brown, 1965]. Nach Ceballos-Baumann [2005, S.128] wird mit Dystonie „ein breites Spektrum an Bewegungsstörungen“ mit „einem bestimmten Muster zentralnervöser Fehlfunktion bei der Bewegungs- und Haltungskontrolle“ zusammengefasst. Diese Bewegungsstörungen sind „Folge tonischer (langsamer), klonischer, phasischer (schneller) oder rhythmischer Muskelkontraktionen“, dürfen aber nicht mit der „vegetativen Dystonie“ verwechselt werden, die einem neurasthenischen Syndrom entspreche [Ceballos-Baumann, 2005, S.128].

Die aktuellste Definition berücksichtigt das genaue Bewegungsmuster und grenzt die Dystonie von anderen Bewegungsstörungen ab [Albanese et al., 2013]: „*Dystonia is a movement disorder characterized by sustained or intermittent muscle contractions causing abnormal, often repetitive, movements, postures, or both. Dystonic movements are typically patterned, twisting, and may be tremulous. Dystonia is often initiated or worsened by voluntary action and associated with overflow muscle activation.*”

1.1.1 Einteilung der Dystonien

Entsprechend [Fahn, 2011] ließen sich die Dystonien bisher nach Erkrankungsalter, topographischer Verteilung sowie Ätiologie (primär, sekundär etc.) einteilen. Der neuen und aktuellen Einteilung zufolge wird zunächst allgemeiner nach klinischen Merkmalen und Ätiologie unterschieden [Albanese et al., 2013]: Unter die Kategorie klinische Merkmale fallen neben Erkrankungsalter („Infancy“ (0-2 Jahre), „Childhood“ (3-12 Jahre), „Adolescence“ (13-20 Jahre), „Early Adulthood“ (21-40 Jahre), „Late Adulthood“ (>40 Jahre)) und topographischer Verteilung (fokal, segmental, multifokal,

generalisiert und Hemidystonie) auch das zeitliche Muster im Sinne von Krankheitsverlauf (statisch oder progredient) und die Variabilität (persistierend, aktionsinduziert, Tagesschwankungen, paroxysmal). Zudem ist für die Klassifikation anhand der klinischen Merkmale entscheidend, ob andere neurologische und systemische Manifestationen, wie beispielsweise Morbus Wilson, assoziiert sind. Bei gleichzeitigem Vorhandensein von anderen Bewegungsstörungen, etwa Myoklonus oder Parkinson, spricht man von kombinierter Dystonie. Ist die Dystonie als einzige vorherrschende Bewegungsstörung mit Ausnahme eines oft in Begleitung auftretenden Tremors nachweisbar, wird von einer isolierten Dystonie ausgegangen. Hinsichtlich der Ätiologie wird unterschieden zwischen Erkrankung mit oder ohne vorliegender struktureller Pathologie, etwa Degeneration im ZNS oder struktureller Läsionen. Außerdem werden Dystonien in die Gruppen hereditär, erworben (perinatal, Infektion, toxisch, vaskulär, psychogen usw.) und idiopathisch eingeteilt. Zu den idiopathischen Dystonien gehören sowohl die sporadischen als auch die familiären Fälle. Mit dieser neuen Einteilung sollen Widersprüchlichkeiten vermieden werden, die in den alten Einteilungen durch unklare Trennung von Ätiologie und Phänomenologie entstanden.

Schreibkrampf als eine Unterform von Dystonie lässt sich gemäß der eben beschriebenen Einteilung in die Kategorie der isolierten, idiopathischen, in der Regel fokalen, aktionsinduzierten sowie „Adulthood“ Dystonie einordnen.

1.1.2 Schreibkrampf

Schreibkrampf ist eine Form der Handdystonien und gehört damit zur Gruppe der Beschäftigungskrämpfe, die Oppenheim bereits 1913 zutreffend definierte als „Innervationsstörung der Muskulatur, welche sich nur bei einer bestimmten komplizierten, durch Übung erworbenen Tätigkeit derselben einstellt, während die Muskeln bei jeder anderen Tätigkeit dem Willen gehorchen“ [Ceballos-Baumann, 2005, S.138]. Somit lässt sich der Schreibkrampf in die Gruppe der aktionsinduzierten Dystonien einordnen, die davon geprägt sind, dass sie nur während einer spezifischen Bewegung oder Tätigkeit auftreten, wohingegen die Symptome der nicht aktionsinduzierten Dystonieformen in der Regel unabhängig von Aktionen beginnen. [Albanese et al., 2013]. Die Krankheit tritt meist im frühen bis mittleren Erwachsenenalter auf, wobei Männer häufiger betroffen sind [Soland et al., 1996]. In der Epidemiological Study of Dystonia in Europe Collaborative [2000] wurde die Prävalenz auf 11-17 Fälle pro Million in Europa geschätzt, andere

Studien gehen zum Teil von höheren Prävalenzen aus [Defazio et al., 2007]. Wie auch die anderen fokalen Dystonien tritt der Schreibkrampf meist sporadisch im höheren Erwachsenenalter auf. Die Erkrankung generalisiert äußerst selten, kann sich aber auf benachbarte Regionen ausbreiten [Albanese et al., 2013]. Die Diagnose wird klinisch gestellt: Das Schreiben ist durch hyperaktive Kontraktionen und dystone Haltungen der Finger-, Hand- und Armmuskeln gestört [Schenk et al., 2004], wobei Flexionsmuster häufiger als Extensionsmuster auftreten. Oftmals ist kompensatorisch der Arm im Ellenbogengelenk flektiert und im Schultergelenk abduziert, was auch zu muskulären Verkrampfungen und Beschwerden beitragen kann [Lin et al., 2006]. Treten diese Symptome nur beim Schreiben auf, spricht man vom einfachen Schreibkrampf. Seltener werden die Muskelkrämpfe zusätzlich durch andere Aktivitäten der Hände induziert, was als dystoner Schreibkrampf bezeichnet wird und aus dem einfachen Schreibkrampf hervorgehen kann (progressiver Schreibkrampf) [Sheehy et al., 1982]. Bei zunächst einseitigem Befall geht nach gewisser Zeit bei 25-30 Prozent der Patienten die Symptomatik auf die andere Seite über, wenn diese nicht-dominante Hand vermehrt benutzt wird [Lin et al., 2006]. Ebenso besteht eine hohe Inzidenz von Tremor bei Patienten mit Schreibkrampf [Sheehy et al., 1982], entweder aufgabenspezifisch oder als bilateraler posturaler Handtremor [Lin et al., 2006]. Wie sehr die Patienten betroffen sind, lässt sich mit der Writer's Cramp Rating Skala (WCRS) [Wissel et al., 1996] abschätzen, die initial entwickelt wurde, um das Therapieansprechen auf die Botulinumtoxin-Behandlung zu evaluieren. Sie beinhaltet eine Beurteilung der Schreibhaltung, der Latenz bis zum Auftreten der Symptome beim Schreiben, des Vorhandenseins von Tremor und der Schreibgeschwindigkeit. Eine kausale Therapie des Schreibkrampfes steht bisher nicht zur Verfügung. Neben Schreibtraining im Rahmen einer Ergotherapie stellen fokale Injektionen von Botulinumtoxin die derzeit effektivsten symptomatischen Therapieformen dar. [Lin et al., 2006].

1.2 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Bildgebung hat bisher entscheidend zum derzeitigen Verständnis der Ursachen von Dystonien beigetragen. Heutiger Standard ist die Magnetresonanztomographie, die im klinischen Alltag große Verwendung findet, da mit ihrer Hilfe die Darstellung sowohl von Strukturen als auch von Funktion oder Perfusion der Gewebe und Organe gelingt.

Im Folgenden soll das zugrundeliegende Prinzip dieser Bildgebungsmodalität knapp beschrieben werden [Plewes et al., 2012]: Bei ungerader Nukleonenzahl (Überwiegen von Protonen oder Neutronen) weisen Atome einen Kernspin auf, der auch Eigendrehimpuls genannt wird und unabhängig vom Bewegungszustand ist. In der Regel finden Wasserstoffatomkerne des Isotops ^1H , bestehend aus einem Proton, nicht zuletzt aufgrund ihrer ubiquitären Verteilung Verwendung in der Magnetresonanztomographie. Der Kernspin stellt sich als magnetisches Dipolmoment dar, das sich durch Magnetfelder beeinflussen lässt. Primär wird ein externes statisches Magnetfeld B_0 angelegt. Die Energie der Atomkerne wäre am niedrigsten, wenn ihre Dipole parallel zu diesem Magnetfeld ausgerichtet sind. Durch das von außen angelegte Magnetfeld wirkt somit ein Drehmoment auf die Atomkerne, wodurch aufgrund ihres Eigendrehimpulses eine Präzessionsbewegung entsteht, deren Achse parallel zur angelegten Feldrichtung ist (Longitudinalmagnetisierung). Die Frequenz dieser Kreisbewegung ist spezifisch für das betrachtete Element/Isotop sowie die Stärke des angelegten Magnetfeldes und nennt sich Larmorfrequenz. Durch Anlage eines zweiten Magnetfeldes B_1 in Form von Hochfrequenz- (HF-) Impulsen einer Frequenz, die dieser Larmorfrequenz entspricht, lässt sich Energie auf die Atomkerne übertragen und somit eine stärkere Auslenkung provozieren, wodurch eine stärkere Transversalmagnetisierung zu Lasten der Longitudinalmagnetisierung entsteht. Dabei muss B_1 senkrecht zum B_0 -Feld ausgerichtet sein, um den größten Effekt zu erreichen. Nach der Auslenkung kehrt die Bewegung der Protonen wieder in ihren Ausgangszustand zurück. Dieser Vorgang wird als Relaxation bezeichnet und besitzt eine für das Gewebe und die Umgebung charakteristische Abklingzeit. Hierdurch entstehen unterschiedliche Signalintensitäten, die sich durch Helligkeitsunterschiede in den Bildern manifestieren. Entscheidend hierfür sind Messparameter wie die Repetitionszeit (TR), die der Zeit zwischen zwei HF-Impulsen entspricht, und die Echozeit (TE), die Zeit zwischen HF-Impuls und Empfang. Durch Kombination verschiedener TE- und TR-Werte entstehen die unterschiedlich gewichteten Sequenzen. Neben der Protonendichte (PD) unterscheidet man zwischen der T1-Relaxation (Spin-Gitter-Relaxation), die die Zeit bis zum Zurückkehren der Spins in die ursprüngliche Longitudinalrichtung kennzeichnet, und der T2-Relaxation (Spin-Spin-Relaxation), die den Verlust der Quermagnetisierung charakterisiert. Um das Bild einem Voxel, einer dreidimensionalen Volumeneinheit, zuordnen zu können, wird eine Ortskodierung benötigt. Diese wird durch ortsabhängige Magnetfelder, sogenannte Gradientenfelder, erreicht. Hierbei unterschei-

det man zwischen Schichtselektionsgradient (Gz), Phasenkodiergradient (Gy) und Auslese- bzw. Frequenzkodiergradient (Gx). Durch Kombination verschiedener HF-Impulse und Gradientenfelder lassen sich verschiedene Sequenzen erzeugen. Gängige Sequenzen sind die Gradienten-Echo-Sequenz (GRE) oder die Spin-Echo-Sequenz (SE). Wird Letztere mit einem bestimmten Ausleseverfahren, der Echo-Planar-Bildgebung (EPI) kombiniert, entsteht eine gängige Methode für die diffusionsgewichtete Bildgebung (s. Kapitel 1.3), deren physikalische Einzelheiten in [Alexander et al., 2007] zu finden sind: Der Vorteil der Echo-Planar-Bildgebung besteht in der Generierung sehr schneller Messungen und Unempfindlichkeit gegenüber kleinen Bewegungen. Nachteilig wirkt sich jedoch die starke Beeinflussbarkeit durch Magnetfeldinhomogenitäten aus. Daraus entstehende Verzerrungsartefakte können durch retrospektive Korrektur reduziert werden.

1.3 Grundlagen der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI)

Die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) ist eine Variante der diffusionsgewichteten Bildgebung, die eine spezielle Sequenz in der Magnetresonanztomographie darstellt. Mit ihr gelingt es, Rückschlüsse auf die Struktur und Beschaffenheit von Gewebe zu ziehen. Ihre Grundlage ist die Brown'sche Molekularbewegung, die durch thermische Energie entsteht und zufällig verteilt ist, solange keine Hindernisse vorkommen. Können sich die Wassermoleküle frei bewegen, spricht man von ungehinderter oder freier Diffusion. Dagegen findet man beispielsweise im Hirngewebe eine gehinderte Diffusion. Diese kann einerseits isotrop, also ohne Vorzugsrichtung sein, oder aber anisotrop, wie sie bei Nervenfasern der weißen Hirnsubstanz vorkommt. Hierbei können die Moleküle entlang der Nervenfaserrichtung deutlich besser diffundieren als senkrecht dazu. Ausgangspunkt zur Beschreibung der anisotropen Diffusionsverteilung in jedem Voxel ist der Diffusionstensor D , der in die Eigenwerte $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$ und die zugehörigen aufeinander senkrecht stehenden Eigenvektoren e_1, e_2, e_3 unterteilt werden kann und geometrisch einem Ellipsoid entspricht. Während die Eigenvektoren die Richtungsinformation der anisotropen Diffusion beinhalten, sind die Eigenwerte rotationsinvariante quantitative Skalarparameter und damit unabhängig von der Ausrichtung des Diffusionstensors im Raum [Jones, 2010, S.82-83]. Zur Berechnung des Diffusionstensors sind in der Datenaquisition der diffusionsgewichteten Bilder mindestens sechs nicht kollineare Gradientenrichtungen notwendig [Alexander et al., 2007; Papadakis et al., 1999].

Es gibt verschiedene Funktionen der Eigenwerte, die es ermöglichen, die Größe und Form des Diffusionsellipsoids zu charakterisieren. „Trace (D)“ ist die Summe der drei Eigenwerte und damit ein einfacher Parameter, der Informationen über die Größe des zugehörigen Diffusionsellipsoids gibt [Jones, 2010, S.83]:

$$\text{Trace}(D) = D_{xx} + D_{yy} + D_{zz} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$$

Bildet man das arithmetische Mittel der drei Eigenvektoren, erhält man die „Mean Diffusivity (MD)“ [Basser et al., 1996]. MD gibt Auskunft über das Ausmaß der Diffusion und die strukturelle Integrität der weißen und grauen Substanz [Alexander et al. 2007].

$$MD = \frac{\text{Trace}(D)}{3} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} = \bar{\lambda}$$

Die Fraktionale Anisotropie (FA) ist ein häufig verwendeter Parameter zur Beschreibung der Anisotropie. Er charakterisiert annähernd die Form des dreidimensionalen Diffusionsellipsoids, ist aber unabhängig von dessen Orientierung im Raum und damit ebenfalls ein rotationsinvarianter quantitativer Parameter [Jones, 2010, S. 83-84]. Er wurde ursprünglich von Basser [1995] beschrieben und kann aus den drei Eigenwerten berechnet werden [Jones, 2010, S. 83-84]:

$$FA = \sqrt{\frac{3((\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2)}{2((\lambda_1)^2 + (\lambda_2)^2 + (\lambda_3)^2)}} = \frac{3}{\sqrt{2}} \frac{\sqrt{\text{Var}(\lambda)}}{(\lambda_1)^2 + (\lambda_2)^2 + (\lambda_3)^2}$$

Wenn das Medium isotropisch ist, dann ist die Diffusion in alle Richtungen gleich groß und die Eigenwerte haben den gleichen Wert. Eingesetzt in obige Gleichung ergibt sich ein FA-Wert von 0. Die größte Anisotropie ist in einem zylindrisch symmetrischen Medium mit $\lambda_1 \gg \lambda_2 = \lambda_3$ zu finden mit FA-Werten bis hin zu 1 [Basser, 1995]. Daraus lässt sich schließen, dass das Hirngewebe FA-Werte zwischen 0 und 1 annimmt. Gibt es eine Diffusion in eine Hauptrichtung, wie sie in der weißen Substanz vorkommt, liegt der Wert näher an 1. Dagegen finden sich in der grauen Substanz, in der wenig gerichtete Diffusion stattfindet, eher kleinere FA-Werte.

Geometrisch lässt sich der Diffusionstensor, wie in Westin et al. [1997] beschrieben, als Kombination dreier Basisformen darstellen. Diese bestehen aus einer linearen, planaren und sphärischen Messung und lassen sich als Funktionen der Eigenwerte ausdrücken [Alexander et al., 2000]:

$$\text{Linear Anisotropy Index: } CL = \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1}$$

$$\text{Planar Anisotropy Index: } CP = \frac{\lambda_2 - \lambda_3}{\lambda_1}$$

$$\text{Spherical Anisotropy Index: } CS = \frac{\lambda_3}{\lambda_1}$$

Diese drei quantitativen Messungen der geometrischen Form des Diffusionstensors repräsentieren die lineare, planare und sphärische Komponente der Anisotropie des Ellipsoids [Jones, 2010, S.359]. Sie sind rotationsinvariant, nehmen Werte zwischen 0 und 1 an und ergeben summiert immer 1 [Westin et al., 2002]:

$$CL + CP + CS = \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1} + \frac{\lambda_2 - \lambda_3}{\lambda_1} + \frac{\lambda_3}{\lambda_1} = \frac{\lambda_1}{\lambda_1} = 1$$

Für die Analyse der Nervenbahnen wurde von diesen drei Variablen nur die lineare Messung CL zur Charakterisierung der Faserbahnen ausgewählt. CL spiegelt die Gleichmäßigkeit der Faserbahnrichtung innerhalb eines Voxels wider und nimmt nur dann hohe Werte an, wenn die Diffusion in den zwei senkrecht zueinander stehenden Richtungen der Eigenvektoren e_2 und e_3 begrenzt ist [Westin et al. 2002].

1.4 Grundlagen der Rekonstruktion von Nervenfasern (Traktographie)

Wie im vorherigen Kapitel beschrieben, wird in homogener weißer Substanz angenommen, dass die Richtung der stärksten Diffusion, ausgedrückt durch den ersten Eigenvektor des Diffusionstensors, parallel zur Faserbahnrichtung ist. Dies stellt die Grundlage der Faserbahnrekonstruktion dar. Die Berechnung einzelner Axone ist aufgrund ihrer geringen Größe in der Diffusions-Tensor-Bildgebung nicht möglich. Viele Axone zusammen bilden ein Faserbündel, welches auch Fasertrakt der weißen Substanz genannt wird. Die Rekonstruktion dieser Faserbündel im Gehirn mithilfe der Information aus der Diffusions-Tensor-Bildgebung nennt sich Traktographie. Dabei macht man sich die Eigenschaft der axialen Diffusion entlang von Axonen zu Nutze und berechnet über verschiedene Algorithmen ein Nervenfaserkonstrukt des Gehirns. Hierbei gibt es verschiedene Ansätze: Während das klassische Modell der deterministischen Traktographie einige Ungenauigkeiten nach sich zieht, wurde das Verfahren der probabilistischen Trak-

tographie entwickelt, um dem Ausgleich von Störeffekten eine größere Gewichtung zukommen zu lassen. Vereinfacht ausgedrückt basiert die deterministische Traktographie auf einem Stromlinienalgorithmus, der direkte Informationen des Diffusionstensors nutzt, um den Faserbahnverlauf abzuschätzen [Tournier et al., 2011]: Der Algorithmus benötigt zunächst einen Startpunkt, einen sogenannten „Seed“, der das Ausgangsbildvolumen für die Berechnung der Faserbahnen definiert. Von dort aus wird der Nervenfaserverlauf anhand der Informationen der Diffusionstensenoren geschätzt, wobei hierfür verschiedene mathematische Verfahren existieren. Ein weiterer wichtiger Punkt im Algorithmus sind die Abbruchbedingungen, die einen Stop der Rekonstruktion anzeigen. Diese sind zum einen definiert durch den Abfall der FA-Werte in einem Voxel unter einen gewissen Wert, der keine weiße Substanz und somit keine Nervenbahnen als zugrundeliegende Struktur mehr vermuten lässt. Ein weiteres Kriterium stellt der Biegewinkel der rekonstruierten Nervenfaser dar: Überschreitet er eine gewisse Grenze, lassen sich die rekonstruierten Bahnen nicht mehr mit anatomischen Nervenfasern vereinen, weshalb hierfür ein Grenzwert im Algorithmus eingebaut wird. Ein Hauptproblem der deterministischen Traktographie besteht darin, dass nur eine einzige Nervenfaserschätzung ausgehend von einem „Seed“-Voxel ohne Berücksichtigung eines Konfidenzintervalls existiert. Zudem kann eine Verzerrung oder ein Fehler im Diffusionssignal zu einer sehr unsicheren Schätzung des Nerventraktes führen. Dies kann beispielsweise zur Folge haben, dass der Algorithmus an dieser Fehlerstelle auf eine andere Faserbahn überspringt und dieser anstatt der bisherigen Bahn folgt. Um diesem Problem zu entgehen und nicht nur eine einzige, bestpassendste Faserbahn abzuschätzen, werden in der probabilistischen Traktographie die Faserbahnen über Wahrscheinlichkeitsverteilungen rekonstruiert, wobei die Genauigkeit und Sicherheit dieser Faserbahnabschätzung berücksichtigt wird [Tournier et al., 2011]: Diese Wahrscheinlichkeitswerte geben an, wie realistisch die Nervenfaser tatsächlich existiert und spiegeln keinerlei Konnektivitätseigenschaften der zugrundeliegenden weißen Substanz wider. Viele probabilistische Ansätze entstammen den deterministischen Stromlinienalgorithmen mit dem Unterschied, dass bei den einzelnen Schritten des Algorithmus keine eindeutigen Faserrichtungen, sondern Schätzungen benutzt werden, die auf sogenannten PDFs („probability density functions“), Wahrscheinlichkeitsverteilungen der Faserorientierung, basieren, die anhand verschiedener mathematischer Verfahren erstellt werden können. Hierdurch wird die Methode der probabilistischen Traktographie flexibler und es können Nervenbahnen

zwischen weiter auseinander gelegenen Regionen rekonstruiert werden als es bei der deterministischen Methode der Fall ist.

1.5 Gyrus frontalis medius und motorische Regelkreise

Auch wenn noch nicht eindeutig allen Gehirnregionen eine klare Funktion zugeordnet werden konnte, lassen sich einige Bereiche festlegen, von denen bekannt ist, dass sie einen entscheidenden Faktor in der Entstehung motorischer Programme darstellen. Dies ist notwendig für die Suche nach Veränderungen bei Schreibkrampfpatienten. Es steht fest, dass sowohl die prämotorischen und präfrontalen Regionen, als auch die Basalganglien einen entscheidenden Faktor in der Entstehung motorischer Programme darstellen: Das erste Augenmerk soll dem nach anatomischen Gesichtspunkten definierten Gyrus frontalis medius gelten, der ganz allgemein an der Ausführung von Bewegungen beteiligt ist [John et al., 2006]. Dieser besteht im caudalen Anteil aus prämotorischem Cortex, der bekanntermaßen für komplizierte motorische Funktion zuständig und bei Erwerb und Ausführung erlernter komplexer Bewegungen wie dem Schreiben involviert ist [Freund, 1990]. In der Funktion der Bewegungsselektion spielt der linkshemisphärische prämotorische Cortex eine dominante Rolle. [Rushworth et al., 2003]. Der gesamte rostrale Anteil des Gyrus frontalis medius wird dem präfrontalen Cortex zugeordnet und bildet das Hauptkompartiment des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC), der weniger als anatomischer, sondern mehr als ein funktioneller Hirnbereich zu sehen ist [John et al., 2006]. Er leistet als präfrontale Region ebenfalls einen Beitrag an der Entstehung von komplexen, zielgerichteten Bewegungen.

Sowohl der präfrontale als auch der prämotorische Bereich des Gyrus frontalis medius sind in Kreisläufe mit den Basalganglien involviert. Es ist bekannt, dass die Aufgabe der Basalganglien in der Modulation von Bewegungsinformationen aus dem Cortex liegt [Mink, 1996]. Dafür sind grob zwei verschiedene Kreisläufe zu unterscheiden: Der direkte Weg hat verstärkende Funktion, während der indirekte Weg die ankommende Information aus dem Cortex schwächt, was zu einer gewissen Selektion von Bewegungsimpulsen führt. Eine entscheidende Rolle in beiden Schleifen spielt der Thalamus, der die modulierte Information zurück an den Cortex sendet. In Abbildung 1 sind diese eben genannten Kreisläufe schematisch aufgezeichnet.

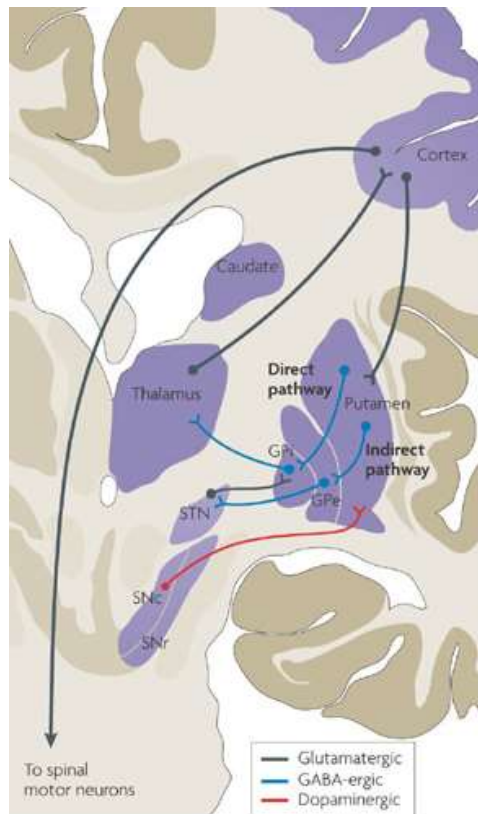


Abbildung 1: Darstellung des direkten und indirekten Weges der Basalganglien, schwarz glutamaterg= exzitatorisch, blau GABAerg=inhibitorisch; GPi: Globus pallidus internus, GPe: Globus pallidus externus, STN: Nucleus subthalamicus, SNc: Substantia nigra, pars compacta, SNr: Substantia nigra, pars reticulata; aus [Breakefield et al., 2008]

Einen nicht zu unterschätzenden Anteil an der Generierung von Bewegungsprogrammen trägt der primär sensorische Cortex, der die ankommende sensorische Information empfängt und zur Weiterverarbeitung an die sekundär motorischen Areale wie dem Gyrus frontalis medius weitergibt. Auch das Kleinhirn hat einen Anteil an der Bewegungsplanung, indem es über die Cerebello-thalamo-corticale Schleife Einfluss auf die kortikale Bewegungsentstehung nimmt.

1.6 Pathophysiologie der Dystonie

Die genaue Pathophysiologie der Dystonien ist bislang unzureichend verstanden. Als ätiologisch nachgewiesen gilt, dass neben den aus verschiedenen Gründen erworbenen Dystonien auch solche mit gesichertem genetischen Ursprung existieren, die meist einen frühen Krankheitsbeginn aufweisen [Albanese et al., 2013]. Häufiger beobachtet man jedoch die idiopathischen Dystonien, die vorwiegend im Erwachsenenalter beginnen und meist fokal auftreten, wie es bei Schreibkrampf der Fall ist. Diese sind oft sporadisch, können aber auch familiär gehäuft vorkommen und zeigen dabei eine erbliche Prädisposition [Breakefield et al., 2008; Dhaenens et al., 2005]. Es wird vermutet, dass eine gewisse endophänotypische Prädisposition zur Entwicklung von Dystonie bestehen könnte, bei der möglicherweise auch eine genetische Ursache vorliegt [Lin et al., 2009;

Meunier et al., 2005; Walsh et al., 2007]. Zudem wurde beobachtet, dass Patienten, die Schreibkrampf entwickelten, zuvor vermehrt schreibende Tätigkeiten ausgeübt hatten. Schon in Tiermodellen konnten Dystonien durch repetitives Training von Handbewegungen induziert werden [Byl et al., 1997; Byl et al., 1996]. Deshalb wird angenommen, dass Umwelttrigger wie stereotype repetitive Bewegungen, beispielsweise auch bei Musikern, eine entscheidende Rolle in der Pathogenese spielen [Hallett, 2006b]. Aber nicht jeder mit verstärkter motorischer Tätigkeit entwickelt eine entsprechende Dystonie. Hierfür scheint eine Prädisposition notwendig zu sein, auf deren Boden die wiederholten Bewegungen als Auslöser der Dystonie dienen [Lin et al., 2009].

Neben diesen ätiologischen Überlegungen stellt sich, vor allem im Hinblick auf mögliche Therapieansätze, die Frage nach den pathophysiologisch zu Grunde liegenden intrazerebralen Veränderungen bei Dystonie. Zur Klärung dieser Fragestellung wurden bisher hauptsächlich Bildgebungsstudien herangezogen. Hierfür kamen bereits verschiedene Bildgebungsmodalitäten zum Einsatz. Dabei wurden sowohl funktionelle Methoden wie Positronen-Emissions-Tomographie (PET) [Ibanez et al., 1999; Siebner et al., 2003] oder funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) [Dresel et al., 2014; Haslinger et al., 2010] als auch strukturelle wie Voxel-basierte Morphometrie (VBM) [Delmaire et al., 2007; Egger et al., 2007] oder Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) [Bonilha et al., 2009; Delmaire et al., 2009] angewandt.

Die eben erwähnten Studien sind nur ein Ausschnitt aus der bisherigen Studienlage und beziehen sich vorwiegend auf fokale Dystonien, insbesondere auf Schreibkrampfpatienten. Dennoch zeigen sie, der unterschiedlichen Methodik zufolge, verschieden geartete Veränderungen und lassen dabei viel Raum für Interpretation. Aus der Zusammenschau der gemessenen Unterschiede jedoch gelingt es, Mechanismen zu erkennen. Dabei wird diskutiert, dass Dystonie und ihr Übermaß an Bewegung eine Folge des Fehlens von Inhibition darstellen könnte [Quartarone et al., 2013]: Dieses Übermaß lässt sich neben der Klinik der Patienten mit Hilfe von EMG-Aufzeichnungen feststellen [Cohen et al., 1988]. Es wird vermutet, dass diese Dystoniesymptome entstehen, wenn die Balance zwischen Exzitation und Inhibition, die für neuronale Kreisläufe innerhalb des Gehirns benötigt wird, gestört ist. Hierbei gilt ein Hauptaugenmerk der Basalgangliendysfunktion, die eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie von Dystonie zu spielen scheint. Entsprechend den in Kapitel 1.5 vorgestellten Kreisläufen, wonach der direkte Kreislauf gewollte Bewegung fördert und der indirekte Kreislauf ungewollte hemmt, wird hierin

eine Imbalance vermutet: Eine Überaktivität des direkten Weges oder relative Unteraktivität des indirekten Kreislaufes führe demnach zu fehlender Inhibition sensomotorischer Cortices und somit zu überschießender und unkontrollierter Bewegung, wie es bei Dystonie der Fall ist [Hallett, 2006a; Hallett, 2011]. Aber nicht nur auf subcorticaler Ebene, sondern auch im Bereich des Cortex wird eine Imbalance zwischen Exzitation und Inhibition vermutet. Die Reduktion der sogenannten „short intracortical inhibition“ (SICI) in einer Studie mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (TMS) bei fokaler Handdystonie deutet auf veränderte intrakortikale inhibitorische Neurone hin [Beck et al., 2008]. Womöglich als Resultat dieser fehlenden Inhibition sowohl auf kortikaler als auch auf subkortikaler Ebene wurden in korrespondierenden Gehirnregionen Veränderungen der Aktivität in funktionellen Bildgebungsstudien gezeigt: Hierbei ergaben sich anhand funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) [Castrop et al., 2012; Delnooz et al., 2013; Oga et al., 2002; Peller et al., 2006] sowie in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) [Ceballos-Baumann et al., 1998; Ceballos-Baumann et al., 1997; Ibanez et al., 1999] gestörte Aktivierungsmuster im Sinne von Über- oder Unteraktivierung vorwiegend im primär motorischen Cortex, den prämotorischen Rindenfeldern, in somatosensorischen Cortices sowie im Bereich der Basalganglien. Anhand funktioneller „resting-state“ Magnetresonanztomographie ließen sich bei Schreibkrampfpatienten Defizite der funktionellen Konnektivität dieser Regionen untereinander innerhalb der Basalganglien-Thalamo-kortikalen Schleifen feststellen [Dresel et al., 2014]. Analysen der Gehirnverbindungen mithilfe der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) legen die Vermutung nahe, dass auch ein strukturelles Korrelat innerhalb der Nervenfasern vorhanden sein könnte. Hierzu wurde bei zervikaler Dystonie ein Nervenfaserverlust zwischen Thalamus und Gyrus frontalis medius gefunden [Bonilha et al., 2009]. Bei Schreibkrampfpatienten konnten veränderte Diffusionseigenschaften der Faserbahnen zwischen primären sensomotorischen Regionen und subkortikalen Strukturen nachgewiesen werden [Delmaire et al., 2009].

Ein weiterer pathophysiologischer Mechanismus betrifft die neuronale Plastizität, die für Anpassungsprozesse des Gehirns nötig ist [Lin et al., 2009]. Dies ließ sich bei fokaler Handdystonie anhand veränderter Somatotopie im Bereich der Fingerrepräsentation im somatosensorischen Cortex erkennen [Bara-Jimenez et al., 1998]. Auch die Repräsentation der nicht dystonen Hand zeigte eine maladaptive kortikale Umorganisation [Meunier et al., 2001]. Im Zuge dieser gestörten Plastizität wird eine Entdifferenzierung

von sensomotorischen Programmen vermutet, woraus die veränderte muskuläre Aktivierung bei Dystonie entstehen könnte [Quartarone et al., 2013]. Damit ließe sich auch die Aufgabenspezifität der fokalen Dystonie erklären, die möglicherweise durch die zu Beginn dieses Kapitels beschriebenen Umwelttrigger ausgelöst wird. Dahingestellt sei, inwiefern dieser Mechanismus der veränderten Plastizität für sich alleine steht oder als Folge des oben geschilderten Fehlens von Inhibition betrachtet werden muss [Hallett, 2011].

Ungeachtet derart konkreter Mechanismen existiert die Theorie der gestörten sensomotorischen Integration [Abbruzzese et al., 2001], nachdem gezeigt werden konnte, dass die Sensorik eine bedeutende Rolle bei der Dystonieerkrankung spielt: Oft helfen sensorische Tricks, die Dystoniesymptome zu unterdrücken. Hierunter versteht man sensorische, oft taktile, Stimuli in der betroffenen Körperregion, die spezifisch dazu dienen, die dystonen Bewegungen zu korrigieren oder zu lindern [Albanese et al., 2013]. Beispielsweise können Patienten mit essentiellen Blepharospasmus, einem Lidkrampf, ihre Symptome lindern, indem sie ihr Gesicht berühren [Hallett, 2002]. Wie weiter oben schon beschrieben, wurden auch in funktionellen Bildgebungsstudien Über- und Unteraktivitäten in somatosensorischen Cortexregionen gefunden. Hieraus entstand die Vermutung, dass die gestörte Verarbeitung sensorischer Afferenzen einen Beitrag zur motorischen Dysfunktion bei Dystonie leistet [Quartarone et al., 2014].

1.7 Hypothesenwahl und Zielsetzung der Arbeit

Die Pathophysiologie von Schreibkrampf ist bisher unzureichend verstanden. Um jedoch den teils schwer eingeschränkten Patienten therapeutisch helfen zu können, ist ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen vonnöten. Vergleichsweise wenige Studien wurden bisher anhand Diffusions-Tensor-Bildgebung bei fokalen Dystonien durchgeführt. Hiervon wurden meist voxelweise Messungen von Skalarparametern wie FA oder MD angewandt [Bonilha et al., 2007; Colosimo et al., 2005; Fabbrini et al., 2008; Prell et al., 2013], teils mit ergänzender deterministischer Traktographie [Delmaire et al., 2009]. Probabilistische Traktographie hingegen, die eine Abschätzung möglicher Faserbahnverteilungen, insbesondere auch in komplizierten Regionen mit kreuzenden Fasern, liefert, wurde bisher äußerst wenig eingesetzt, dabei vorwiegend bei zervikaler Dystonie [Blood et al., 2012; Bonilha et al., 2009]. Die funktionelle Bildgebung hat im

Vergleich hierzu bereits in vielen Dystoniestudien Anwendung gefunden, deren Ergebnisse die existierenden pathophysiologischen Modelle maßgeblich prägen (s. Kapitel 1.6).

Hieraus lassen sich Hypothesen für die Analyse der strukturellen Konnektivität formulieren. Im Hinblick auf Kapitel 1.5 wurde in dieser Studie ein Hauptaugenmerk auf den Gyrus frontalis medius gelegt, der bereits in Bonilha et al. [2009] als Ausgangspunkt der Traktographie diente. Von Interesse waren in der linken Hemisphäre sowohl Verbindungen zu anderen kortikalen Regionen wie dem primär motorischen sowie primär sensorischen Cortex, als auch Verbindungen nach subkortikal zu Nucleus caudatus, Putamen, Pallidum sowie Thalamus. Diese eben genannten sechs linkshemisphärischen Verbindungen standen im Blickpunkt dieser Studie und wurden mit Hilfe der in Kapitel 1.4 beschriebenen probabilistischen Traktographie aufgrund methodischer Vorteile gegenüber dem konventionellen deterministischen Verfahren analysiert. Um sich einen allgemeinen Überblick zu verschaffen, wurden Nervenfaserbahnen zwischen zahlreichen kortikalen, subkortikalen und auch cerebellären Regionen sowohl mit der deterministischen als auch mit der neueren und vielversprechenden probabilistischen Traktographiemethode untersucht. Dies hatte den Sinn, beide Methoden im direkten Vergleich zueinander anzuwenden und mögliche Tendenzen in verschiedenen Gehirnverbindungen und -systemen bei Schreibkrampf als Ausgangspunkt neuer Fragestellungen für weitere Studien zu erschließen.

2. Material und Methoden

2.1 Studienteilnehmer

In diese Studie wurden 18 Schreibkrampfpatienten und 19 an Alter und Geschlecht angepasste Kontrollpersonen im Alter von maximal 70 Jahren eingeschlossen. Sie unterzogen sich einer MRT-Untersuchung des Kopfes, die anschließend zusätzlich von Neuroradiologen des Klinikums rechts der Isar hinsichtlich etwaiger struktureller Auffälligkeiten befundet wurde. Aufgrund des Zufallsbefundes eines Kavernoms wurde eine Kontrollperson von der Auswertung ausgeschlossen. Der Zufallsbefund eines Patienten mit Pinealiszyste wurde für die vermutete Schreibkrampfpathologie als irrelevant erachtet, sodass jeweils 18 Patienten und Kontrollen in die weitere Auswertung gingen. Die Patientengruppe setzte sich zusammen aus neun Personen mit einfachem und neun mit dystonem Schreibkrampf, wobei die mittlere Symptombdauer 15,2 Jahre ($SD \pm 11,1$) war. Ein Zittern während des Schreibkrampfs gaben anamnestisch 10 von 18 Patienten an. Nach der klinischen Tremor-Beurteilungsskala [Fahn, 1993, S. 271-280] hatten 11 von 18 Patienten zusätzlich einen Schreibtremor. Den Patienten wurden 18 Kontrollpersonen nach Altersgruppen (21-30 Jahre: drei Personen, 31-40: zwei, 41-50: drei, 51-60: fünf, 61-70: fünf) und Geschlecht (jeweils zehn Männer und acht Frauen) zugeordnet. Das mittlere Alter der Patienten betrug 49,2 Jahre ($SD \pm 14,5$; Spannweite 22-67 Jahre) und der Kontrollen 49,9 Jahre ($SD \pm 15,1$; Spannweite 24-68 Jahre). Bei allen Patienten und Kontrollen wurde Rechtshändigkeit mithilfe des Edinburgh Handedness Inventory [Oldfield, 1971] nachgewiesen. Mittels Patienten- und Probandenfragebögen wurden relevante neurologische Vorerkrankungen sowie eine Medikation mit Neuroleptika ausgeschlossen. Bei keinem der Patienten oder Kontrollprobanden bestanden Hinweise auf eine positive Familienanamnese im Hinblick auf Dystonie oder Schreibkrampf. Zum Nachweis vergleichbarer intellektueller Fähigkeiten der Patienten- und Kontrollgruppe wurde der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test MWT-B [Lehrl, 2005] vor jeder Untersuchung durchgeführt. Dabei erzielten die Patienten im Durchschnitt 31,6 Punkte ($SD \pm 3,4$, Spannweite 26-36) und die Kontrollen im Durchschnitt 32,7 Punkte ($SD \pm 3,1$, Spannweite 26-37) bei einer maximal erreichbaren Punktzahl von 37. Bei den Schreibkrampfpatienten wurde im Rahmen des Patientenfragebogens abgeklärt, ob eine Botulinumtoxintherapie vorausgegangen war und für diesen Fall deren Therapiedauer und der zeitliche Abstand zum Ende der letzten Behandlung. Das Einschlusskriterium für die

Studie war ein dreimonatiger Mindestabstand zur letzten Botulinumtoxin-Therapie. Details hierzu sind in der Anlage 7-2 zu finden. Ebenso wurde mittels Fragebogen eruiert, ob schon einmal ein ergotherapeutisches Schreibtraining stattgefunden hatte. Dies traf bei 12 von 18 Patienten zu. Mehrere Skalen wurden zur klinischen Evaluation der Schwere des Schreibkrampfes herangezogen: Die Arm Dystonia Disability Skala (ADDS) [Fahn, 1989], die zur Quantifizierung der funktionellen Einschränkungen der Schreibkrampfpatienten diente, sowie die Writer's Cramp Rating Skala (WCRS) [Wissel et al., 1996], die aus einer Bewertung der Schreibbewegung und der Schreibgeschwindigkeit besteht. Eine Tabelle mit den Einzelwerten der oben genannten Untersuchungen finden sich in Anlage 7-1 und 7-2.

Alle Studienteilnehmer wurden entsprechend der Deklaration von Helsinki über das Ziel und den Ablauf der Studie, sowie über ihre Rechte und die Wahrung der Vertraulichkeit der Unterlagen aufgeklärt und ihr schriftliches Einverständnis eingeholt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar, TU München genehmigt.

2.2 Durchführung der MRT-Untersuchung

Die MRT-Messungen fanden an einem 3T Ganzkörper MR-Tomographen (Achieva 3T, Philips Medical System, Niederlande) mit einer Sense-Head-8 Kopfspule statt. Es wurden eine T2-gewichteten FLAIR-Sequenz (TR=12000 ms; TE=140 ms; Flipwinkel 90°; Matrix: 512x512x29; FOV: 230x230x154 mm³; Schichten: 4 mm + 1 mm Gap), zwei diffusionsgewichtete Sequenzen und eine resting state fMRT Messung aufgenommen (Letztere ist nicht Inhalt der vorliegenden Arbeit). Als Referenz der zugrundeliegenden Anatomie diente eine T1-gewichtete 3D-Gradientenecho-Sequenz (TR/TE=9ms/4ms; Flipwinkel 8°; Matrix: 240x240x170; FOV: 240x240x170 mm³; Voxelgröße: 1x1x1 mm³; Schichtdicke: 1mm). Für die diffusionsgewichteten Ganzhirnaufnahmen wurde eine single shot spin echo EPI-Sequenz verwendet. Die Messung wurde in zwei separate Sequenzen unterteilt, um die Messzeit und damit die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Bewegungsartefakten zu minimieren. Beide Sequenzen bestanden aus je 32 Bildern mit jeweils unterschiedlichen Gradientenrichtungen und einem b-Wert von 1400 s/mm², sowie sechs Bildern mit einem b-Wert von 0 s/mm², die zu einem Bild gemittelt wurden. Daraus ergaben sich diffusionsgewichtete Bilder aus 64 verschiedenen Gradientenrichtungen neben zwei ungewichteten b₀-Bildern. Die diffusionsgewichteten Aufnahmen

wurden mithilfe von Pulsoxymetrie mit dem peripheren Puls getriggert (cardiac gating), um Artefakten vorzubeugen, die durch kleine pulsatile Bewegungen entstehen [Skare et al., 2001]. Folgende Parameter wurden verwendet: TE=92 ms; TR=11-22 (Herzfrequenz \times 0,198min optimal) \times R-R (optimale TR entsprechend der jeweiligen Herzfrequenz); Flipwinkel: 90°; FOV: 232x232x132 mm³; Voxelgröße/Auflösungsvermögen: 1,81x1,81x2 mm³; Anzahl der axialen Schichten: 66.

Zur Erhebung reproduzierbarer MRT-Daten wurden alle Studienteilnehmer vor der Messung angewiesen, während der gesamten Messzeit entspannt und mit geschlossenen Augen liegen zu bleiben, ihren Kopf nicht zu bewegen und weder an spezifische Dinge zu denken noch einzuschlafen.

2.3 Auswertung der diffusionsgewichteten Signale

Ziel der Auswertung war es, aus den diffusionsgewichteten Signalen Informationen über die strukturelle Konnektivität zwischen definierten Gehirnregionen, sogenannten ROIs (Regions of Interest), zu erhalten. Dazu wurden die Bilddaten zunächst aufbereitet und ihre Qualität geprüft. Für die Konnektivitätsanalysen war es nötig, zuerst die Faserbahnen des gesamten Gehirns zu rekonstruieren. Hierauf wurden durch Auswahl bestimmter ROIs als deren Start- und Endpunkte Verbindungen definiert, deren Eigenschaften anhand ihrer enthaltenen Faserbahnen mittels mehrerer Parameter analysiert wurden. Die genauen Einzelschritte werden im Folgenden erläutert.

2.3.1 Aufbereiten der Bilddaten

Die Datenauswertung fand auf Linux basierten Computern mit Hilfe von Matlab, Version R2012a (The MathWorks, Inc. Natick, MA, USA) und ExploreDTI (v4.8.2 und v4.8.3) [Leemans et al., 2009b] statt.

Dazu war es notwendig, die bei den MRT-Messungen für jeden Studienteilnehmer generierten dicom-Dateien in eine DTI.mat-Datei umzuwandeln, die für die Analysen in ExploreDTI benötigt wird. Die einzelnen Schritte, die nun im Folgenden grob beschrieben werden, sind in der Anleitung zum Programm (ExploreDTI (v4.8.2.), Manual created by Alexander Leemans, 2012, S. 5-7) zu finden.

Zunächst wurden die dicom-Dateien mithilfe des „dcm2nii“ Tools in 4D NIFTI (*.nii)-Dateien umgewandelt. Zusätzlich entstanden dabei „bval“- und „bvec“-Dateien, die in

eine .txt-Datei umgerechnet werden konnten, welche der B-Matrix entspricht. Diese B-Matrix enthält die Informationen der Gradientenvektoren, welche zur Berechnung der Diffusionstensoren in jedem Voxel notwendig sind [Mattiello et al., 1997]. Der genaue, vom Computer durchgeführte Prozess zur Berechnung der Diffusionstensoren ist in Basser et al. [1996] zu finden. Durch die Verknüpfung der B-Matrix txt.-Datei mit der ebenfalls neu produzierten .nii-Datei war es möglich, die erforderliche .mat-Datei zu erstellen.

Da die Messung in Sequenz 1 und Sequenz 2 aufgeteilt war, bestehend aus Bildern mit jeweils 32 unterschiedlichen Gradientenrichtungen ($b=1400$) und den nicht diffusionsgewichteten (b_0) Bildern, musste der oben beschriebene Prozess für beide Sequenzen durchgeführt werden. Die beiden entstandenen .mat-Dateien wurden über den Zwischenschritt einer .nii- und .txt-Datei in eine gemeinsame .mat-Datei umgewandelt, die in ExploreDTI geladen werden konnte.

Um an dieser Stelle sicherzustellen, dass dieses Vorprozessieren der Daten richtig durchgeführt worden war, wurden die diffusionsgewichteten Bilder mit dem konventionellen DEC-Farbschema [Pajevic et al., 1999] dargestellt: Dabei dient grün für die Hauptachse anterior-posterior, rot für rechts-links und blau für superior-inferior. Die Voxel werden anhand der Achse ihrer Hauptdiffusionsrichtung farbcodiert. Liegt die Hauptdiffusionsrichtung zwischen zwei Hauptrichtungen, werden die zugehörigen Farben in entsprechender Gewichtung vermischt. Zusätzlich wurden zur Veranschaulichung der Hauptdiffusionsrichtung, die dem ersten Eigenvektor des Diffusionstensors entspricht, Diffusionstensor-basierte Glyphen erstellt [Jones, 2010, S.365-368]. In diesen lässt sich der erste Eigenvektor in jedem Voxel als Vektorlinie mit oben beschriebener Farbkodierung darstellen. Mit deren Hilfe war es möglich, eine erste Qualitätskontrolle vorzunehmen, indem die Richtungen der Hauptdiffusion entlang großer bekannter Faserbahnen des Gehirns visuell überprüft wurden. In Abbildung 2-1 ist der erste Eigenvektor e_1 in jedem Voxel als Vektorlinie dargestellt und entspricht der dominanten Richtung der Diffusion [Jones, 2010, S.365]. Anhand dieser Linien konnte der Verlauf großer Faserbahnen, zum Beispiel im Corpus callosum, nachvollzogen werden.



Abbildung 2-1: Ausschnittsvergrößerung eines koronaren Schnitts mit Vektorlinien

Eine weitere Form der Diffusionstensor-basierten Glyphen zur geometrischen Abbildung der Diffusionstensoren stellen Ellipsoide dar [Basser et al., 1994; Jones, 2010, S.365]. Diese sind in Abbildung 2-2 als Anschnitte, deren Form von ihrer Orientierung abhängt, zu sehen. Sie dienen als weitere Bestätigung der oben beschriebenen Qualitätskontrolle der diffusionsgewichteten Bilder.

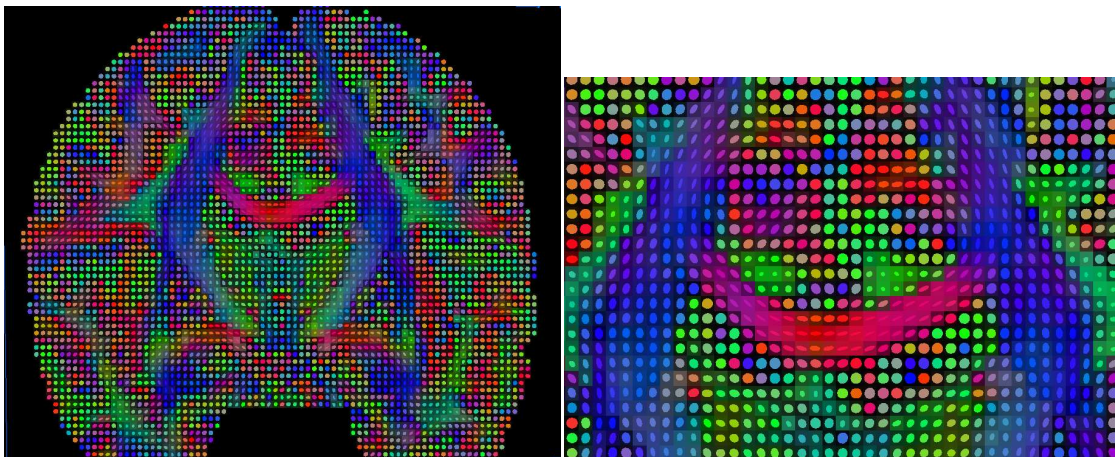


Abbildung 2-2: Koronarer Schnitt (li) und Ausschnittsvergrößerung (re) mit Ellipsoiden

Nachdem die diffusionsgewichteten Bilder grob auf die richtige Orientierung der Faserbahnen geprüft worden waren, wurden sie gemäß den Anweisungen in der Anleitung zum Programm (ExploreDTI (v4.8.2.), Manual created by Alexander Leemans, 2012, S. 26-28) in MD- (motion & distortion) korrigierte Bilder umgewandelt. Dies diente zur Korrektur zweier Phänomene, die die Qualität der Bilder negativ beeinflussen: Zum einen ließen sich trotz der Fixierung des Patientenkopfes und der Anweisung, er solle sich

während der Messung nicht bewegen, kleinste Bewegungen des Kopfes nicht vermeiden. Um die Bildartefakte, die dabei entstanden, bestmöglich zu vermeiden, wurde eine Korrektur für die Patientenbewegung vorgenommen (motion correction). Zum anderen mussten geometrische Verzerrungen beachtet werden, die Faktoren wie beispielsweise Suszeptibilitätsunterschiede der Gewebe und Wirbelströme aufgrund Magnetfeldänderungen als Ursache haben. Da derartige Magnetfeldänderungen bei diffusionsgewichteten Sequenzen in besonderem Ausmaß entstehen, resultieren hierbei Distorsionen in einer Stärke, dass sie sich bei Faserbahnrechnungen gravierend auswirken können [Jones, 2010, S.287]. Deshalb mussten die Bilder ebenfalls im Hinblick auf geometrische Verzerrungen korrigiert werden (distortion correction). Der genaue mathematische Prozess der Korrekturen ist in Rohde et al. [2004] beschrieben. Dieser beinhaltet die Reorientierung der B-Matrix, die zur Vermeidung erheblicher Fehler in weiteren Bildanalysen dient [Leemans et al., 2009c]. Abbildung 2-3 zeigt die Bildqualität vor und nach der Korrektur. Vor allem am Rand des Bildes verursachen Wirbelströme Bereiche mit erhöhter Anisotropie und Fehler in der Diffusionsrichtung, welche nach der Korrektur kaum mehr erkennbar sind [Jones, 2010, S. 307].

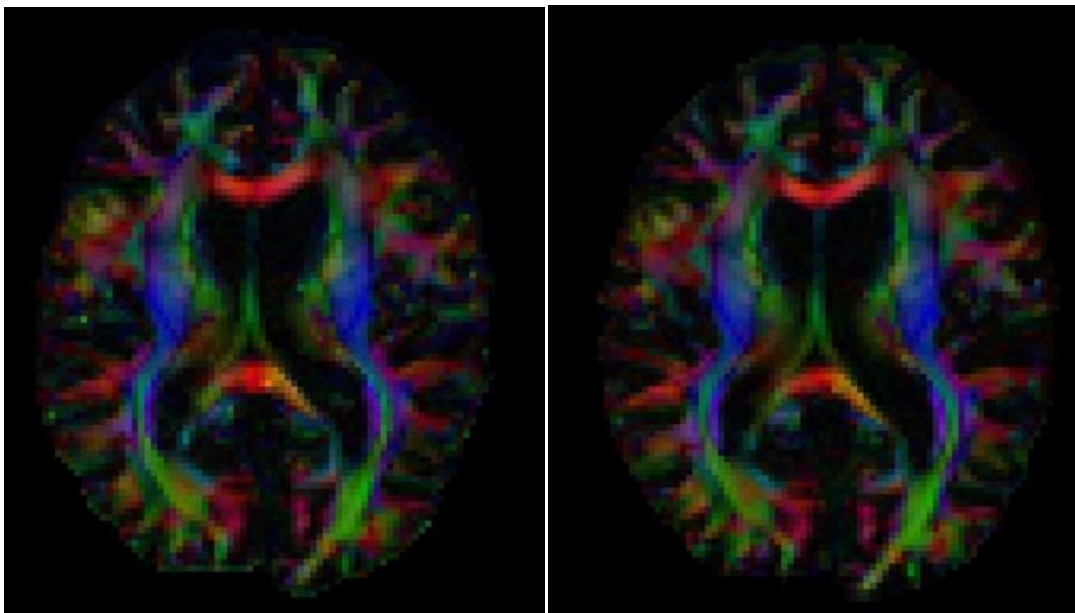


Abbildung 2-3: Diffusionsgewichtete Bilder vor Korrektur (li) und nach Korrektur (MD.mat-Bild) (re)

Am Ende dieser Aufbereitung der Daten wurden gemäß den Anweisungen in der Anleitung zum Programm (ExploreDTI (v4.8.2.), Manual created by Alexander Leemans, 2012, S. 26-28) Bilder generiert, die in den MNI- (Montreal Neurological Institute)

Raum, einen stereotaktischen Normalraum, transformiert und damit untereinander vergleichbar gemacht wurden.

2.3.2 Qualitätskontrollen der Bilder

Die Qualitätskontrollen dienten zur Identifikation und Vermeidung von Artefakten. Der erste Schritt bestand in der visuellen Kontrolle sowohl der Rohdaten als auch der aufbereiteten Bilder. Eine genauere Methode zur Qualitätskontrolle stellte die Berechnung der Residuen dar [Tournier et al., 2011]:

Diese ergeben sich als Differenz zwischen dem gemessenen (DWI_{obs}) und dem bearbeiteten Signal (DWI_{mod}). Untenstehendes Diagramm (s. Abbildung 2-4) zeigt die Werte der mittleren Residuen R_k , gemittelt über alle N Voxel eines Gehirns, für die beiden ungewichteten (b_0) und alle 64 diffusionsgewichteten Bilder. Dementsprechend lautet die Gleichung für die Berechnung der mittleren Residuen R_k :

$$R_k = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |DWI_{obs}(r_i) - DWI_{mod}(r_i)|$$

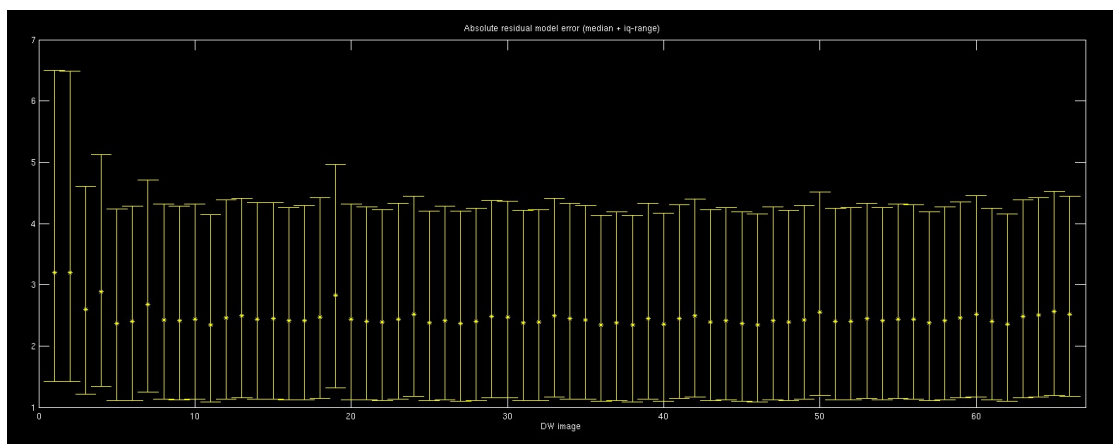


Abbildung 2-4: Median und Interquartilrange der Residuen für die 66 Bilder (repräsentatives Beispiel aus den Studienbildern)

Ebenfalls wurde eine voxelweise Berechnung der Residuen durchgeführt und visuell anhand einer Farbskala überprüft. Hierdurch war sichergestellt, dass alle in die weitere Auswertung eingeschlossenen Kontrollen und Patienten keine extremen Residuumerhöhungen aufwiesen, die als Artefakte die weitere Auswertung verfälschen würden.

2.3.3 Rekonstruktion von Nervenbahnen (Traktographie)

Um die strukturelle Konnektivität sensomotorischer Netzwerke zu analysieren, wird eine Rekonstruktion von Nervenbahnen benötigt. Mithilfe von ExploreDTI (v4.8.3) [Leemans et al. 2009] wurden Nervenbahnrekonstruktionen des gesamten Gehirns unter Verwendung von deterministischer und probabilistischer Traktographie durchgeführt, deren Grundlagen in Kapitel 1.4 zu finden sind.

2.3.3.1 Deterministische Traktographie mit Diffusion Tensor Imaging (DTI)

Der deterministischen Traktographie mit DTI liegt ein Stromlinienalgorithmus zugrunde, dessen Startpunkt definiert werden muss. Für die Auswahl dieser „Seeds“ existieren zwei verschiedene Methoden. Neben der Wahl einzelner Voxel oder einer Region an Voxels, die jedoch oft inkomplette Faserbahnrekonstruktionen nach sich zieht, gibt es die hier angewandte Methode des „whole brain seed“. Dabei werden alle Faserbahnen ausgehend von jedem Voxel des Gehirns rekonstruiert. Das resultierende Ergebnis ist in Abbildung 2-5 zu sehen. Das Vorgehen wird als „brute force“ bezeichnet [Huang et al., 2004]. Diese „whole brain“-Methode macht einen zweiten Schritt nötig, in dem die Faserbahnen ausgewählt werden, die von Interesse sind (s. Kapitel 2.3.4.1).

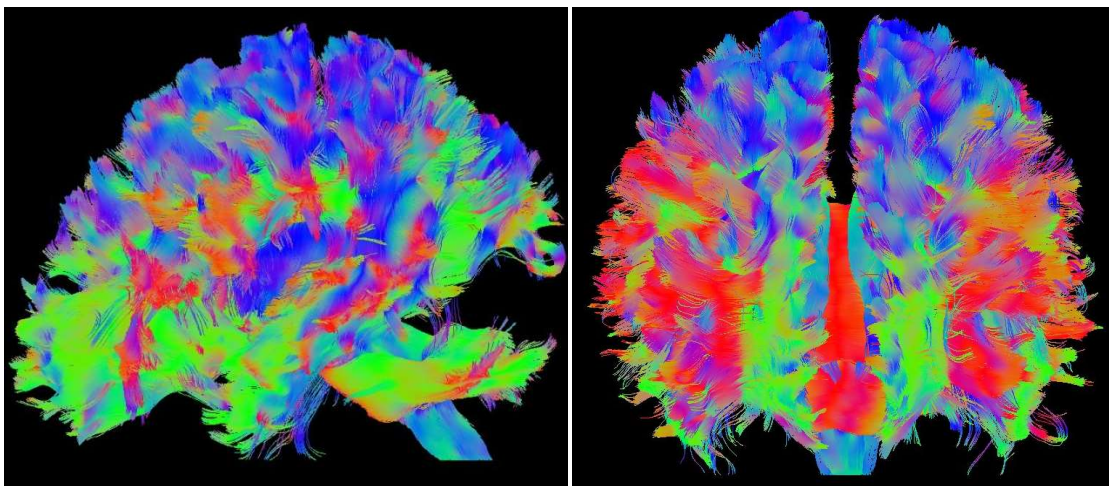


Abbildung 2-5: Ergebnis einer whole brain Traktographie in sagittaler (li) und coronarer (re) Ansicht (repräsentatives Beispiel eines Probanden)

Für die Berechnung des Nervenfaserverlaufs spielt der erste Eigenvektor des Diffusionstensors eine entscheidende Rolle, der eine gute Schätzung der Nervenfaserrichtung abgibt. Um hieraus Nervenbahnen zu rekonstruieren, bedient man sich verschiedener mathematischer Verfahren. Die hier verwendete Runge-Kutta Methode erreicht eine

hohe Genauigkeit, wodurch der gebogene Faserverlauf adäquat berücksichtigt wird [Basser et al., 2000]. Neben den zu Beginn des Kapitels genannten Anfangsbedingungen mussten auch Abbruchbedingungen des Algorithmus spezifiziert werden. Zum einen spielte die Diffusionsanisotropie eine große Rolle: Fällt der FA-Wert in einer Region, die die Faserbahn durchläuft, unter 0,2, wurde der Algorithmus und damit der Faserbahnverlauf gestoppt. Dieser cut-off rührt daher, dass die Anisotropie in der grauen Substanz Werte von 0,1-0,2 annimmt [Mori et al., 2002] und damit deutlich geringer als in der weißen Substanz ist. Ein FA-Abfall unter 0,2 zeigt somit eine Grenze zur grauen Substanz an, in der die Faserbahnen ihren Ursprung oder ihr Ziel haben. Als zweites Abbruchkriterium diente ein Biegewinkel von über 30° , den die Faserbahn zwischen zwei Schritten mit einer Schrittweite von 1 mm durchlaufen würde, da an dieser Stelle davon auszugehen war, dass die Faserbahn ihr Ende hat, verschalten wird oder aufgrund ihrer starken Krümmung nicht als Schätzung einer realen Faser anzunehmen wäre. Mit dieser Variante der deterministischen Traktographie mit DTI wurden ausgehend von einem „whole brain seed“ alle Faserbahnen des Gehirns rekonstruiert.

2.3.3.2 Probabilistische Traktographie mit Diffusion Tensor Imaging (DTI)

Im Rahmen der probabilistischen Traktographie wurden die Faserbahnen in dieser Studie mit einem „wild bootstrap streamline tracking algorithm“ konstruiert, einer Methode, die „wild bootstrap“ [Pajevic et al., 2003] und Traktographie vereint, welche in [Jones, 2008] näher beschrieben ist. Die Traktographie stützt sich auf Diffusion Tensor Imaging (DTI) und basiert somit auf dem Diffusionstensormodell. Zur Rekonstruktion werden im Algorithmus die im Kapitel 1.4 beschriebenen PDFs („probability density functions“) der Faserorientierung benutzt, die in dieser Studie mithilfe der Bootstrap Methode, einer nichtparametrischen Prozedur, für jedes Voxel geschätzt werden konnten [Jones et al., 2005]. Wird die Bootstrap Methode auf diffusionsgewichtete Daten angewandt, können über Schätzungen der Eigenvektoren die Richtungsunsicherheiten ermittelt werden [Jones, 2003]. Der Traktographiealgorithmus wiederholt sich viele Male, woraus zahlreiche probabilistische Fasertrakte entstehen, die eine Schätzung der Faserbahnverteilung darstellen [Tournier et al., 2011]. Aufgrund der hohen Datenmenge dieser Prozesse war es nicht möglich, alle Fasern eines Gehirns gleichzeitig zu berechnen. Aus diesem Grund wurden die axialen Schichten des Gehirns zu sechs, etwa gleich großen Teilen, den „Seeds“, zusammengefasst und in jedem dieser „Seeds“ wurde die Traktographie

einzel durchgeföhrt. Durch deren Verknüpfung entstand anschließend das Ergebnis einer „whole brain“- Traktographie.

2.3.4 Strukturelle Konnektivitätsanalysen

Zur Analyse struktureller Konnektivität im Gehirn war es zunächst nötig, die in der Traktographie rekonstruierten Faserbahnen zu sogenannten Gehirnverbindungen („connections“) zusammenzufassen. Eine Gehirnverbindung repräsentiert alle Faserbahnen, die zwei Gehirnregionen, sogenannte „Regions of Interest“ (ROIs), verbinden. Der erste Teil dieses Kapitels befasst sich mit der Auswahl der ROIs. Im zweiten Teil wird die Analyse der Gehirnverbindungen erläutert.

2.3.4.1 Auswahl der „Regions of Interest“ (ROIs)

Um die Faserbahnen des Gehirns sinnvoll zusammenzufassen, benötigt man sogenannte „Regions Of Interest“ (ROIs). Das sind Gehirnregionen, die als Start- und Endregion für die Faserbahnen fungieren. Alle Fasertrakte zwischen zwei definierten ROIs werden zu einer Gehirnverbindung zusammengefasst, mit der quantitative Analysen durchgeführt werden können. Die ausgewählten ROIs bestehen aus anatomischen Regionen, die in der grauen Substanz, in der die Axone ihren Ursprung oder ihr Ziel haben, platziert sind. Dabei wird angenommen, dass die ROIs marginal in die weiße Substanz reichen, sodass die Faserbahnen, die eigentlich nur in der weißen Substanz als solche zu finden sind, beim Ein- oder Austritt aus den ROIs mit registriert werden. Es wurden neben den sieben Regionen, die für die Hypothesentestung verwendet wurden (s. Kapitel 1.7) weitere 38 ROIs als bedeutend für diese Studie angesehen, da sie an der Verarbeitung sensomotorischer Signale beteiligt sind (s. Anlage 7-3). Ausgewählt wurden sie aus dem AAL (Automated Anatomical Labeling) Atlas [Tzourio-Mazoyer et al., 2002] mithilfe der WFUPickAtlas-toolbox (http://www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas). In Anlage 7-3 sind die im Zuge der Studie verwendeten Benennungen der ROIs sowie die entsprechenden anatomischen Regionen zu finden. Zunächst wurden die T1-gewichteten individuellen Bilder mit den entsprechenden diffusionsgewichteten Bildern koregistriert. Anschließend wurden Deformationsfelder berechnet, indem die ROI-Vorlage (basierend auf den T1-gewichteten Bildern aller Studienteilnehmer im MNI-Raum) auf die individuellen T1-gewichteten Bilder mithilfe der „HAMMER“-Methode [Shen et al., 2002]

registriert wurden, die zur Anpassung der ROI-Maske an die individuellen Gehirne in ExploreDTI (v4.8.3) [Leemans et al., 2009a] verwendet wurde.

Durch diese Anpassungsprozesse wird sichergestellt, dass sich die ROIs, die aus einem standardisierten Atlas stammen, mit der richtigen, anatomisch entsprechenden Region jedes individuellen Gehirns decken. Die korrekte Übereinstimmung wurde visuell verifiziert.

2.3.4.2 Analyse der Gehirnverbindungen

Eine Gehirnverbindung besteht aus allen Faserbahnen, die zwei definierte ROIs miteinander verbinden. Um die strukturelle Konnektivität zu analysieren, müssen für die Faserbahnen jeder Verbindung Diffusionsparameter ermittelt werden (s. Kapitel 1.3). In dieser Studie wurden hierfür der FA- und CL-Wert ausgewählt. Die Werte dieser Diffusionsparameter wurden in allen Voxeln, die von den Faserbahnen einer Verbindung durchlaufen werden, berechnet und anschließend gemittelt [Jones, 2010, S.494; Price et al., 2008]. Diese Methode der strukturellen Konnektivitätsanalyse konnte mithilfe des Programms ExploreDTI (v4.8.3) [Leemans et al. 2009] durchgeführt werden. Die Rekonstruktion der Faserbahnen mittels zwei verschiedener Methoden (s. Kapitel 2.3.3) machte eine eigene strukturelle Konnektivitätsanalyse für jedes der zwei entstandenen Faserbahnkonstrukte erforderlich. Für die beiden Variablen FA und CL wurde eine 45x45 Konnektivitätsmatrix erstellt, die die berechneten Werte der einzelnen Gehirnverbindungen enthält. Da durch die Traktographie keine Aussage darüber gemacht werden kann, ob eine Faserbahn von ROI A nach ROI B oder aber von B nach A läuft, sind in der Matrix für jede Verbindung zwischen zwei verschiedenen ROIs zwei Stellen vorhanden, sie beinhalten aber den gleichen Wert.

2.4 Statistische Methoden

Ziel der statistischen Auswertung war es, einen signifikanten Unterschied in der strukturellen Konnektivität zwischen Schreibkrampfpatienten und Kontrollen zu finden. Zur quantitativen Beschreibung der strukturellen Konnektivität wurden Konnektivitätsvariablen verwendet, die über alle durchlaufenen Voxel der Faserbahnen einer Verbindung gemittelt worden waren (s. Kapitel 2.3.4.2). Zu den von EMEA (European Medicines Agency) veröffentlichten statistischen Prinzipien [ICH, 1998] zählt, dass Studien sowohl eine Hypothesentestung als auch eine explorative Analyse beinhalten sollten. Das

explorative Vorgehen diene dazu, einen statistischen Gesamteindruck aus allen Vergleichsanalysen zu erhalten und aus den Ergebnissen Tendenzen ableiten zu können, die zur Generierung von Hypothesen für spätere Studien dienen.

2.4.1 Hypothesentestung

Bei der zunächst durchgeführten Hypothesentestung wurden zuvor definierte Verbindungen auf strukturelle Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen überprüft. Die Wahl der sechs Hypothesen erfolgte aufgrund pathophysiologischer Überlegungen und früherer Studien zu Schreibkrampf (siehe Kapitel 1.7). Sie umfassen die Fasern zwischen Gyrus frontalis medius und den ROIs Pallidum, Putamen, Nucleus caudatus, Thalamus, Gyrus postcentralis sowie Gyrus praecentralis der bei Rechtshändern dominanten linken Hemisphäre (siehe Abbildung 2-6).

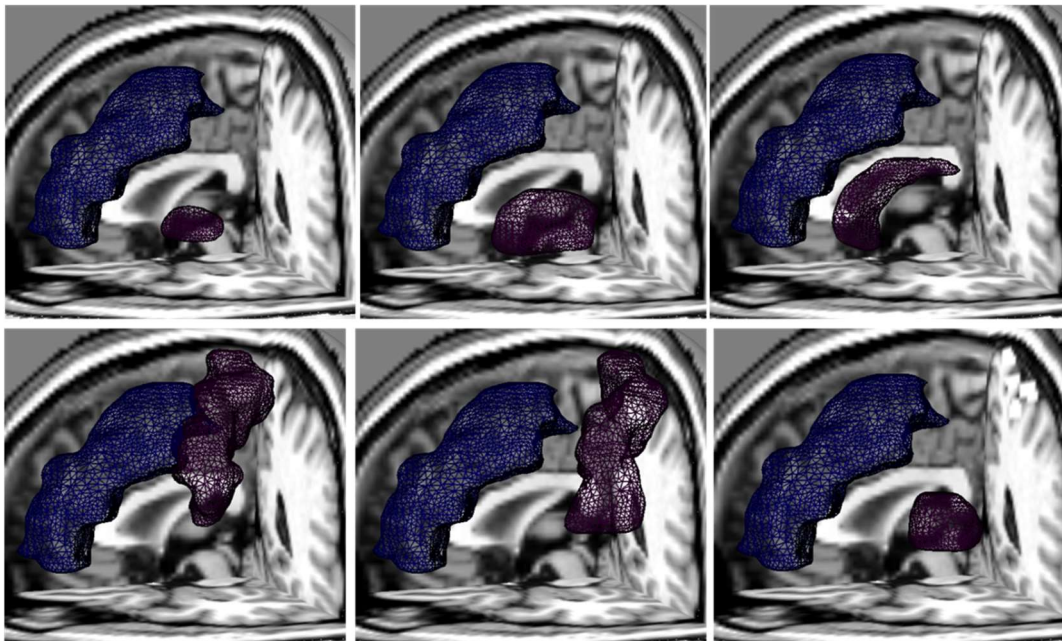


Abbildung 2-6: Darstellung der ROIs für die Hypothesenverbindungen: Gyrus frontalis medius L (blau, in allen Bildern), Pallidum L (violett, li oben), Putamen L (violett, Mitte oben), Nucleus caudatus L (violett, re oben), Gyrus praecentralis L (violett, li unten), Gyrus postcentralis L (violett, Mitte unten), Thalamus L (violett, re unten)

Aufgrund der in Kapitel 1.4 beschriebenen methodischen Vorteile wurde die probabilistische Traktographie basierend auf DTI zur Nervenfaserverrekonstruktion gewählt und die Faserbahnen anhand der Diffusionsparameter FA und CL charakterisiert. Somit konnte ein Vergleich zwischen Schreibkrampfpatienten und Kontrollen angestellt werden.

2.4.1.1 Analyse anhand Vergleich der Fraktionalen Anisotropie (FA)

Einer der am häufigsten verwendeten Parameter zur Charakterisierung der rekonstruierten Faserbahnen ist die mittlere Fraktionale Anisotropie (FA) aller Voxel, die von den Faserbahnen einer Verbindung durchlaufen werden. Hierbei sind Mittelwertvergleiche der zuvor berechneten mittleren FA-Werte am besten geeignet, um die strukturelle Konnektivität innerhalb der sechs hypothetischen Verbindungen zwischen Patienten und Kontrollen zu vergleichen. Diese Vergleiche wurden mithilfe IBM SPSS Statistics Version 21 (SPSS Inc., IBM Corp., Armonk, NY, USA) unter Verwendung von zweiseitigen t-Tests bei unabhängigen Stichproben durchgeführt. Da der t-Test für alle sechs Verbindungen angewandt wurde, musste eine Korrektur für multiple Vergleiche angeschlossen werden. Zu beachten war, dass diese sechs getesteten Gehirnverbindungen nicht komplett unabhängig voneinander sind. Jedoch muss der alpha-Fehler, die Wahrscheinlichkeit, dass in einer Verbindung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen feststellbar ist, obwohl in Wirklichkeit kein Unterschied besteht, möglichst klein gehalten werden, um keine falschen Schlüsse aus den Untersuchungen zu ziehen. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse mit der konventionellen Bonferroni-Methode korrigiert.

2.4.1.2 Prüfung des Einflusses bestimmter Artefakte

Der Einfluss von Artefakten an verschiedenen Stellen der Nervenbahnrekonstruktion kann ein Faserbild erzeugen, das nicht exakt der Wirklichkeit entspricht. Bei der visuellen Überprüfung nach der Rekonstruktion fielen zwei Aspekte besonders auf:

Zum einen musste beim Vergleich der Faserbahnen der Patienten oder Kontrollen untereinander eine sehr große Varianz der Faserbahndichte festgestellt werden. Selbstverständlich kann dies durch die Individualität der einzelnen Personen erklärbar sein. Jedoch könnten in der Rekonstruktion durch den Einfluss von Artefakten auch einige Fasern verloren gegangen sein, wodurch sich die Anzahl der Fasertrakte in dieser Verbindung radikal reduziert hätte. Letztendlich stellte sich die Frage, ob die wenigen übrigen Fasern genug Aussagekraft über die Verbindung hätten. Aus diesem Grund wurde anhand eines Diagramms überprüft, ob die Personen mit wenigen Faserbahnen Ausreißer im Hinblick auf ihre FA-Werte darstellen. Somit ließ sich ein Eindruck davon gewinnen, ob diese Personen einen verzerrenden Einfluss auf die Berechnungen hatten. Außerdem wurden die Personen mit besonders wenigen Fasern, bei denen man vermuten konnte,

dass sie nicht mehr repräsentativ für ihre Gruppe sind, für die unten beschriebene Wiederholung des Gruppenmittelwertvergleichs ausgeschlossen. Hierfür wurden <10 Fasern als Ausschlusskriterium gewählt.

Zum andern fielen in der visuellen Überprüfung rekonstruierte Artefaktfaserbahnen auf, die die zugehörigen ROIs nicht auf einem direkten Weg verbinden, sondern einen Umweg über die andere Hemisphäre wählen oder innerhalb einer Hemisphäre einer Schleife („Loop“) folgen. Dies entspricht unter anatomischen Gesichtspunkten wohl kaum einem wahren Faserbahnverlauf und kann durch fehlgeleitete Traktographie aufgrund von Artefakten in den Bildern entstehen. In Abbildung 2-7 ist ein Beispiel zu sehen.

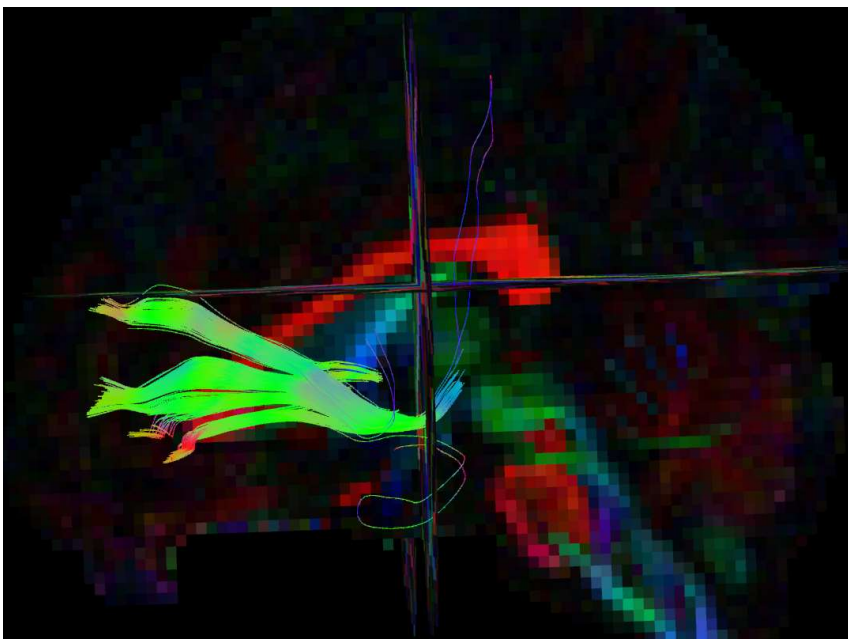


Abbildung 2-7: Faserbahnen eines Patienten (Gyrus frontalis medius L - Putamen L) mit zwei „Loops“

Wie viele dieser falsch berechneten Fasern in den Daten vorhanden sind und welchen Einfluss diese Fasern auf den Vergleich struktureller Konnektivität zwischen Patienten und Kontrollen nehmen, wurde anhand der beiden Verbindungen mit den signifikantesten Ergebnissen beim Mittelwertvergleich geprüft. Dazu diente zunächst eine deskriptive Statistik mit Darstellung der FA-Werte in Abhängigkeit der Anzahl der Fasern bei jedem Patienten sowie jeder Kontrolle. Im Anschluss daran wurde die statistische Analyse anhand FA für diese beiden Verbindungen wiederholt. Dabei wurde der Gruppenmittelwertvergleich mit den neu berechneten, von Artefaktfasern bereinigten, mittleren FA-Werten und unter Ausschluss der aufgrund ihrer Faserbahnanzahl (<10 Faserbahnen

der jeweiligen Verbindung) fraglich repräsentativen Personen durchgeführt. Durch Vergleich der neuen p-Werte mit den zuvor ohne Fehlerkorrektur berechneten Signifikanzniveaus ließ sich ein Eindruck davon gewinnen, ob sich die statistische Signifikanz der Mittelwertunterschiede gravierend verändert, wenn die beiden Artefakte ausgeschlossen werden.

2.4.1.3 Analyse anhand Vergleich des linear anisotropy index (CL) und Korrelation mit FA

Als geometrischer Parameter eignet sich der linear anisotropy index (CL) sehr gut zur Beschreibung von Nervenbahnen in ihrer linearen Ausdehnung (s. Kapitel 1.3). Als Ergänzung zur Berechnung der FA-Mittelwerte ließen sich damit die Fasern innerhalb der Verbindungen noch besser charakterisieren. Um exakter beschreiben zu können, auf welchen Fasereigenschaften die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen basieren, wurden anhand der berechneten mittleren CL-Werte die Patienten- und Kontrollgruppe für jede der oben beschriebenen Hypothesen miteinander verglichen. Dabei wurden, der statistischen Analyse anhand FA entsprechend, zweiseitige t-Tests bei unabhängigen Stichproben mit Hilfe des Programms IBM SPSS Statistics (Version 21) durchgeführt. Die gleichzeitige Testung sechs verschiedener Hypothesen machte es erforderlich, eine Korrektur für multiple Vergleiche anhand der Bonferroni-Methode anzuschließen. Trotzdem behielt diese Analyse einen deskriptiven Charakter, da ohne Berücksichtigung der bei den FA-Analysen durchgeführten sechs t-Tests korrigiert wurde.

Aufgrund des gleichen statistischen Vorgehens ließen sich die Ergebnisse der CL- und FA-Mittelwertvergleiche direkt gegenüberstellen. Interessant war dabei die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen FA und CL besteht. Betrachtet man die mathematischen Formeln für FA und CL, erkennt man, dass beide Parameter durch die Diffusionseigenwerte zu berechnen sind und damit stark voneinander abhängen. Um den Zusammenhang zu quantifizieren, wurden zunächst die Korrelationen der einzelnen FA- und CL-Werte aller Personen für die sechs Gehirnverbindungen der Hypothesentestung berechnet. Mit diesen Korrelationen war es dann möglich, den Korrelationskoeffizienten zu bestimmen, der einen numerischen Wert dafür liefert, wie stark FA und CL zusammenhängen.

2.4.2 Explorative Analyse

Einen rein deskriptiven Charakter hatte die explorative Analyse der rekonstruierten Faserbahnen des Gehirns. Sie wurde sowohl mit den Faserbahnen durchgeführt, die aus der deterministischen Traktographie mit DTI entstanden, als auch mit denjenigen, die durch probabilistischer Traktographie mit DTI rekonstruiert wurden. Dabei wurden die 990 möglichen Verbindungen zwischen jeweils zwei der 45 ROIs auf einen Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen getestet, wovon diejenigen ausgewählt wurden, die entsprechend [Nieuwenhuys et al., 2008] anatomisch sinnvoll erschienen für die Suche nach Veränderungen motorischer Regelkreise. So wurden beispielsweise Faserbahnen, die sich zwischen rechts- und linksseitigen Cortexbereichen oder zwischen Cortex und ipsilateralem Cerebellum rekonstruieren ließen, nicht untersucht. Anschließend konnten die Verbindungen mit unkorrigiert statistisch signifikanten Ergebnissen zusammenfassend dargestellt werden. Zur Charakterisierung der Verbindungen dienten die über alle Voxel der jeweiligen Faserbahn gemittelten Werte der Parameter FA und CL. Mit den individuellen Werten dieser Parameter wurden Mittelwertvergleiche zwischen Patienten und Kontrollen mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics (Version 21) unter Verwendung von zweiseitigen t-Tests bei unabhängigen Stichproben durchgeführt. Aufgrund des explorativen Charakters dieser Analyse, die eine sehr große Anzahl an durchgeführten t-Tests mit sich bringt, wurde keine Korrektur für multiple Vergleiche durchgeführt. Es muss jedoch deutlich gemacht werden, dass mit dieser Analyse lediglich Tendenzen gezeigt werden können, die als Gegenstand weitergehender Untersuchungen in Folgestudien dienen könnten.

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Tests aus Kapitel 2.4 dargestellt. Dabei wird das Hauptaugenmerk auf die Ergebnisse der primär durchgeführten Hypothesentestung gelegt, die für multiple Vergleiche korrigiert wurden und damit statistisch signifikant sind. Anschließend wird kurz auf die Ergebnisse der explorativen Analyse eingegangen, die in den Tabellen im Anhang 7-4 und 7-5 zu finden sind.

3.1 Ergebnisse der Hypothesentestung

3.1.1 Ergebnisse der FA -Testung

Abbildung 3-1 zeigt die Verteilung der FA-Werte bei Kontrollen und Patienten für die sechs untersuchten Verbindungen. Auf der Basis dieser Boxplots konnte eine Normalverteilung der Daten als Voraussetzung zur Durchführung von t-Tests angenommen werden.

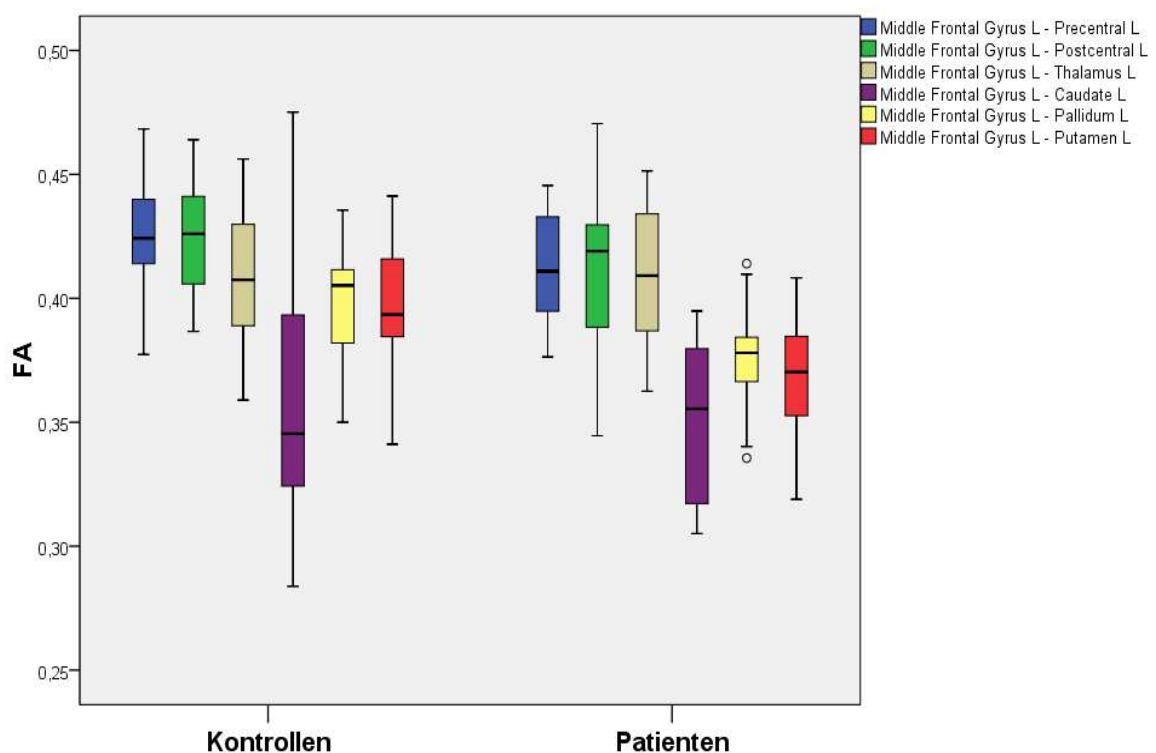


Abbildung 3-1: Verteilung der FA-Werte von Kontrollen und Patienten in den Hypothesenverbindungen

Bei den Gruppenmittelwertvergleichen der FA-Werte errechneten sich die in Tabelle 3-1 nach Größe aufgelisteten p-Werte. Ausgehend von einem nicht adjustierten Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ für die Einzeltests, ergab sich nach Adjustierung mithilfe der

Bonferroni-Methode ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,00833$ für die Gesamtanalyse. Damit konnte die Entscheidung getroffen werden, welche Verbindungen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Kontrollen und Patienten aufwiesen. Hierbei zeigten sich zwei Verbindungen im Einzeltest statistisch signifikant verändert: Die Verbindung zwischen Gyrus frontalis medius und Putamen blieb als einzige Verbindung nach der Korrektur statistisch signifikant. Zwischen Gyrus frontalis medius und Pallidum zeigte sich beim Mittelwertvergleich lediglich eine Tendenz, da die statistische Signifikanz im Einzeltest nach Korrektur verloren ging (vgl. Tabelle 3-1).

Verbindung	Unkorrigierte p-Werte	Adjustiertes $\alpha = 0,00833$ (Bonferroni-Methode)
middle frontal gyrus L - putamen L	0,00784	signifikant
middle frontal gyrus L - pallidum L	0,0122	nicht signifikant
middle frontal gyrus L - precentral L	0,0623	nicht signifikant
middle frontal gyrus L - postcentral L	0,172	nicht signifikant
middle frontal gyrus L - caudate L	0,677	nicht signifikant
middle frontal gyrus L - thalamus L	0,921	nicht signifikant

Tabelle 3-1: Ergebnisse des Gruppenmittelwertvergleichs anhand FA als unkorrigierte p-Werte, Signifikanz bei adjustiertem Signifikanzniveau

Betrachtet man Tabelle 3-2 mit den Einzelwerten für Patienten und Kontrollen, erkennt man in diesen beiden eben erwähnten Verbindungen eine Verringerung der FA-Werte bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen.

Verbindungen	Methode	Variable	MW(P)	SD(P)	n(P)	MW(K)	SD(K)	n(K)	mittlere Diff(K-P)	p-Wert
middle frontal gyrus L_ putamen L	probDTI	FA	0,369	0,023	18	0,393	0,028	18	0,024	,008
middle frontal gyrus L_ pallidum L	probDTI	FA	0,376	0,022	15	0,398	0,025	17	0,022	,012

Tabelle 3-2: Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und Anzahl der Personen mit rekonstruierten Faserbahnen (n) von Patienten (P) und Kontrollen (K), sowie mittlere Differenz (K-P) und unkorrigierter p-Wert beim FA-Mittelwertvergleich

Im Boxplot dieser Verbindungen (s. Abb. 3-2) ist der Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen gut erkennbar.

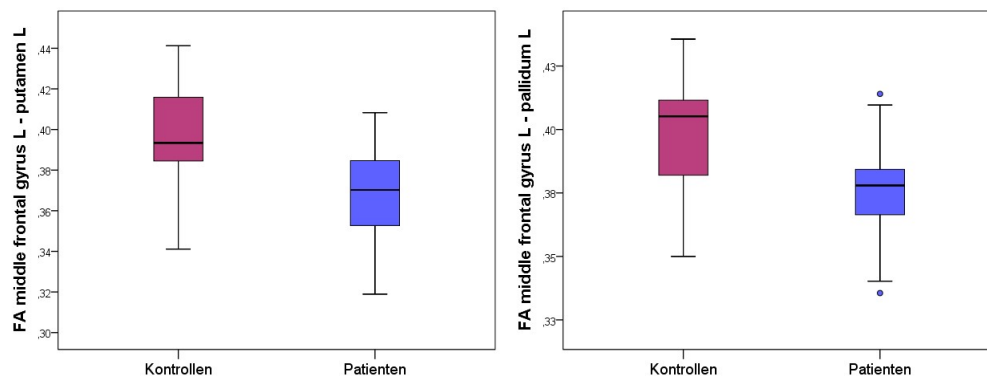


Abbildung 3-2: Verteilung der FA-Werte von Kontrollen und Patienten in der Verbindung Gyrus frontalis medius L - Putamen L (li) und Gyrus frontalis medius L - Pallidum L (re)

Die Normalisierung aller individuellen Faserbahnen in den MNI-Raum ermöglichte es, die Fasern von allen Patienten und allen Kontrollen in jeweils einem Gruppenbild zu vereinen und für jede beliebige Verbindung darzustellen. Dieser Vorgang erfolgte in ExploreDTI (v4.8.3) [Leemans et al. 2009]. Die folgenden Abbildungen zeigen jeweils für die Verbindung zwischen Gyrus frontalis medius L und Putamen L sowie zwischen Gyrus frontalis medius L und Pallidum L die Faserbahnen im DEC-Farbschema [Pajevic et al., 1999] (s. Abb. 3-3 und 3-5) und in FA-Farbkodierung (s. Abb. 3-4 und 3-

6). In der FA-Kodierung zeigt rot hohe FA-Werte und damit Bereiche großer Anisotropie an im Vergleich zu blauer Kodierung in Bereichen geringer Anisotropie.

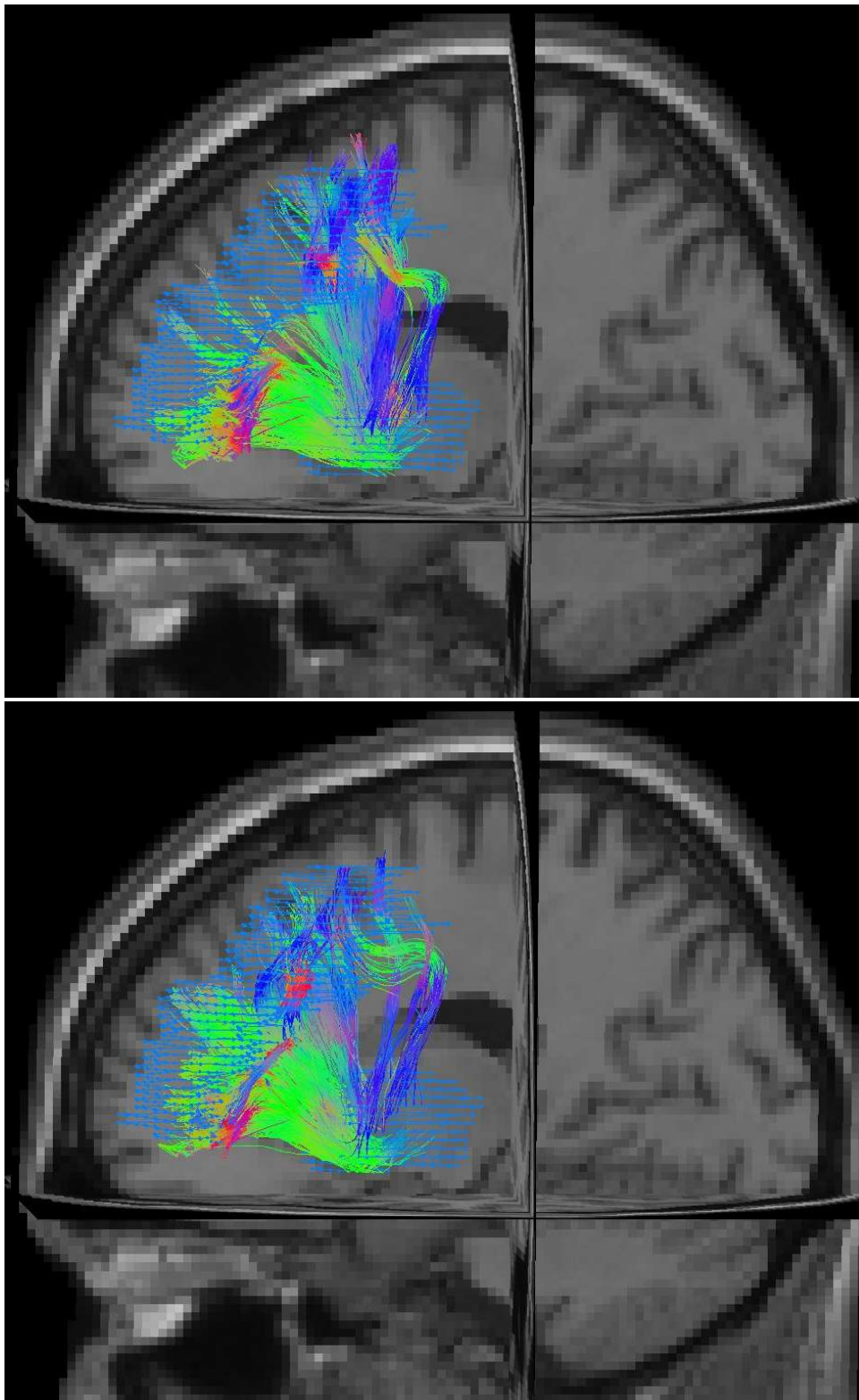


Abbildung 3-3: Faserbahnen und zugehörige ROIs der Verbindung Gyrus frontalis medius L - Putamen L bei Kontrollen (oben) und Patienten (unten) im DEC-Farbschema

In Abbildung 3-3 scheinen rein visuell im Gruppenbild die rekonstruierten Faserbahnen, die weiter rostral gelegene Regionen des Gyrus frontalis medius mit dem Putamen verbinden, bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen an Anzahl vermehrt zu sein. Entgegengesetzt verhält es sich mit den Bahnen zwischen dem caudalen Bereich des Gyrus frontalis medius, der dem prämotorischen Cortex entspricht, und dem Putamen. Hier ließen sich insgesamt deutlich weniger Faserbahnen bei den Patienten rekonstruieren als bei den Kontrollen. Die maßgeblichere Information enthält Abbildung 3-4, die farbkodiert die FA-Werte entlang dieser Fasern darstellt. Sie gibt einen Eindruck davon, in welchen Bereichen die FA-Veränderungen bei Schreibkrampfpatienten vorzufinden sind. Sowohl die weiter rostral gelegenen als auch die caudaleren Bahnen der Patienten kommen im mittleren Bereich der Fasern mit deutlich niedrigeren FA-Werten zur Darstellung. Dies trifft unabhängig von der Anzahl der rekonstruierten Bahnen im Gruppenbild zu.

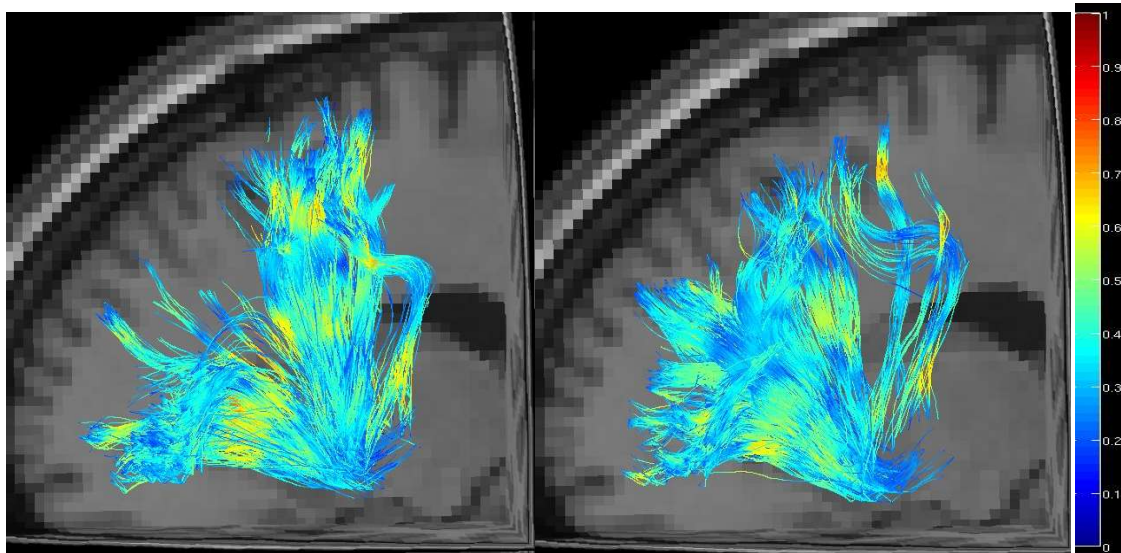


Abbildung 3-4: Faserbahnen (FA-Wert-kodiert, s. Legende) der Verbindung Gyrus frontalis medius L - Putamen L bei Kontrollen (li) und Patienten (re)

Ähnlich verhält es sich mit den Faserbahnen der Verbindung zwischen Gyrus frontalis medius L und Pallidum L. Die Patienten zeigen im Gruppenbild (s. Abbildung 3-5) einen deutlichen Verlust an Faserbahnen in Verbindungen, die das Pallidum mit dem prämotorischen Cortex verbinden. Ebenso sind entlang der zugehörigen Bahnen der Patienten erniedrigte FA-Werte zu finden (s. Abb. 3-6). Die FA-Werte der Faserbahnen, die das Pallidum mit weiter rostral gelegenen Cortexgebieten des Gyrus frontalis medius verbinden, sind im mittleren Bereich des Verbindungsverlaufs bei Patienten ebenfalls verringert. Erwähnenswert ist zudem, dass sich nach Sichtbarmachen der rekonstruierten

Bahnen entsprechend Abbildung 3-5 rein visuell durch zusätzliches Einfügen der ROI Putamen in die Matrix herausstellte, dass die Fasern ihren Weg durch eben diese ROI nehmen, bevor sie das Pallidum erreichen.

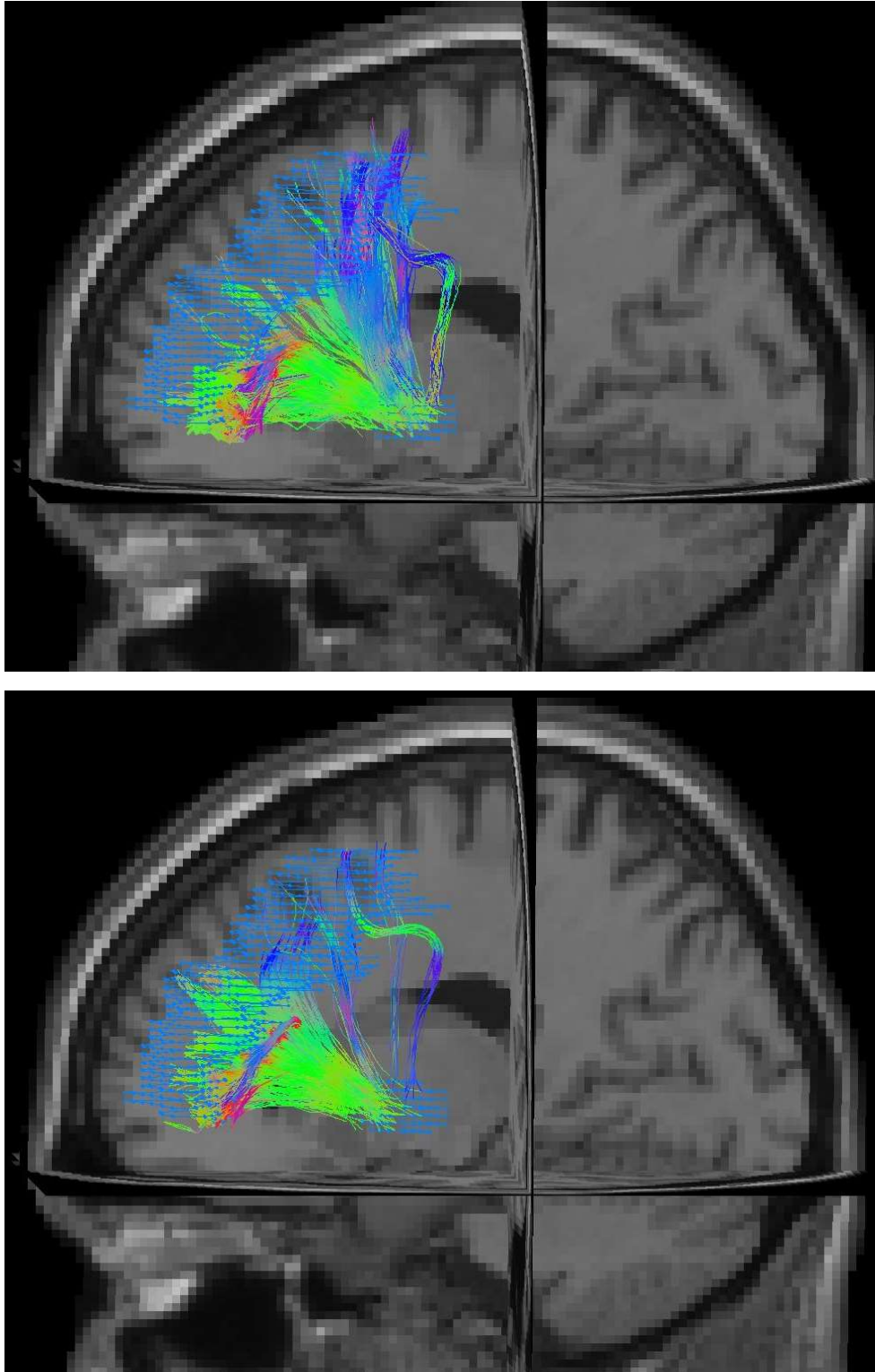


Abbildung 3-5: Faserbahnen und zugehörige ROIs der Verbindung Gyrus frontalis medius L - Pallidum L bei Kontrollen (oben) und Patienten (unten) im DEC-Farbschema

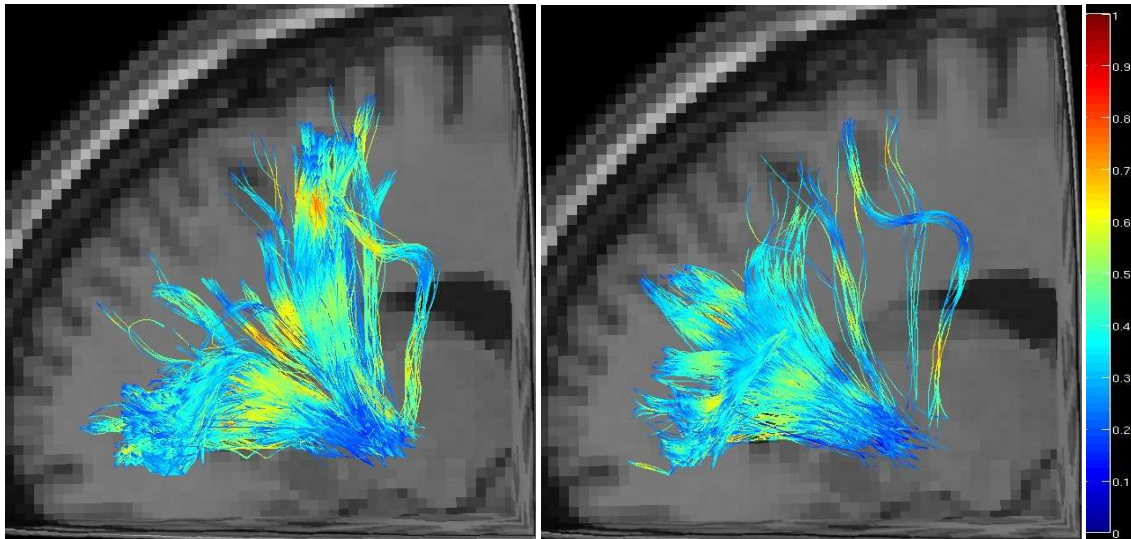


Abbildung 3-6: Faserbahnen (FA-Wert-kodiert, s. Legende) der Verbindung Gyrus frontalis medius L - Pallidum L bei Kontrollen (li) und Patienten (re)

3.1.2 Einfluss von Artefakten

Anhand der beiden Verbindungen mit den signifikantesten Ergebnissen im Mittelwertvergleich wurde der Einfluss der zwei in Kapitel 2.4.1.2 erläuterten Artefakte untersucht. Nach Darstellung der Einzeluntersuchung der Artefakte wird das Ergebnis der Wiederholung des Gruppenmittelwertvergleiches nach deren Elimination vorgestellt.

Um zu überprüfen, ob die Personen mit wenigen Faserbahnen Ausreißer im Hinblick auf ihre FA-Werte darstellen und damit eine deutliche Veränderung des Mittelwerts in ihrer Gruppe verursachen, wurden folgende Diagramme (s. Abb. 3-7 und 3-8) erstellt:

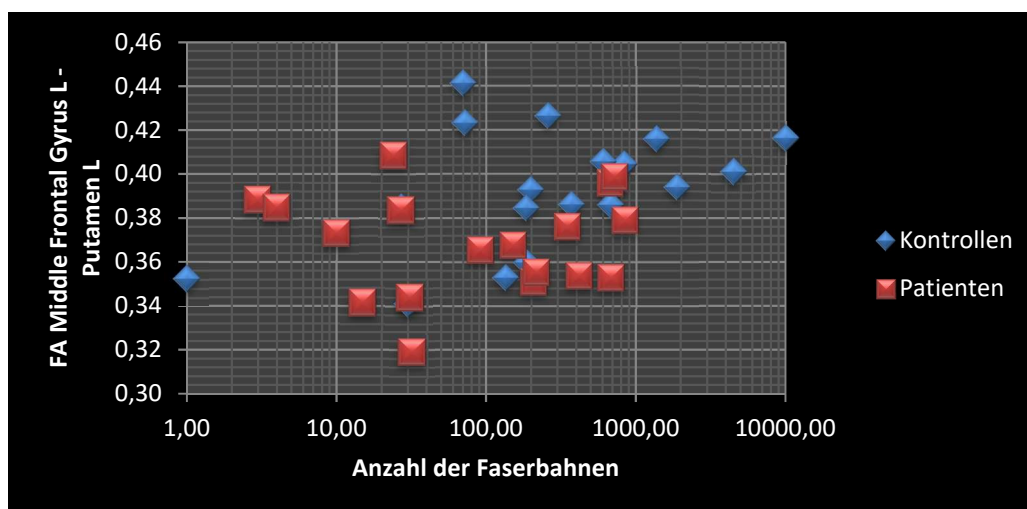


Abbildung 3-7: Darstellung der FA-Werte aller Patienten und Kontrollen in Abhängigkeit ihrer Faserbahnanzahl für die Verbindung Gyrus frontalis medius L - Putamen L

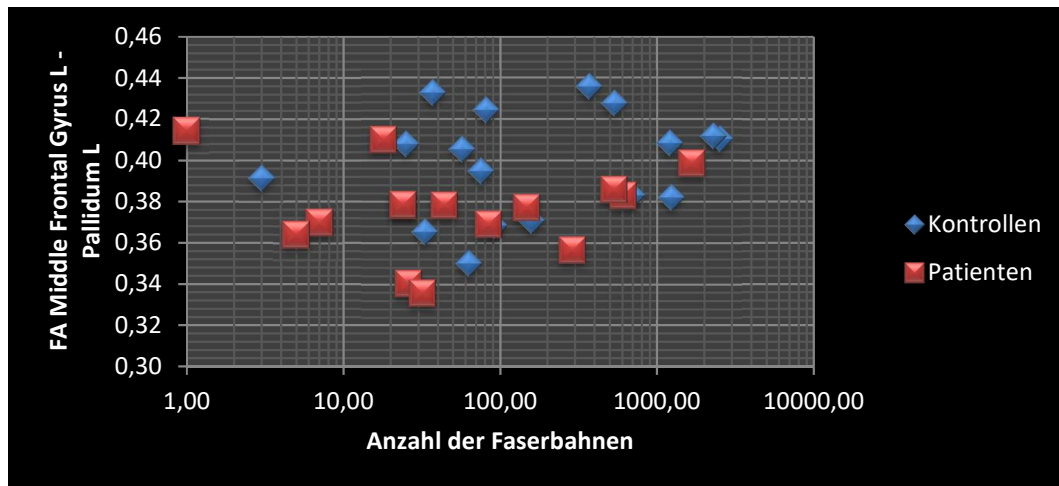


Abbildung 3-8: Darstellung der FA-Werte aller Patienten und Kontrollen in Abhängigkeit ihrer Faserbahnanzahl für die Verbindung Gyrus frontalis medius L - Pallidum L

Aus diesen Diagrammen wird ersichtlich, dass sich die FA-Werte der Personen mit wenigen Fasern (<10) im Mittelfeld der FA-Werte ihrer Gruppe befinden. Aus dieser Tatsache lässt sich schließen, dass diese Personen keinen gravierenden Einfluss auf das Ergebnis des Mittelwertvergleichs haben dürften. Eine Ausnahme stellen die beiden Personen mit nur einer Faser dar. Sie befinden sich mit ihren Werten in den Randbereichen der FA-Spannweite ihrer jeweiligen Gruppe, stellen jedoch auch keine extremen Ausreißer dar.

Das zweite Artefakt, das untersucht wurde, betrifft visuell identifizierbar falsch rekonstruierte Faserbahnen. Die deskriptive Statistik zur Quantifizierung dieser Bahnen zeigte folgendes Ergebnis: Bei den Kontrollen betrug die absolute Differenz zwischen der Anzahl der Fasern mit und ohne Artefakten in der Verbindung zwischen Gyrus frontalis medius L und Putamen L 244 und die relative Differenz 1,14%. Die Artefaktfasern waren auf 7 von 18 Kontrollen verteilt. Bei den Patienten fiel dies mit einer absoluten Differenz von 3 und einer relativen Differenz von 0,0666%, verteilt auf 2 von 18 Patienten,

noch geringer aus. Auch in den zugehörigen Graphen (s. Abbildung 3-9) ist der Unterschied kaum erkennbar.

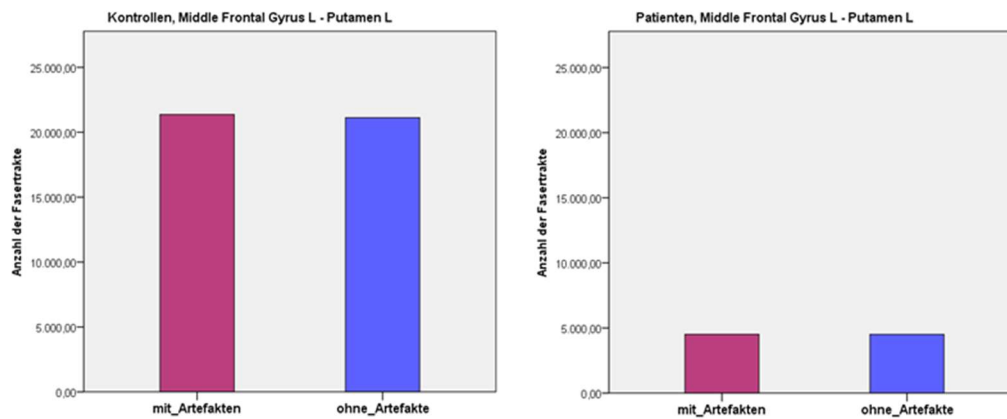


Abbildung 3-9: Anzahl der Faserbahnen mit und ohne Artefakte der Verbindung Gyrus frontalis medius L - Putamen L bei den Kontrollen (li) und Patienten (re)

Die Statistik zur Verbindung Gyrus frontalis medius L – Pallidum L zeigte ähnliche Ergebnisse: Absolute Differenzen von 72 (verteilt auf 5 von 17 Kontrollen) und 2 (verteilt auf 2 von 15 Patienten) mit den zugehörigen relativen Differenzen von 0,688% (Kontrollen) und 0,0308% (Patienten).

Diese Statistik stellt dar, dass bei der Faserbahnrekonstruktion lediglich ein sehr geringer Anteil an fehlgeleiteter Traktographie zu finden ist, von dem vermutet werden kann, dass er im Mittelwertvergleich keine großen Auswirkungen auf das Ergebnis haben dürfte.

Um dies nachzuweisen, wurde der Mittelwertvergleich für diese beiden Verbindungen wiederholt, nachdem alle Personen mit weniger als 10 Faserbahnen in der jeweiligen Verbindung ausgeschlossen und die FA-Werte nach Eliminierung der Artefaktfasern neu berechnet worden waren. Die Boxplots in Abbildung 3-10 geben einen ersten Eindruck von der Verteilung der FA-Werte mit und ohne Artefakte. In Tabelle 3-3 sind die p-Werte der Mittelwertvergleiche mit und ohne Artefakte zum Vergleich gelistet.

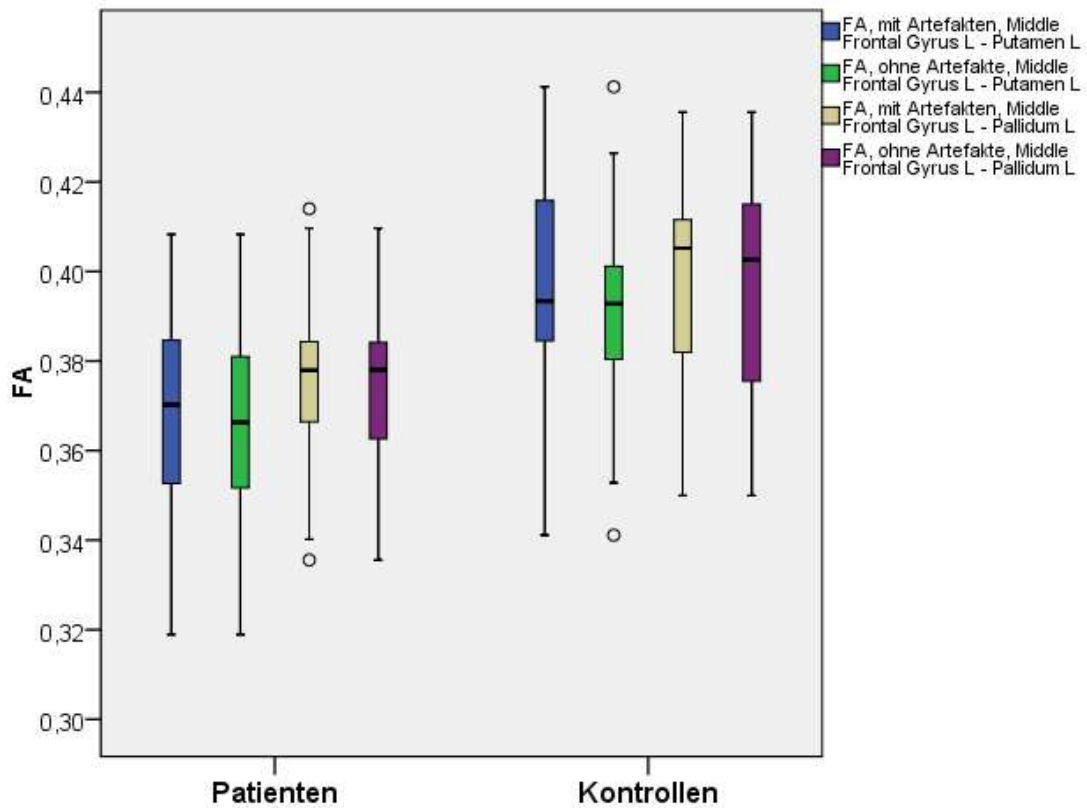


Abbildung 3-10: Verteilung der FA-Werte von Kontrollen und Patienten in den Verbindungen Gyrus frontalis medius L - Putamen L und Gyrus frontalis medius L - Pallidum L mit und ohne Artefakte

Verbindung	Unkorrigierte p-Werte mit Artefakten	Unkorrigierte p-Werte ohne Artefakte	Adjustiertes $\alpha = 0,00833$ (Bonferroni-Methode)
Middle Frontal Gyrus L - Putamen L	0,00784	0,00765	Signifikant
Middle Frontal Gyrus L - Pallidum L	0,0122	0,0154	nicht signifikant

Tabelle 3-3: Ergebnisse des Gruppenmittelwertvergleichs mit und ohne Artefakte anhand FA als unkorrigierte p-Werte, Signifikanz bei adjustiertem Signifikanzniveau

Die Berücksichtigung und Korrektur der beschriebenen Artefakte zeigte keinen erheblichen Unterschied in der Signifikanz der Ergebnisse im Vergleich zu unkorrigierten Mittelwertvergleichen. Die deutlichen Ergebnisse in beiden gewählten Stichproben legen nahe, dass diese trotz der kleinen Stichprobe als repräsentativ anzusehen sind und somit die getesteten Artefakte für alle weiteren Mittelwertvergleiche vernachlässigt werden können.

3.1.3 Ergebnisse der CL-Testung und Korrelation CL mit FA

Bei der Auswertung der CL-Testung ergaben sich für die sechs Hypothesen folgende Werte bei Kontrollen und Patienten (s. Abb. 3-11):

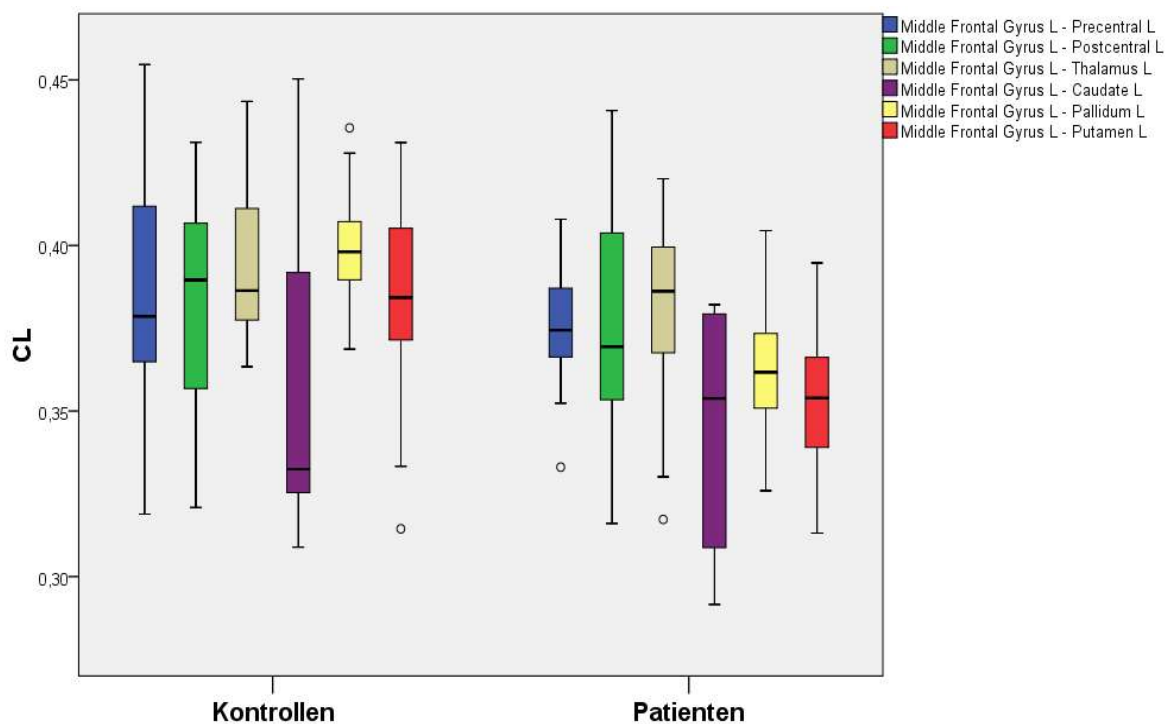


Abbildung 3-11: Verteilung der CL-Werte von Kontrollen und Patienten in den Hypothesenverbindungen

Die Ergebnisse im Mittelwertvergleich sind in nachfolgender Tabelle 3-4 dargestellt. Die Adjustierung des Signifikanzniveaus erfolgte entsprechend dem Vorgehen bei der FA-Testung (s. Kapitel 3.1.1).

Verbindung	Unkorrigierte p-Werte	Adjustiertes $\alpha = 0,00833$ (Bonferroni-Methode)
Middle Frontal Gyrus L - Pallidum L	0,0000115	signifikant
Middle Frontal Gyrus L - Putamen L	0,00269	signifikant
Middle Frontal Gyrus L - Thalamus L	0,134	nicht signifikant
Middle Frontal Gyrus L - Precentral L	0,337	nicht signifikant
Middle Frontal Gyrus L - Caudate L	0,529	nicht signifikant
Middle Frontal Gyrus L - Postcentral L	0,663	nicht signifikant

Tabelle 3-4: Ergebnisse des Gruppenmittelwertvergleichs anhand CL als unkorrigierte p-Werte, Signifikanz bei adjustiertem Signifikanzniveau

Deutlich signifikante Unterschiede zeigen die Mittelwertvergleiche der beiden Verbindungen Gyrus frontalis medius L – Putamen L und Gyrus frontalis medius L – Pallidum L. Bei Betrachtung der Einzelwerte für Patienten und Kontrollen (s. Tabelle 3-5) erkennt man einen Verlust an CL-Werten bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen.

Verbindungen	Methode	Variable	MW(P)	SD(P)	n(P)	MW(K)	SD(K)	n(K)	mittlere Diff(K-P)	p-Wert
middle frontal gyrus L_ pallidum L	probDTI	CL	0,363	0,021	15	0,400	0,018	17	0,037	,0000115
middle frontal gyrus L_ putamen L	probDTI	CL	0,355	0,023	18	0,384	0,031	18	0,029	,003

Tabelle 3-5: Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und Anzahl der Personen mit rekonstruierten Faserbahnen (n) von Patienten (P) und Kontrollen (K), sowie mittlere Differenz (K-P) und unkorrigierter p-Wert beim CL-Mittelwertvergleich

Auch in den vergrößerten Boxplots ist dieser Unterschied deutlich zu sehen (s. Abb. 3-12).

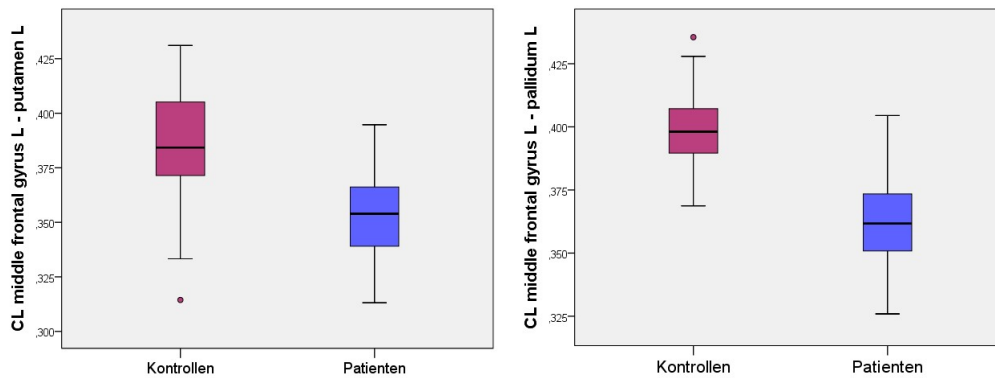


Abbildung 3-12: Verteilung der CL-Werte von Kontrollen und Patienten in der Verbindung Gyrus frontalis medius L - Putamen L (li) und Gyrus frontalis medius L - Pallidum L (re)

Diese Ergebnisse zeigen große Ähnlichkeit mit denen des Mittelwertvergleichs anhand der FA-Werte (s. Kapitel 3.1.1). Es handelt sich um die gleichen Verbindungen, die einen Verlust an FA bei den Patienten zeigten. Für CL ist der Unterschied statistisch ausgeprägter zu erkennen. Die Frage nach einer positiven Korrelation zwischen FA- und CL-Werten lässt sich zunächst anhand der mathematischen Formeln beantworten: Da sich beide Parameter durch die Diffusionseigenwerte berechnen lassen, sind es abhängige Parameter, deren Werte gut korrelieren müssten. In der Korrelationsanalyse der einzelnen Werte ergibt sich wie erwartet ein Pearson-Korrelationskoeffizient von 0,759, signifikant auf dem Niveau $<0,01$. Der zugehörige Graph (s. Abb. 3-13) veranschaulicht dieses Ergebnis.

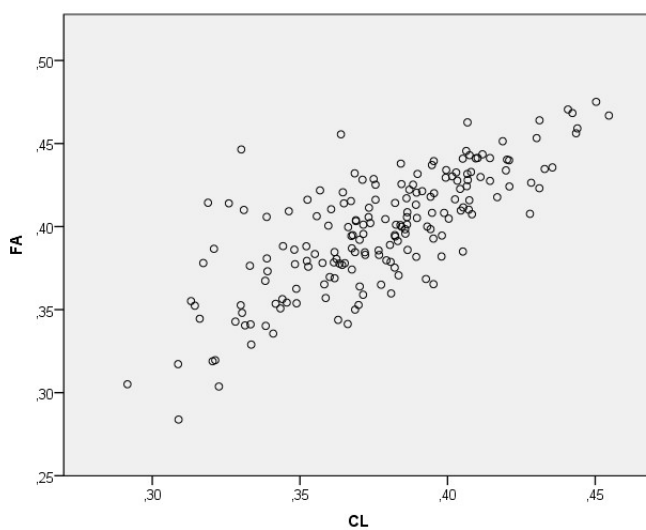


Abbildung 3-13: Korrelation der CL- mit den FA-Werten

3.2 Ergebnisse der explorativen Analyse

Im Gegensatz zu den eben beschriebenen Ergebnissen der Hypothesentestung bringt die explorative Analyse nur unkorrigiert statistisch signifikante Ergebnisse hervor. Dies birgt die Gefahr, dass sich unter diesen einige falsch positive Ergebnisse befinden. Aus diesem Grund und angesichts der äußerst großen Zahl an Einzelergebnissen werden sie hier nicht einzeln aufgeführt, sondern finden sich in den Anlagen 7-4 und 7-5. Dort werden Verbindungen mit unkorrigiert statistisch signifikanten Ergebnissen mit einem p-Wert kleiner als 5% in den Variablen FA oder CL dargestellt. Ohne auf die einzelnen Verbindungen genauer einzugehen, lassen sich anhand dieser Übersichtstabellen zwei nennenswerte Beobachtungen stellen: Vergleicht man die Gruppenstärken der rekonstruierten Faserbahnen von Patienten und Kontrollen in der deterministischen Methode mit der der probabilistischen, also bei wie vielen der 18 Patienten oder Kontrollen überhaupt Nervenbahnen rekonstruiert werden konnten, zeigt sich ein deutlicher Unterschied. Die deterministische Rekonstruktion hatte Gruppenstärken von meist unter 50 Prozent und ist damit nicht besonders repräsentativ. Dagegen erhielt man im probabilistischen Fibertracking oft die volle Gruppenstärke und nur ganz selten ließen sich unter 50 Prozent der Bahnen einer Gruppe rekonstruieren. Der zweite Unterschied ergibt sich bei Betrachtung der p-Werte. Die Ergebnisse des deterministischen Verfahrens beinhalten lediglich einen p-Wert unter 0,01 in der CL-Analyse der Verbindung Lobulus semilunaris superior R - Putamen L, der jedoch auf einem Vergleich von Gruppen einer Stärke von zwei und fünf basiert. Die übrigen Analysen ergaben p-Werte von über einem Prozent, was für eine schwache Signifikanz spricht. Betrachtet man dagegen die Gruppenmittelwertvergleiche der probabilistischen Traktographie, erkennt man deutlich signifikantere Ergebnisse. Außerdem zeigte sich, dass die festgestellten Unterschiede in den Verbindungen der linken Hemisphäre erwartungsgemäß signifikanter waren.

4. Diskussion

4.1 Erkenntnisse aus der Hypothesentestung

Im Rahmen der Hypothesentestung wurden in der linken Hemisphäre sechs Verbindungen mit dem Gyrus frontalis medius, der den prämotorischen Cortex beinhaltet, auf Veränderungen der strukturellen Konnektivität getestet.

Die Ergebnisse ergaben in zwei Verbindungen einen Verlust an FA- und CL-Werten der Patienten im Vergleich zu den Kontrollen. Statistisch signifikant erniedrigt zeigten sich die FA-Werte der Patienten in der Verbindung Gyrus frontalis medius – Putamen, wohingegen das Ergebnis des Tests der Verbindung Gyrus frontalis medius – Pallidum nach Korrektur für multiple Vergleiche seine statistische Signifikanz verlor. Unter Beachtung des deskriptiven Charakters der CL-Analyse ergaben sich in den beiden eben erwähnten Verbindungen statistisch signifikante Ergebnisse mit Verringerung der CL-Werte entlang der Nervenfasern der Patienten.

Anhand dieser veränderten Diffusionseigenschaften im Bereich der Nervenfasern einer Verbindung können Aussagen über die strukturelle Konnektivität zweier Gehirnregionen abgeleitet werden. Erniedrigte FA- oder CL-Werte entlang der Fasern werden als struktureller Konnektivitätsverlust zwischen den zugehörigen ROIs interpretiert, ohne eine Aussage über die Quantität dieses Verlustes treffen zu können. Lediglich die veränderten Diffusionseigenschaften mit verringerter Längsdiffusion entlang der Bahnen geben den Anlass dazu, strukturelle Veränderungen anzunehmen. Eine genauere Ableitung der anatomischen Verhältnisse anhand der veränderten Diffusionseigenschaften wäre rein spekulativ und mit den hier erlangten Ergebnissen nicht zu beweisen.

4.1.1 Interpretation der strukturellen Veränderungen anhand FA und CL

In der Diffusions-Tensor-Bildgebung stellen Diffusionsparameter wie FA oder CL ein Hilfsmittel dar, um Rückschlüsse auf das zugrundeliegende Gewebe zu stellen. Die Nervenbahnrekonstruktion als Abbild der vermuteten Organisation des Gewebes versucht, die strukturelle Konnektivität bildlich zu veranschaulichen. In dieser Studie wurde die Rekonstruktion letztlich dazu genutzt, die durchlaufenen Voxel einer Nervenbahn zu identifizieren, anhand derer eine Aussage über deren strukturelle Konnektivität getroffen

werden kann. Nach Mittelung der FA- bzw. CL-Werte der Voxel aller Fasern einer Verbindung konnte ein Vergleich zwischen Kontrollen und Patienten angestellt werden. Das Ergebnis zeigte eine Verringerung der FA- und CL-Werte bei Patienten in oben genannten Verbindungen. Entsprechend den mathematischen Funktionen in Kapitel 1.3 ist sowohl FA als Maß für die Anisotropie eines Gewebes als auch CL als Maß für die lineare Ausdehnung des Diffusionstensors geeignet, eine gerichtete Diffusion, wie sie entlang von Nervenfasern vorkommt, zu erkennen. Sie nehmen dann hohe Werte an, wenn gleichmäßig ausgerichtete Axone ein Voxel homogen durchlaufen.

Ein Verlust an Anisotropie, wie es die statistisch signifikant erniedrigten FA-Werte der Patienten in der Verbindung zwischen Gyrus frontalis medius und Putamen zeigten, lassen eine Verringerung der gerichteten Diffusion vermuten, die durch Umorganisation oder Integritätsverlust der Nervenfasern zustande kommen könnte. Dass zusätzlich die CL-Werte mit noch höherer statistischer Signifikanz erniedrigt sind, bekräftigt die Vermutung des Verlustes von gleichgerichteten und geordneten Faserbahnen zwischen Gyrus frontalis medius und Putamen. Obwohl die Traktographie keine Informationen über die Richtung der Nervenbahnen zulässt, kann aus anatomischen Gesichtspunkten [Nieuwenhuys et al., 2008, S.439ff] davon ausgegangen werden, dass diese Verbindungen diejenigen darstellen, die ausgehend vom Cortex Eingang in das Putamen finden. Ebenso verhält es sich mit der Verbindung Gyrus frontalis medius – Pallidum mit statistisch signifikanten Ergebnissen in der deskriptiv gehaltenen CL-Testung. Anatomisch sinnvoll ist der Informationsfluss ebenfalls vom Cortex in die Basalganglien, die die Bewegungsinformation entsprechend dem in Kapitel 1.5 beschriebenen Kreislauf modulieren, bevor sie erneut den Cortex erreicht. Wie in Kapitel 3.1.1 beschrieben, zeigte sich bei der visuellen Verfolgung der Faserbahnen zum Pallidum, dass annähernd alle Fasern ihren Weg durch das Putamen nehmen, wo eine Verschaltung auf ein weiteres Neuron denkbar ist. Dies wäre auf den ersten Blick ein Widerspruch zu den in Kapitel 1.4 beschriebenen Stromlinienalgorithmen, nach denen eine Rekonstruktion über einen Bereich, der FA-Werte von grauer Substanz oder einen großen Knick in der rekonstruierten Faser enthält, eher unwahrscheinlich ist. Die Tatsache, dass oben genannte Faserbahnen dennoch rekonstruiert wurden, könnte dadurch erklärt werden, dass die Fasern dieser Verbindung teilweise aus zwei in Reihe geschalteten Neuronen bestehen, deren Synapse im Putamen keinen abknickenden Faserverlauf induziert und somit nicht als Umschaltstelle registriert wird. Zudem ist der Zellkern im Bereich der Umschaltstelle

im Vergleich zu einer Voxelgröße so klein, dass bei nicht ausreichend großer Dichte an Zellkernen in einem Voxel die FA-Werte nicht unter eine Größenordnung fallen, die keine Nervenbahnrekonstruktion mehr zulassen. Somit ist es nicht ausgeschlossen, dass die rekonstruierten Bahnen in ihrem Verlauf eine Umschaltung erfahren, die dem Rekonstruktionsalgorithmus entgeht. Dies ist jedoch als rein hypothetische Theorie zu sehen, die sich nicht beweisen lässt.

Nichtsdestotrotz lässt sich eine Aussage über die strukturelle Konnektivität machen, die die Nervenbahnen zwischen Gyrus frontalis medius und Putamen/Pallidum betrifft, unabhängig davon, ob auf diesem Weg eine Umschaltstelle vorhanden ist oder nicht. Einen Schritt weiter geht die visuelle Analyse der Gruppenbilder aus Kapitel 3.1.1, die eine genauere Betrachtung der Faserbahnen innerhalb einer Verbindung ermöglicht. Durch Zusammenfügen aller Bahnen der Patienten bzw. Kontrollen einer Verbindung scheint auf den ersten Blick ein Vergleich der Anzahl dieser Bahnen sinnvoll. Hierbei zeigt sich, dass die Bahnen zwischen weiter rostral gelegene Regionen des Gyrus frontalis medius und dem Putamen bei den Patienten vermehrt erscheinen, wohingegen die Fasern in der Verbindung zwischen dem prämotorischen Cortex und Putamen weniger dicht wirken. Jedoch sollte dieses Ergebnis mit großer Zurückhaltung interpretiert werden. Zum einen dürfte der Vergleich der Gesamtzahl der Faserbahnen von allen Patienten mit denen aller Kontrollen aufgrund der sehr individuellen Ausprägung von rekonstruierten Fasern in den Gehirnen der Studienteilnehmer mit einer Stichprobengröße von 18 Personen pro Gruppe keine aussagekräftigen Ergebnisse liefern. Zum anderen hilft zur Interpretation der rekonstruierten Bahnen folgendes Gedankenexperiment, das insbesondere für die einfacher vorzustellende deterministische Traktographie zutrifft: Ginge man von anatomisch gleicher Anzahl neuronaler Verbindungen zwischen zwei beliebigen ROIs aus, so ließe sich eine erhöhte Anzahl rekonstruierter Faserbahnen beispielsweise auch als Zeichen einer weiteren räumlichen Verteilung dieser Fasern über mehrere Voxel erklären. In diesem Sinne käme eine geringe Anzahl rekonstruierter Faserbahnen einer hohen räumlichen Konzentration neuronaler Verbindungen gleich. Im Gegensatz dazu würde bei weit gefächerten Verbindungen mit einer geringeren Konzentration parallel laufender Axone pro rekonstruierter Faserbahn trotz gleicher Gesamtzahl neuronaler Verbindungen eine höhere Anzahl an Faserbahnen rekonstruiert. Da also selbst signifikante Unterschiede in der Anzahl rekonstruierter Faserbahnen zwischen den beiden Gruppen

begrenzte Aussagen über die Konnektivität im Sinne der Stärke neuronaler Verbindungen zulassen würden, wird an dieser Stelle auf einen derartigen Vergleich verzichtet. Zur exakteren Analyse wird auf die Diffusionsparameter zurückgegriffen, die spezifischere Aussagen über die zugrundeliegende Struktur geben können.

Auch hierbei kann uns das Gruppenbild mit Voxel-FA-Wert Farbkodierung (s. Kapitel 3.1.1) über den Mittelwertvergleich hinausgehende Informationen liefern, die jedoch nur semiquantitative Aussagen anhand einer Farbskala zulassen. So erkennt man insgesamt erniedrigte FA-Werte bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen, wobei auffällig ist, dass die FA-Peaks im mittleren Bereich der Fasern eindeutiger bei den Kontrollen zu sehen sind. Es ist plausibel, dass insbesondere dieser Bereich den Konnektivitätsverlust darstellen kann, da diese Voxel die Mehrheit der Fasern mit folglich höheren FA-Werten enthalten. Dagegen laufen die Fasern an den Randbereichen in der grauen Substanz unterschiedlich aus. Ebenso lässt sich feststellen, dass die Fasern, die vom prämotorischen Cortex ausgehen, einen deutlicheren Konnektivitätsunterschied zwischen Patienten und Kontrollen aufweisen. Dies zeigt sich nicht nur an der oben beschriebenen Tendenz der verringerten Anzahl der rekonstruierten Bahnen bei Patienten, sondern auch in der FA-Farbkodierung, die eine deutlichere FA-Erniedrigung in den Faserbahnen darstellt, die vom caudalen Bereich des Gyrus frontalis medius und damit von Teilen des prämotorischen Cortex entspringen. Somit lässt sich zumindest qualitativ eine genauere Analyse der signifikanten Verbindung anstellen.

Aus Sicht der hier gewonnenen Ergebnisse wäre es möglicherweise besser, die Analysen nicht mit dem großen Gyrus frontalis medius durchzuführen, sondern diesen in mehrere ROIs zu unterteilen. Dabei wäre zumindest eine Unterteilung in einen prämotorischen ROI und einen präfrontalen ROI sinnvoll, damit Veränderungen auch quantitativ genauer lokalisiert werden können.

4.1.2 Interpretation der Ergebnisse in Zusammenhang mit der Pathophysiologie von Dystonie

Der in dieser Studie bei Schreibkrampfpatienten beschriebene Konnektivitätsverlust in Verbindungen zwischen Gyrus frontalis medius, der den prämotorischen Cortex beinhaltet, und dem Putamen und Pallidum als Teil der Basalganglien muss in Zusammenhang mit bisherigen Studien und hieraus entstandenen Theorien betrachtet werden. Die

eben genannten Regionen, die als Ausgangspunkt für die Traktographie genutzt wurden, zeigten bei fokaler Handdystonie bereits gestörte Aktivierungsmuster mit Unter- und Überaktivierungen in fMRT-Studien [Blood et al., 2004; Castrop et al., 2012; Delmaire et al., 2005] sowie in PET-Studien [Ceballos-Baumann et al., 1997; Ibanez et al., 1999]. Darauf aufbauend erscheint es von besonderem Interesse, ob Veränderungen der Verbindung zwischen diesen kortikalen und subkortikalen Strukturen zu finden sind. Mithilfe funktioneller „resting-state“ MRT-Studien wurden bereits Defizite der funktionellen Konnektivität innerhalb der Basalganglien-Thalamus-Cortex Schleife bei Schreibkrampfpatienten gefunden [Dresel et al., 2014].

Äußerst interessant gestaltet sich an dieser Stelle die Frage, ob hinter diesen funktionellen Veränderungen auch ein strukturelles Korrelat steht. Erste Untersuchungen mittels Voxel-basierter Morphometrie [Delmaire et al., 2007; Egger et al., 2007] wiesen unterschiedliche Veränderungen der grauen Substanz bei Schreibkrampfpatienten bzw. anderen primären Dystoniepatienten nach, so beispielsweise vergrößertes Volumen der grauen Substanz des Gyrus frontalis medius oder des Pallidums [Egger et al., 2007]. Dies gibt uns jedoch keine konkrete Aussage zu der Verbindung zwischen diesen Regionen, wofür die in dieser Studie angewandte Diffusions-Tensor-Bildgebung die richtige Modalität darstellt. Die Ergebnisse, die einen Konnektivitätsverlust oben beschriebener Verbindungen bei Schreibkrampfpatienten anzeigen, sollten nur unter äußerster Zurückhaltung direkt mit den funktionellen Ergebnissen verglichen werden, da es bisher keine Anhalte dafür gibt, dass die Auffälligkeiten der funktionellen Konnektivität auf strukturellen Konnektivitätsveränderungen basieren müssen. Sinnvoller erscheint es, sie mit den aus den Vorstudien entwickelten pathophysiologischen Modellen in Einklang zu bringen.

Wie bereits in Kapitel 1.6 dargelegt, existieren verschiedene Vorstellungen über Mechanismen, die zum Krankheitsbild der Dystonie führen könnten. Der erste Mechanismus basiert auf der Idee der fehlenden Inhibition, die durch die mangelnde Beschränkung des Bewegungsausmaßes überschießende Bewegungen verursacht. Man geht davon aus, dass, ähnlich wie in sensorischen Systemen, auch in motorischen Bereichen sogenannte „Surround Inhibition“ (SI) besteht, die die Ausführung präziser Bewegungen ermöglicht, indem sie andere Bewegungsimpulse, die die eigentliche Bewegung stören würden, unterdrückt [Quartarone et al., 2013]. Einige Studien haben ergeben, dass diese SI bei fokaler Handdystonie reduziert ist, wodurch die dystonen Bewegungen entstehen

könnten [Beck et al., 2008; Hallett, 2011; Sohn et al., 2004]. Hierbei gibt es verschiedene Konzepte zur Lokalisation der Imbalance zwischen Exzitation und Inhibition. Da die Basalganglien, wie in Kapitel 1.5 beschrieben, mit ihrem direkten und indirekten Weg Bewegungsprogramme modulieren [Mink, 1996], könnte durch Überfunktion des direkten Weges oder Unterfunktion des indirekten Weges diese eben beschriebene fehlende Inhibition zustande kommen [Hallett, 2006a]. Die Ergebnisse der Hypothesentestung lassen sich gut mit diesem Konzept vereinbaren: Die verringerte strukturelle Konnektivität zwischen prämotorischem Cortex und Putamen würde zu einem veränderten Signal in den Basalganglien führen, was das Zusammenspiel der Basalganglienkreisläufe stören könnte. Dies würde unweigerlich in einem Fehler der exakten Planung von motorischen Bewegungen resultieren, womit sich die nicht unterdrückten Überbewegungen bei Dystonie erklären ließen. Andere Untersuchungen mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) haben ergeben, dass auch Cortexregionen wie die prämotorischen Rindenfelder bei dieser verringerten „Surround Inhibition“ eine entscheidende Rolle spielen [Beck et al., 2009]. Mit niedrig frequenter repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) über dem lateralen prämotorischen Cortex, die vorwiegend intrakortikale Interneurone aktiviert, konnte anhand EEG und EMG eine vorübergehende Reorganisation der neuronalen Aktivität in kortikalen motorischen Arealen beobachtet werden [Chen et al., 2003]. Speziell bei Patienten mit fokaler Armdystonie wurde hierbei ein erhöhtes Ansprechen des motorischen Systems auf die rTMS des dorsalen prämotorischen Cortex anhand einer PET-Studie beobachtet, was für eine erhöhte Modifizierbarkeit des motorischen Systems bei Dystonie spricht [Siebner et al., 2003]. Dabei wird spekuliert, dass eine reduzierte Erregbarkeit inhibitorischer Systeme in Regionen, die an der Motorikentstehung teilhaben, einen Beitrag hierzu leistet. Diese Imbalance zwischen Exzitation und Inhibition wurde bereits in einigen Studien gezeigt [Filipovic et al., 1997; Ikoma et al., 1996; Ridding et al., 1995]. Hierzu passend konnten erniedrigte Spiegel des inhibitorischen Neurotransmitters GABA im sensomotorischen Cortex sowie im Nucleus lentiformis, bestehend aus Putamen und Pallidum, mittels MR-Spektroskopie bei fokaler Dystonie nachgewiesen werden [Levy et al., 2002]. Funktionelle Untersuchungen mittels PET [Ceballos-Baumann et al., 1998; Ceballos-Baumann et al., 1997; Ibanez et al., 1999] oder fMRT [Castrop et al., 2012; Delnooz et al., 2013] zeigten Veränderungen der Aktivität im prämotorischen Cortex. So wiesen beispielsweise Ibanez et al. [1999] in einer PET-Studie bei Schreibkrampfpatienten eine verringerte Aktivierung des prämotorischen Cortex sowie eine verringerte Korrelation zwischen prämotorischem Cortex

und Putamen nach. Letztgenannte Ergebnisse passen sehr gut zu den in dieser Studie gefundenen strukturellen Veränderungen. Es ist plausibel, dass die gestörte strukturelle Konnektivität zwischen prämotorischem Cortex und Putamen einen Zusammenhang zu dieser veränderten prämotorischen Aktivität mit Imbalance zwischen Exzitation und Inhibition aufweist. Weiterführende Überlegungen zur Frage nach der zeitlichen Reihenfolge der Veränderungen im prämotorischen Cortex und in den Verbindungen zu den Basalganglien wären zu hypothetisch und mit dem heutigen Stand der Forschung noch nicht zu beantworten.

Der zweite, in Kapitel 1.6 beschriebene Mechanismus, der sich mit den Ergebnissen dieser Studie in Einklang bringen lässt, betrifft die neuronale Plastizität [Lin et al., 2009]: Darunter ist ein Mechanismus des Nervensystems zu verstehen, der dem Zweck dient, Lern- und Anpassungsprozesse im Gehirn durchzuführen. Es ist nötig, den neuronalen Input in neue Gedächtnis- und Lerninhalte umzuformen und in einer gewissen Form im Gehirn zu speichern. Aber auch Veränderungen, die zu einer Destabilisierung vorher erlernter Systeme führen, dürften auf neuronaler Plastizität basieren. Dabei wäre denkbar, dass wiederholte Schreibbewegungen durch falsche Anpassungsprozesse zu einer maladaptiven Plastizität bestimmter Gehirnregionen führen, die sich durch Gegenregulation nicht mehr revidieren lässt [Weise et al., 2006]. In diesem Sinne wird bei fokaler Handdystonie derzeit von einer Störung der homöostatischen Plastizität ausgegangen [Quartarone et al., 2003; Quartarone et al., 2005]. Diese formt in Kombination mit häufigen repetitiven Bewegungen, die demnach nicht mehr adäquat verarbeitet werden, die 2-Faktoren-Hypothese in der Pathophysiologie der Dystonie [Quartarone et al., 2013]. Konkret ließ sich bei fokaler Handdystonie eine veränderte Somatotopie im Bereich der Fingerrepräsentation im somatosensorischen Cortex nachweisen [Bara-Jimenez et al., 1998]. Auch gibt es Anhalte dafür, dass abnormale Plastizität im Basalganglienkreislauf vorzufinden ist, mit Hilfe derer die veränderte muskuläre Aktivierung bei Dystonie durch eine Entdifferenzierung sensomotorischer Programme erklärt werden kann [Quartarone et al., 2013]. In dieses Konzept ließe sich eine verringerte strukturelle Konnektivität zwischen dem prämotorischen Cortex als Planungsstelle der Bewegung und den Basalganglien als Modulationsort dieser Bewegungsinformation gut einfügen, wie sie durch die Ergebnisse dieser Studie postuliert wird. Ob die gestörte Plastizität eine Folge der zuvor erwähnten fehlenden Inhibition in motorischen Kreisläufen sein könnte [Hallett, 2011], bleibt dahingestellt.

Im Rahmen dieser Plastizitätsveränderungen sowie auch im Zusammenhang mit der verringerten Inhibition in kortikalen motorischen Regionen war es naheliegend, strukturelle Veränderungen in Verbindungen des prämotorischen Cortex zu primär motorischem oder primär sensorischem Cortex zu suchen. Deshalb wurden diese beiden Verbindungen ebenfalls in dieser Studie auf strukturelle Unterschiede zwischen Schreibkrampfpatienten und Kontrollen untersucht. Jedoch ergaben sich hierbei keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Dies könnte zum einen daran liegen, dass kein strukturelles Korrelat vorhanden ist, oder aber die hier angewandte Methodik und begrenzte Stichprobe nicht sensibel genug sind, kleinste Unterschiede zu erkennen.

Zu dem in Kapitel 1.6 beschriebenen Mechanismus der gestörten sensomotorischen Integration lässt sich in den Ergebnissen kein direkter Zusammenhang herstellen. Die Verbindung der prämotorischen und präfrontalen Areale zum primär sensorischen Cortex zeigt keine Auffälligkeiten bezüglich struktureller Konnektivität. Jedoch ist bekannt, dass auch die Basalganglien eine entscheidende Rolle darin spielen, sensorische Information zu filtern, bevor sie ihren Einfluss auf das motorische System ausübt [Kaji, 2001; Murase et al., 2000]. Des Weiteren wird auch der präfrontale Cortex als Integrationsstelle der sensorischen Analyse mit motorischer Aktivität in Zusammenhang gebracht [Nieuwenhuys et al., 2008, S.636]. Dieser Einfluss der Basalganglien und des präfrontalen Cortex könnte auf einen Zusammenhang der gefundenen Ergebnisse mit veränderter sensomotorischer Integration hinweisen.

Darüber hinaus lassen sich die Ergebnisse mit einer anderen Theorie in Einklang bringen, die nicht so sehr die Veränderungen in der Planung und Erstellung komplexer Bewegungen, sondern direkt den gestörten motorischen Output berücksichtigt [Blood, 2008]: Schreibkrampf als eine Form von fokaler Dystonie könnte ihr zufolge Ausdruck einer übermäßigen Aktivierung des posturalen Stabilitätssystems sein und sich damit in einer Hochregulation von APAs (anticipatory postural adjustments) äußern. Diese zeigen sich in verstärkten antagonistischen und nicht balancierten Stabilisierungsbewegungen, zum Beispiel im Bereich des Ellenbogens. Da sowohl von prämotorischen Cortexbereichen, als auch von den Basalganglien angenommen wird, dass sie an diesen Haltungskontrollsystemen teilhaben, könnte ein Zusammenhang der in dieser Studie gefundenen strukturellen Konnektivitätsveränderungen mit dieser Theorie bestehen.

Die Richtigkeit derartiger pathophysiologischer Modelle zu veränderten motorischen Regelkreisen lässt sich anhand einer Studie mit Diffusions-Tensor-Bildgebung nicht sicher beurteilen. Jedoch können schon vorhandene Theorien unterstützt werden, was einen guten Ausgangspunkt für nachfolgende Studien darstellt.

4.1.3 Artefakte und Fehlerquellen

Es steht außer Frage, dass die Artefakte, die bei der Traktographie entstehen, die Interpretation der Ergebnisse erschweren, falls sie nicht eliminiert werden können. In dieser Arbeit wurde das Augenmerk auf zwei dieser Artefakte gelegt, deren Effekte sich bei Blick auf die Daten am gravierendsten darstellten. Bei der deskriptiven Analyse konnte allerdings das sehr geringe Ausmaß dieser Artefakte unter Beweis gestellt werden. Außerdem wurde anhand zweier Mittelwertvergleiche nachgewiesen, dass sie das Ergebnis nicht bedeutend verändern, woraufhin diese Artefakte für die weiteren Analysen als vernachlässigbar angesehen wurden. Durch Visualisierung nicht erkennbare Artefakte sowie deren Auswirkung auf die Ergebnisse können jedoch nicht sicher ausgeschlossen oder gar beurteilt werden.

4.2 Vergleich der Rekonstruktionsmethoden anhand der explorativen Analyse

Um die Ergebnisse der explorativen Analyse richtig interpretieren zu können, muss berücksichtigt werden, dass aufgrund der großen Anzahl an Tests eine Auswertung mit explorativem Charakter gewählt wurde, die rein deskriptiv die Ergebnisse der einzelnen Tests beschreibt. Aus diesem Grund ist nicht mehr von einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 5% auszugehen, wie es für die einzelnen Tests der Fall war. Sie erhöht sich vielmehr mit steigender Anzahl an durchgeführten Tests. Demzufolge kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Teil der erhaltenen unkorrigiert statistisch signifikanten Mittelwertdifferenzen allein dem Zufall zuzurechnen ist. Dennoch wurde die explorative Analyse im Anschluss an die Hypothesentestung durchgeführt, um einen Gesamtüberblick über relevante Gehirnverbindungen und daraus einen Hinweis auf bestimmte Verbindungen zu erhalten, die für weitere Analysen von Interesse sein könnten. Außerdem wurden zur Rekonstruktion der Faserbahnen zwei verschiedene, gängige Methoden gewählt. Dieses Vorgehen hatte zum Ziel, einen Eindruck davon zu gewinnen, welchen Beitrag die einzelnen Methoden zur Klärung der Frage nach strukturellen Konnektivitätsunterschieden

in derartigen Stichproben zu leisten im Stande sind. Auch für zukünftige Forschung kann dies von großem Interesse sein und eine entscheidende Bedeutung bei der Studienplanung haben.

In den Ergebnissen der beiden verschiedenen Rekonstruktionsmethoden lassen sich einige Parallelen finden. Die ursprüngliche Methode des deterministischen Fibertrackings erkennt jedoch erst gravierendere Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen, wie die deutlich höheren p-Werte zeigen. Somit sind Ergebnisse mit einem Einschlusskriterium $p < 5\%$ wesentlich seltener als bei der technisch fortgeschritteneren probabilistischen Methode. Betrachtet man alle Verbindungen außerhalb des Cerebellums, die unkorrigiert statistisch signifikante Ergebnisse mit der deterministischen Methode liefern, finden sich genau diese in den Ergebnissen der probabilistischen Methode wieder. Sie zeigen dort ebenfalls eine Verringerung der FA- und CL-Werte bei Schreibkrampfpatienten, jedoch mit durchwegs höherer Signifikanz. Dieser Umstand spricht dafür, dass diese Ergebnisse durch tatsächliche Veränderungen zustande kommen, und demonstriert die in Kapitel 1.4 beschriebenen Vorteile der probabilistischen Traktographie. Sehr deutlich zeigt sich der Qualitätsunterschied auch bei der Betrachtung der Anzahl an Probanden beider Gruppen, bei denen generell eine Faserbahnrekonstruktion in den jeweiligen Bereichen möglich war. Dabei ergeben sich in der deterministischen Traktographie selten Gruppenstärken, die repräsentativ genug sind, um eine Mittelwertanalyse durchzuführen. Mit der probabilistischen Methode hingegen sind die Gruppenstärken meist groß genug.

Bei den Ergebnissen der Verbindungen mit dem Cerebellum zeigen sich keine Übereinstimmungen zwischen beiden Traktographiemethoden. Diese Tatsache lässt jedoch keine Rückschlüsse auf die Rekonstruktionsmethoden zu, da es zu beachten gilt, dass kein Ergebnis der explorativen Analyse korrigiert wurde. Somit ergeben sich hierbei Fehlerwahrscheinlichkeiten von weit über 5% und damit viele falsch positive Ergebnisse. Dies wirkt sich bei den Verbindungen in und mit dem Cerebellum besonders stark aus, da sich mit einer Anzahl von 21 ROIs innerhalb des Cerebellums, die alle auf Verbindungen untereinander sowie zum Cortex und subcortikalen Regionen getestet wurden, die Anzahl der durchgeführten Tests summiert.

Ebenfalls konnte beobachtet werden, dass die Hauptergebnisse in der linken Hemisphäre zu finden sind. Dies macht insofern Sinn, als Rechtshändigkeit, bei der die linke Hemisphäre klinisch führt, sowohl für Patienten als auch Kontrollen als Einschlusskriterium diente. Weil dieses Ergebnis zu erwarten war, wurden in der Planung für die Hypothesentestung lediglich linkshemisphärische Bahnen ausgewählt. Die explorative Analyse bekräftigt retrospektiv diese Auswahl.

5. Zusammenfassung

Schreibkrampf ist eine idiopathische, aktionsinduzierte Dystonie, die sich durch abnorme Bewegungen der Hand während des Schreibens kennzeichnet. Bisherige Erkenntnisse der funktionellen Bildgebung deuten auf eine gestörte neuronale Inhibition sowie eine maladaptive Plastizität sowohl auf kortikaler als auch subkortikaler Ebene im Bereich der Basalganglien hin. Insbesondere ließ sich eine Dysfunktion des lateralen prämotorischen Cortex mit dem undifferenzierten Bewegungsmuster bei Dystonie assoziieren. Mittels Diffusionstensorbildgebung sollte in dieser Studie die strukturelle Integrität der weißen Substanz zwischen prämotorischen Cortexregionen und wichtigen kortikalen und subkortikalen Strukturen anhand der FA- und CL-Werte untersucht werden.

In einer prospektiven Studie wurden mittels probabilistischer Traktographie die Nervenfasern von je 18 rechtshändigen Schreibkrampfpatienten und alterskorrelierten Kontrollen rekonstruiert. In einer Hypothesentestung wurden die FA- und CL-Werte der links-hemisphärischen Verbindungen des Gyrus frontalis medius zu zwei kortikalen (Gyrus prä-/ postcentralis) und vier subkortikalen Regionen (Putamen, Pallidum, Ncl. caudatus, Thalamus) zwischen Patienten und Kontrollen verglichen. In einer ergänzenden explorativen Analyse wurde zusätzlich deterministische Traktographie angewandt und eine größere Anzahl an Verbindungen innerhalb des Gehirns untersucht.

In der Hypothesentestung zeigte sich bei Patienten ein statistisch signifikanter FA- und CL-Wertverlust der Faserbahnen zwischen linksseitigem Gyrus frontalis medius und Putamen sowie ein CL-Wertverlust der Bahnen zwischen Gyrus frontalis medius und Pallidum. Die Ergebnisse der explorativen Analyse hingegen wurden nicht für multiples Testen korrigiert.

Erniedrigte Skalarparameter wie FA und CL zwischen prämotorischem Cortex und Basalganglien sprechen für eine verringerte strukturelle Konnektivität im Sinne eines Verlusts gleichgerichteter Fasern bei den Patienten. Dies kann eine mögliche strukturelle Grundlage für gestörte basalganglionär-frontale Inhibition und in der Folge kortikaler Plastizität bilden, die eine mögliche Erklärung für eine alterierte Bewegungsplanung mit hieraus resultierender Schreibkrampfsymptomatik liefern. Die explorative Analyse zeigt hierbei die überragenden Vorteile der technisch fortgeschritteneren probabilistischen Methode und wurde zu dem Zweck angefertigt, Hypothesen für nachfolgende Studien zu generieren.

6. 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*(Pt 3), 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), 863-873.
- Alexander, A. L., Hasan, K., Kindlmann, G., Parker, D. L., & Tsuruda, J. S. (2000). A geometric analysis of diffusion tensor measurements of the human brain. *Magn Reson Med*, *44*(2), 283-291.
- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, *4*(3), 316-329.
- Argyelan, M., Carbon, M., Niethammer, M., Ulug, A. M., Voss, H. U., Bressman, S. B., Dhawan, V., & Eidelberg, D. (2009). Cerebellothalamocortical connectivity regulates penetrance in dystonia. *J Neurosci*, *29*(31), 9740-9747.
- 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.
- Basser, P. J. (1995). Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed*, *8*(7-8), 333-344.
- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*, *66*(1), 259-267.
- Basser, P. J., Pajevic, S., Pierpaoli, C., Duda, J., & Aldroubi, A. (2000). In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med*, *44*(4), 625-632.
- Basser, P. J., & Pierpaoli, C. (1996). Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B*, *111*(3), 209-219.
- Beck, S., Houdayer, E., Richardson, S. P., & Hallett, M. (2009). The role of inhibition from the left dorsal premotor cortex in right-sided focal hand dystonia. *Brain Stimul*, *2*(4), 208-214.
- 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.
- Blood, A. J. (2008). New hypotheses about postural control support the notion that all dystonias are manifestations of excessive brain postural function. *Biosci Hypotheses*, *1*(1), 14-25.
- 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.
- Blood, A. J., Kuster, J. K., Woodman, S. C., Kirlic, N., Makhlof, M. L., Multhaupt-Buell, T. J., Makris, N., Parent, M., Sudarsky, L. R., Sjalander, G., Breiter, H., Breiter, H. C., & Sharma, N. (2012). Evidence for altered basal ganglia-brainstem connections in cervical dystonia. *PLoS One*, *7*(2), e31654.
- Bonilha, L., de Vries, P. M., Hurd, M. W., Rorden, C., Morgan, P. S., Besenski, N., Bergmann, K. J., & Hinson, V. K. (2009). Disrupted thalamic prefrontal pathways in patients with idiopathic dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*, *15*(1), 64-67.

- Bonilha, L., de Vries, P. M., Vincent, D. J., Rorden, C., Morgan, P. S., Hurd, M. W., Besenski, N., Bergmann, K. J., & Hinson, V. K. (2007). Structural white matter abnormalities in patients with idiopathic dystonia. *Mov Disord*, *22*(8), 1110-1116.
- 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.
- Byl, N. N., Merzenich, M. M., Cheung, S., Bedenbaugh, P., Nagarajan, S. S., & Jenkins, W. M. (1997). A primate model for studying focal dystonia and repetitive strain injury: effects on the primary somatosensory cortex. *Phys Ther*, *77*(3), 269-284.
- Byl, N. N., Merzenich, M. M., & Jenkins, W. M. (1996). A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology*, *47*(2), 508-520.
- Castrop, F., Dresel, C., Hennenlotter, A., Zimmer, C., & Haslinger, B. (2012). Basal ganglia-premotor dysfunction during movement imagination in writer's cramp. *Mov Disord*, *27*(11), 1432-1439.
- Ceballos-Baumann, A. O. (2005). Dystonien. In A. O. Ceballos-Baumann, Conrad, B. (Ed.), *Bewegungsstörungen* (2. Auflage ed., pp. S.128-181). Stuttgart: Thieme.
- Ceballos-Baumann, A. O., & Brooks, D. J. (1998). Activation positron emission tomography scanning in dystonia. *Adv Neurol*, *78*, 135-152.
- 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.
- Chen, W. H., Mima, T., Siebner, H. R., Oga, T., Hara, H., Satow, T., Begum, T., Nagamine, T., & Shibasaki, H. (2003). Low-frequency rTMS over lateral premotor cortex induces lasting changes in regional activation and functional coupling of cortical motor areas. *Clin Neurophysiol*, *114*(9), 1628-1637.
- Cohen, L. G., & Hallett, M. (1988). Hand cramps: clinical features and electromyographic patterns in a focal dystonia. *Neurology*, *38*(7), 1005-1012.
- Colosimo, C., Pantano, P., Calistri, V., Totaro, P., Fabbrini, G., & Berardelli, A. (2005). Diffusion tensor imaging in primary cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *76*(11), 1591-1593.
- Defazio, G., Berardelli, A., & Hallett, M. (2007). Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? *Brain*, *130*(Pt 5), 1183-1193.
- Delmaire, C., Krainik, A., Tezenas du Montcel, S., Gerardin, E., Meunier, S., Mangin, J. F., Sangla, S., Garnero, L., Vidailhet, M., & Lehericy, S. (2005). Disorganized somatotopy in the putamen of patients with focal hand dystonia. *Neurology*, *64*(8), 1391-1396.
- 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, C. C., Helmich, R. C., Medendorp, W. P., Van de Warrenburg, B. P., & Toni, I. (2013). Writer's cramp: increased dorsal premotor activity during intended writing. *Hum Brain Mapp*, *34*(3), 613-625.
- Denny-Brown, D. (1965). The Nature of Dystonia. *Bull N Y Acad Med*, *41*, 858-869.

- Dhaenens, C. M., Krystkowiak, P., Douay, X., Charpentier, P., Bele, S., Destee, A., & Sablonniere, B. (2005). Clinical and genetic evaluation in a French population presenting with primary focal dystonia. *Mov Disord*, *20*(7), 822-825.
- Dresel, C., Li, Y., Wilzeck, V., Castrop, F., Zimmer, C., & Haslinger, B. (2014). Multiple changes of functional connectivity between sensorimotor areas in focal hand dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *85*(11), 1245-1252.
- Egger, K., Mueller, J., Schocke, M., Brenneis, C., Rinnerthaler, M., Seppi, K., Trieb, T., Wenning, G. K., Hallett, M., & Poewe, W. (2007). Voxel based morphometry reveals specific gray matter changes in primary dystonia. *Mov Disord*, *22*(11), 1538-1542.
- Epidemiological Study of Dystonia in Europe Collaborative, G. (2000). A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol*, *247*(10), 787-792.
- Fabbrini, G., Pantano, P., Totaro, P., Calistri, V., Colosimo, C., Carmellini, M., Defazio, G., & Berardelli, A. (2008). Diffusion tensor imaging in patients with primary cervical dystonia and in patients with blepharospasm. *Eur J Neurol*, *15*(2), 185-189.
- Fahn, S. (1988). Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol*, *50*, 1-8.
- Fahn, S. (1989). Assessment of the primary dystonias. In: *Munsat TL, ed. Quantification of neurologic deficit: Butterworths*, (pp. 241-270).
- Fahn, S. (2011). Classification of movement disorders. *Mov Disord*, *26*(6), 947-957.
- Fahn, S., Tolosa, E., Martin, C. (1993). Clinical rating scale for tremor. In J. a. T. Jankovic, E. (Ed.), *Parkinson's disease and Movement Disorders* (2.Auflage ed., pp. 271-280). Baltimore: Urban und Schwarzenberg.
- Filipovic, S. R., Ljubisavljevic, M., Svetel, M., Milanovic, S., Kacar, A., & Kostic, V. S. (1997). Impairment of cortical inhibition in writer's cramp as revealed by changes in electromyographic silent period after transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett*, *222*(3), 167-170.
- Freund, H. J. (1990). Premotor area and preparation of movement. *Rev Neurol (Paris)*, *146*(10), 543-547.
- Hallett, M. (2002). Blepharospasm: recent advances. *Neurology*, *59*(9), 1306-1312.
- Hallett, M. (2006a). Pathophysiology of dystonia. *J Neural Transm Suppl*(70), 485-488.
- Hallett, M. (2006b). Pathophysiology of writer's cramp. *Hum Mov Sci*, *25*(4-5), 454-463.
- Hallett, M. (2011). Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis*, *42*(2), 177-184.
- Haslinger, B., Altenmuller, E., Castrop, F., Zimmer, C., & Dresel, C. (2010). Sensorimotor overactivity as a pathophysiologic trait of embouchure dystonia. *Neurology*, *74*(22), 1790-1797.
- Huang, H., Zhang, J., van Zijl, P. C., & Mori, S. (2004). Analysis of noise effects on DTI-based tractography using the brute-force and multi-ROI approach. *Magn Reson Med*, *52*(3), 559-565.
- 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), 96-105.
- ICH. (1998). ICH Topic E9: Statistical Principles for Clinical Trials. from EMEA
- Ikoma, K., Samii, A., Mercuri, B., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1996). Abnormal cortical motor excitability in dystonia. *Neurology*, *46*(5), 1371-1376.
- John, J. P., Wang, L., Moffitt, A. J., Singh, H. K., Gado, M. H., & Csernansky, J. G. (2006). Inter-rater reliability of manual segmentation of the superior, inferior and middle frontal gyri. *Psychiatry Res*, *148*(2-3), 151-163.
- Jones, D. K. (2003). Determining and visualizing uncertainty in estimates of fiber orientation from diffusion tensor MRI. *Magn Reson Med*, *49*(1), 7-12.

- Jones, D. K. (2008). Tractography gone wild: probabilistic fibre tracking using the wild bootstrap with diffusion tensor MRI. *IEEE Trans Med Imaging*, 27(9), 1268-1274.
- Jones, D. K. (2010). *Diffusion MRI : theory, methods, and application*. Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Jones, D. K., & Pierpaoli, C. (2005). Confidence mapping in diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography using a bootstrap approach. *Magn Reson Med*, 53(5), 1143-1149.
- Kaji, R. (2001). Basal ganglia as a sensory gating devise for motor control. *J Med Invest*, 48(3-4), 142-146.
- Leemans, A., Jeurissen, B., Sijbers, J., & D.K., J. (2009a). ExploreDTI: a graphical toolbox for processing, analyzing, and visualizing diffusion MR data. *17th Annual Meeting of Intl Soc Mag Reson Med*, p. 3537, Hawaii, USA.
- Leemans, A., Jeurissen, B., Sijbers, J., & D.K., J. (2009b). *ExploreDTI: a graphical toolbox for processing, analyzing, and visualizing diffusion MR data*. Hawaii, USA.
- Leemans, A., & Jones, D. K. (2009c). The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data. *Magn Reson Med*, 61(6), 1336-1349.
- Lehrl, S. (2005). *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B ; Manual zum MWT-B* (5., unveränd. Aufl. ed.). Balingen: Spitta-Verl.
- Levy, L. M., & Hallett, M. (2002). Impaired brain GABA in focal dystonia. *Ann Neurol*, 51(1), 93-101.
- Lin, P. T., & Hallett, M. (2009). The pathophysiology of focal hand dystonia. *J Hand Ther*, 22(2), 109-113; quiz 114.
- Lin, P. T., Shamim, E. A., & Hallett, M. (2006). Focal hand dystonia. *Practical Neurology*, 6(5), 278-287.
- Mattiello, J., Basser, P. J., & Le Bihan, D. (1997). The b matrix in diffusion tensor echo-planar imaging. *Magn Reson Med*, 37(2), 292-300.
- Meunier, S., Garnero, L., Ducorps, A., Mazieres, L., Lehericy, S., du Montcel, S. T., Renault, B., & Vidailhet, M. (2001). Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization. *Ann Neurol*, 50(4), 521-527.
- Meunier, S., & Hallett, M. (2005). Endophenotyping: a window to the pathophysiology of dystonia. *Neurology*, 65(6), 792-793.
- Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol*, 50(4), 381-425.
- Mori, S., & van Zijl, P. C. (2002). Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed*, 15(7-8), 468-480.
- 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.
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J., Huijzen, C. v., & Nieuwenhuys-Voogd-van, H. (2008). *The human central nervous system* (4. ed.). Berlin [u.a.]: Springer.
- Oga, T., Honda, M., Toma, K., Murase, N., Okada, T., Hanakawa, T., Sawamoto, N., Nagamine, T., Konishi, J., Fukuyama, H., Kaji, R., & Shibasaki, H. (2002). Abnormal cortical mechanisms of voluntary muscle relaxation in patients with writer's cramp: an fMRI study. *Brain*, 125(Pt 4), 895-903.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Oppenheim, H. (1911). Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum deformans). . *Neurologisches Zentralblatt* 1911; 30: 1090–1107.

- Pajevic, S., & Basser, P. J. (2003). Parametric and non-parametric statistical analysis of DT-MRI data. *J Magn Reson*, *161*(1), 1-14.
- Pajevic, S., & Pierpaoli, C. (1999). Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med*, *42*(3), 526-540.
- Papadakis, N. G., Xing, D., Huang, C. L., Hall, L. D., & Carpenter, T. A. (1999). A comparative study of acquisition schemes for diffusion tensor imaging using MRI. *J Magn Reson*, *137*(1), 67-82.
- 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.
- Plewes, D. B., & Kucharczyk, W. (2012). Physics of MRI: a primer. *J Magn Reson Imaging*, *35*(5), 1038-1054.
- Prell, T., Peschel, T., Kohler, B., Bokemeyer, M. H., Dengler, R., Gunther, A., & Grosskreutz, J. (2013). Structural brain abnormalities in cervical dystonia. *BMC Neurosci*, *14*, 123.
- Price, G., Cercignani, M., Parker, G. J., Altmann, D. R., Barnes, T. R., Barker, G. J., Joyce, E. M., & Ron, M. A. (2008). White matter tracts in first-episode psychosis: a DTI tractography study of the uncinate fasciculus. *Neuroimage*, *39*(3), 949-955.
- Quartarone, A., Bagnato, S., Rizzo, V., Siebner, H. R., Dattola, V., Scalfari, A., Morgante, F., Battaglia, F., Romano, M., & Girlanda, P. (2003). Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain*, *126*(Pt 12), 2586-2596.
- 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., Milardi, D., Bruschetta, D., Ghilardi, M. F., & Girlanda, P. (2014). Sensory abnormalities in focal hand dystonia and non-invasive brain stimulation. *Front Hum Neurosci*, *8*, 956.
- 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.
- Rohde, G. K., Barnett, A. S., Basser, P. J., Marenco, S., & Pierpaoli, C. (2004). Comprehensive approach for correction of motion and distortion in diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med*, *51*(1), 103-114.
- Rozanski, V. E., Vollmar, C., Cunha, J. P., Tafula, S. M., Ahmadi, S. A., Patzig, M., Mehrkens, J. H., & Botzel, K. (2014). Connectivity patterns of pallidal DBS electrodes in focal dystonia: a diffusion tensor tractography study. *Neuroimage*, *84*, 435-442.
- Rushworth, M. F., Johansen-Berg, H., Gobel, S. M., & Devlin, J. T. (2003). The left parietal and premotor cortices: motor attention and selection. *Neuroimage*, *20 Suppl 1*, S89-100.
- Schenk, T., Bauer, B., Steidle, B., & Marquardt, C. (2004). Does training improve writer's cramp? An evaluation of a behavioral treatment approach using kinematic analysis. *J Hand Ther*, *17*(3), 349-363.
- Sheehy, M. P., & Marsden, C. D. (1982). Writers' cramp-a focal dystonia. *Brain*, *105* (Pt 3), 461-480.
- Shen, D., & Davatzikos, C. (2002). HAMMER: hierarchical attribute matching mechanism for elastic registration. *IEEE Trans Med Imaging*, *21*(11), 1421-1439.

- Siebner, H. R., Filipovic, S. R., Rowe, J. B., Cordivari, C., Gerschlager, W., Rothwell, J. C., Frackowiak, R. S., & Bhatia, K. P. (2003). Patients with focal arm dystonia have increased sensitivity to slow-frequency repetitive TMS of the dorsal premotor cortex. *Brain*, *126*(Pt 12), 2710-2725.
- Skare, S., & Andersson, J. L. (2001). On the effects of gating in diffusion imaging of the brain using single shot EPI. *Magn Reson Imaging*, *19*(8), 1125-1128.
- Sohn, Y. H., & Hallett, M. (2004). Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann Neurol*, *56*(4), 595-599.
- Soland, V. L., Bhatia, K. P., & Marsden, C. D. (1996). Sex prevalence of focal dystonias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *60*(2), 204-205.
- Tournier, J. D., Mori, S., & Leemans, A. (2011). Diffusion tensor imaging and beyond. *Magn Reson Med*, *65*(6), 1532-1556.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., & Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, *15*(1), 273-289.
- Walsh, R., O'Dwyer, J. P., Sheikh, I. H., O'Riordan, S., Lynch, T., & Hutchinson, M. (2007). Sporadic adult onset dystonia: sensory abnormalities as an endophenotype in unaffected relatives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *78*(9), 980-983.
- Weise, D., Schramm, A., Stefan, K., Wolters, A., Reiners, K., Naumann, M., & Classen, J. (2006). The two sides of associative plasticity in writer's cramp. *Brain*, *129*(Pt 10), 2709-2721.
- Westin, C., Peled, S., Gudbjartsson, H., Kikinis, R., & Jolesz, F. (1997). Geometrical diffusion measures for MRI from tensor basis analysis. *Proceedings of the 5th Annual Meeting of ISMRM, Vancouver*, p 1742.
- Westin, C. F., Maier, S. E., Mamata, H., Nabavi, A., Jolesz, F. A., & Kikinis, R. (2002). Processing and visualization for diffusion tensor MRI. *Med Image Anal*, *6*(2), 93-108.
- Wissel, J., Kabus, C., Wenzel, R., Klepsch, S., Schwarz, U., Nebe, A., Schelosky, L., Scholz, U., & Poewe, W. (1996). Botulinum toxin in writer's cramp: objective response evaluation in 31 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *61*(2), 172-175.

7. Anlagen

Anlage 7-1: Demographische und klinische Charakteristika der Patienten mit Schreibkrampf sowie der gesunden Kontrollen

	Geschlecht	Alter(Jahre)	Schreibkrampf/ Dystonie in der Familien- anamnese	Medikation mit Neuroleptika	andere neurologische Erkrankungen	MRT	MWT- B	Edinburgh Handedness Inventory	Händigkeit (r/l)
Patienten									
1	m	63	nein	nein	ja(1)	o.B.	36	100	r
2	m	49	nein	nein	nein	o.B.	27	46	r
3	m	55	nein	nein	nein	o.B.	34	100	r
4	m	58	nein	nein	nein	o.B.	30	67	r
5	f	57	nein	nein	nein	o.B.	30	100	r
6	f	32	nein	nein	nein	o.B.	s.(3)	100	r
7	f	66	nein	nein	nein	o.B.	31	94	r
8	f	63	nein	nein	nein	o.B.	33	130	r
9	m	54	nein	nein	nein	o.B.	36	100	r
10	f	44	nein	nein	nein	o.B.	27	100	r
11	m	48	nein	nein	nein	s.(2)	35	67	r
12	m	38	nein	nein	nein	o.B.	28	60	r
13	f	29	nein	nein	nein	o.B.	32	100	r
14	m	22	nein	nein	nein	o.B.	26	82	r
15	m	53	nein	nein	nein	o.B.	36	100	r
16	m	63	nein	nein	nein	o.B.	31	100	r
17	f	25	nein	nein	nein	o.B.	30	100	r
18	f	67	nein	nein	nein	o.B.	35	100	r
Mittelwert		49,2					31,6	91,4	
SD		14,5					3,4	20,2	
Kontrollen									
1	f	62	nein	nein	nein	o.B.	37	100	r
2	f	36	nein	nein	nein	o.B.	30	100	r
3	m	62	nein	nein	nein	o.B.	33	100	r
4	f	28	nein	nein	nein	o.B.	33	100	r
5	m	24	nein	nein	nein	o.B.	26	80	r
6	m	59	nein	nein	nein	o.B.	34	100	r
7	f	24	nein	nein	nein	o.B.	34	100	r
8	f	59	nein	nein	nein	o.B.	33	100	r
9	m	59	nein	nein	nein	o.B.	35	100	r
10	m	32	nein	nein	nein	o.B.	32	100	r
11	m	67	nein	nein	nein	o.B.	35	100	r
12	m	50	nein	nein	nein	o.B.	35	100	r
13	m	55	nein	nein	nein	o.B.	34	100	r
14	f	68	nein	nein	nein	o.B.	35	90	r
15	f	47	nein	nein	nein	o.B.	29	100	r
16	m	55	nein	nein	nein	o.B.	26	100	r
17	f	67	nein	nein	nein	o.B.	35	100	r
18	m	44	nein	nein	nein	o.B.	33	100	r
Mittelwert		49,9					32,7	98,3	
SD		15,1					3,1	5,1	

(1)Hämangiom, Sacrum 2008

(2)Pinealiszyste, leichte Marklagerläsionen

(3)MWT-B nicht möglich, da Muttersprache nicht Deutsch

Anlage 7-2: Klinische Charakteristika der Patienten mit Schreibkrampf								
	Schreibkrampf	Symptom- dauer (Jahre)	Tremor	Abstand letzte BTX (Monate)	Dauer der BTX- Therapie (Monate)	ADDS in %	WCRS (writing movement score)	WCRS (writing speed)
Patienten								
1	einfach	20	nein	60	9	65	6	1
2	einfach	27	ja	keine	0	55	6	0
3	einfach	14	ja	24	120	65	16	1
4	dyston	10	ja	96	12	15	20	2
5	einfach	10	nein	120	9	75	20	2
6	dyston	15	ja	3,5	8	69	22	2
7	dyston	27	nein	36	204	45	5	1
8	einfach	3	ja	keine	0	69	14	2
9	dyston	38	nein	84	9	25	20	2
10	einfach	2	nein	keine	0	65	10	1
11	dyston	17	nein	4	12	40	8	1
12	dyston	16	ja	36	84	47	20	2
13	dyston	2	ja	4	12	58	18	2
14	einfach	2	ja	keine	0	75	4	1
15	dyston	27	nein	4	12	50	12	1
16	dyston	2	ja	keine	0	60	14	1
17	einfach	12	ja	5	24	65	14	1
18	einfach	30	ja	keine	0	66	14	1
Mittelwert		15,2				56	14	1
SD		11,1				17	6	1

Anlage 7-3: ROI-Atlas

- 1 Caudate L: Nucleus caudatus L
- 2 Caudate R: Nucleus caudatus R
- 3 Cerebellum 10 L: Flocculus L
- 4 Cerebellum 10 R: Flocculus R
- 5 Cerebellum 3 L: Ala lobulus centralis L
- 6 Cerebellum 3 R: Ala lobulus centralis R
- 7 Cerebellum 4-5 L: Lobulus quadrangularis anterior L
- 8 Cerebellum 4-5 R: Lobulus quadrangularis anterior R
- 9 Cerebellum 6 L: Lobulus quadrangularis posterior L
- 10 Cerebellum 6 R: Lobulus quadrangularis posterior R
- 11 Cerebellum 7b L: Lobulus gracilis L
- 12 Cerebellum 7b R: Lobulus gracilis R
- 13 Cerebellum 8 L: Lobulus biventer L
- 14 Cerebellum 8 R: Lobulus biventer R
- 15 Cerebellum 9 L: Tonsilla cerebelli L
- 16 Cerebellum 9 R: Tonsilla cerebelli R
- 17 Cerebellum Crus1 L: Lobulus semilunaris superior L
- 18 Cerebellum Crus1 R: Lobulus semilunaris superior R
- 19 Cerebellum Crus2 L: Lobulus semilunaris inferior L
- 20 Cerebellum Crus2 R: Lobulus semilunaris inferior R
- 21 Cingulum Ant L
- 22 Cingulum Ant R
- 23 Cingulum Mid L: MCC (midcingulate cortex) L
- 24 Cingulum Mid R: MCC (midcingulate cortex) R
- 25 Cingulum Post L
- 26 Cingulum Post R
- 27 Dentate L: Nucleus dentatus L
- 28 Dentate R: Nucleus dentatus R
- 29 Insula L
- 30 Insula R
- 31 Pallidum L
- 32 Pallidum R
- 33 Postcentral L: primär sensibler Cortex L
- 34 Postcentral R: primär sensibler Cortex R
- 35 Precentral L: primär motorischer Cortex L
- 36 Precentral R: primär motorischer Cortex R
- 37 middle frontal gyrus L: Gyrus frontalis medius L
- 38 middle frontal gyrus R: Gyrus frontalis medius R
- 39 Putamen L
- 40 Putamen R
- 41 Supp Motor Area L: supplementär motorischer Cortex L
- 42 Supp Motor Area R: supplementär motorischer Cortex R
- 43 Thalamus L
- 44 Thalamus R
- 45 Vermis-6

Anlage 7-4: Ergebnisse der explorativen Analyse mittels deterministischer Traktographie (FA und CL Testung)						
(K/P = Anzahl an Probanden mit Faserrekonstruktionen unter den K = Kontrollen und P = Patienten)						
			FA	FA	CL	CL
			p-Wert	mittlere	p-Wert	mittlere
Verbindung (ROI-ROI)	K	P		Differenz (K-P)		Differenz (K-P)
pallidum L postcentral L	18	17	,614	,005	,592	0,004
pallidum L middle frontal gyrus L	8	3	,030	,023	,020	0,026
middle frontal gyrus L putamen L	8	5	,037	,022	,551	0,006
caudate R precentral R	9	6	,137	-,025	,107	-,026
precentral R thalamus R	15	14	,112	-,019	,107	-,015
middle frontal gyrus R supp motor area R	11	13	,055	,027	,059	0,019
caudate L cingulum mid L	11	8	,010	,066	,019	0,048
cerebellum 7b L thalamus R	2	4	,936	,003	,827	-,008
cerebellum 7b L supp motor area R	3	3	,097	-,025	,015	-,035
cerebellum Crus1 L postcentral R	4	4	,048	,043	,036	0,035
cerebellum Crus2 L precentral R	5	4	,037	-,048	,021	-,054
cerebellum 7b R postcentral L	3	2	,872	,005	,898	0,005
cerebellum 8 R thalamus L	6	9	,090	,035	,199	0,018
cerebellum Crus1 R putamen L	2	5	,015	-,069	,007	-,060
cerebellum Crus2 R thalamus L	5	7	,035	,036	,049	0,030
dentate R thalamus L	4	5	,406	,025	,844	-,005

Anlage 7-5: Ergebnisse der explorativen Analyse mittels probabilistischer Traktographie (FA und CL Testung)						
(K/P = Anzahl an Probanden mit Faserrekonstruktionen unter den K = Kontrollen und P = Patienten)						
			FA	FA	CL	CL
			p-Wert	mittlere	p-Wert	mittlere
Verbindung (ROI-ROI)	K	P		Differenz (K-P)		Differenz (K-P)
Insula L_supp motor area L	13	15	,088	0,020	,127	0,026
pallidum L_postcentral L	18	17	,578	0,005	,548	0,006
pallidum L_middle frontal gyrus L	17	15	,012	0,022	,000	0,037
caudate L_putamen L	18	18	,082	0,027	,009	0,050
postcentral L_precentral L	18	18	,054	0,011	,083	0,014
postcentral L_supp motor area L	17	18	,308	0,013	,202	0,019
middle frontal gyrus L_putamen L	18	18	,008	0,024	,003	0,029
caudate R_precentral R	17	17	,576	-0,008	,381	-0,014
pallidum R_thalamus R	18	18	,030	-0,044	,024	-0,049
middle frontal gyrus R_supp motor area R	18	18	,228	0,015	,547	0,009
middle frontal gyrus R_putamen R	15	13	,314	0,010	,020	0,033
pallidum R_middle frontal gyrus R	15	14	,201	0,018	,033	0,035
caudate R_middle frontal gyrus R	9	7	,222	0,026	,021	0,050
caudate L_cingulum mid L	17	14	,018	0,037	,010	0,037
cingulum mid L_supp motor area L	18	18	,039	0,022	,025	0,028
cingulum mid R_postcentral R	16	13	,299	0,013	,337	0,017
cingulum mid R_putamen R	3	4	,730	0,010	,535	-0,020
cerebellum 8 L_supp motor area R	18	18	,617	0,014	,511	0,019
thalamus L_vermis1-6	18	16	,031	0,056	,058	0,046
cerebellum Crus2 R_thalamus L	17	15	,157	0,020	,226	0,017
pallidum R_vermis1-6	17	15	,033	-0,036	,061	-0,033
cerebellum Crus2 R_precentral L	16	17	,069	0,017	,037	0,021
cerebellum Crus1 R_pallidum L	16	14	,911	-0,002	,528	-0,012
cerebellum 6 R_pallidum L	15	12	,883	-0,004	,676	-0,010
putamen L_vermis1-6	14	14	,119	0,043	,127	0,043
caudate L_cerebellum 8 R	13	13	,624	0,008	,852	-0,003
dentate R_postcentral L	13	9	,008	0,022	,016	0,021
middle frontal gyrus R_vermis1-6	13	13	,052	0,072	,050	0,062
cerebellum 9 L_precentral R	12	9	,843	-0,007	,849	-0,007
cerebellum 8 L_middle frontal gyrus R	10	11	,633	-0,006	,426	-0,011
dentate R_pallidum L	10	10	,140	-0,027	,041	-0,043
cerebellum 4-5 R_putamen L	9	6	,111	-0,023	,048	-0,031
cerebellum 3 R_supp motor area L	8	6	,802	0,005	,348	0,016
cerebellum Crus1 R_middle frontal gyrus L	7	6	,018	0,049	,038	0,045
caudate R_cerebellum 9 L	6	11	,012	0,034	,021	0,031
cerebellum 9 R_middle frontal gyrus L	6	4	,094	0,030	,090	0,023
middle frontal gyrus L_vermis1-6	6	2	,010	0,079	,009	0,072
cerebellum 8 R_middle frontal gyrus L	5	3	,004	0,035	,060	0,035
cerebellum 3 L_dentate L	15	14	,491	0,012	,035	0,042
cerebellum 4-5 R_dentate R	18	18	,256	-0,017	,893	-0,002
cerebellum 6 L_dentate L	18	18	,744	-0,003	,015	0,030
cerebellum 6 R_dentate R	18	18	,940	0,001	,022	0,028
cerebellum 9 L_dentate L	18	18	,079	0,016	,033	0,022
cerebellum 9 R_dentate R	18	17	,340	0,010	,039	0,029
cerebellum Crus1 L_dentate L	18	18	,181	0,025	,021	0,046

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Bernhard Haslinger danke ich sehr für die Überlassung des spannenden Themas, die immer freundliche und konstruktive Unterstützung und das mir entgegengebrachte Vertrauen in die Durchführung dieser Forschungsarbeit.

Weiterhin spreche ich Herrn Dr. Yong Li meinen Dank aus für die fachliche und konstruktive Betreuung während der gesamten Zeit.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Dr. Gina Gora-Stahlberg für ihre fachliche und sehr zwischenmenschliche Betreuung sowie Hilfsbereitschaft.

Meinen Eltern danke ich sehr für ihre Unterstützung und ihre Geduld, was mir immer wieder Kraft und Motivation im richtigen Moment gab. Ich danke Ihnen sehr, dass sie stets zu konstruktiver und ehrlicher Kritik bereit waren.

Meinem Freund Michael, dem ich meine Energie und Freude während der gesamten Zeit verdanke, möchte ich diese Arbeit widmen.