

Aus der Klinik für Neurologie (Direktor Prof. Dr. med. G. Deuschl) im
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel an der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**FUNKTIONELLE UND MORPHOMETRISCHE
VERÄNDERUNGEN IN PALLIDUM UND PUTAMEN BEI
SCHREIBKRAMPF**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
JULIA ELISABETH GÖTZ
aus München

Kiel 2015

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Kirsten Zeuner,
Klinik für Neurologie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Siniatchkin,
Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie

Tag der mündlichen Prüfung: 14. März 2016

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 17. Dezember 2015

gez. (Vorsitzender der Prüfungskommission): Prof. Dr. Johann Roider

Für meine Eltern.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Publikationen

- [1] ZEUNER, K.E., KNUTZEN, A., GRANERT, O., GÖTZ, J., WOLFF, S., JANSEN, O., DRESSLER, D., HEFTER, H., HALLETT, M., DEUSCHL, G., VAN EIMEREN, T., WITT, K. (2014): Increased volume and impaired function: the role of the basal ganglia in writer's cramp, *Brain Behav*, 0(0).

Konferenzbeiträge

- [2] GÖTZ, J., KNUTZEN, A., GRANERT, O., VAN EIMEREN, T., WOLFF, S., DRESSLER, D., HEFTER H., HALLETT M., DEUSCHL, G., WITT, K., ZEUNER, K.E. (2012): Funktionelle und morphometrische Veränderungen in Pallidum und Putamen bei Schreibkrampf, 85. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Jahrgang 2012, Abstract 370.
- [3] ZEUNER, K.E., KNUTZEN, A., GÖTZ, J., WOLFF, S., JANSEN, O., DRESSLER, D., VAN EIMEREN, T., DEUSCHL, G., WITT, K. (2012): Functional and morphometric changes in pallidum and putamen in writer's cramp. *Mov Disord* 27 (Suppl 1), Abstract 1125.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Der Schreibkrampf	1
1.1.1	Definition und Klassifikation	1
1.1.2	Geschichtlicher Rückblick	2
1.1.3	Epidemiologie	3
1.1.4	Diagnostik und Klinik	4
1.1.5	Theorien zu Ätiologie und Pathophysiologie	5
1.1.6	Therapie	8
1.2	Das motorische System	10
1.2.1	Die Basalganglien	11
1.2.2	Das Cerebellum	14
1.3	Sequenzielle Finger - Tipp - Aufgabe	14
1.4	Magnetresonanztomographie	15
1.4.1	Funktionelle Magnetresonanztomographie	16
1.5	Hypothesen und Ziele	17
2	Probanden, Material und Methoden	19
2.1	Probanden	19
2.2	Studiendesign	20
2.3	Klinische Evaluation	21
2.4	Methoden	22
2.4.1	Sequenzielle Finger - Tipp - Aufgabe	22
2.4.2	MRT - Bildakquisition	24
2.4.3	Funktionelle MR - Bilder	24
2.4.4	Strukturelle MR - Bilder	25

2.4.5	Bildbearbeitung	25
2.5	Statistische Analyse	27
2.5.1	Sequentielle Finger - Tipp - Aufgabe	27
2.5.2	Funktionelle MR - Bilder	29
2.5.3	Voxel basierte Morphometrie	30
2.5.4	Regions of Interest und Small Volume Corrections	32
3	Ergebnisse	34
3.1	Klinische Evaluation	34
3.2	Leistungsanalyse der sequentiellen Finger - Tipp - Aufgabe	35
3.3	Funktionelles MRT der sequentiellen Finger - Tipp - Aufgabe	38
3.4	Voxel basierte Morphometrie	40
3.4.1	Unterschiede zwischen den Gruppen	40
3.4.2	Unterschiede innerhalb der Schreibkrampfgruppe	40
4	Diskussion	44
4.1	Funktionelles MRT	45
4.2	Strukturelles MRT	49
5	Zusammenfassung	52
6	Anhänge	68
6.1	Anhang: Aufklärungsprotokoll für gesunde Kontrollen	68
6.2	Anhang: Aufklärungsprotokoll für Patienten	73
6.3	Anhang: Einverständniserklärung für Probanden	78
6.4	Anhang: Einverständniserklärung für Patienten	82
6.5	Anhang: Writer's Cramp Rating Scale (Wissel)	86
6.6	Anhang: Arm Dystonia Disability Scale (Fahn)	89

Akronyme

AAL Automated Anatomical Labeling.

ADDS Arm Dystonia Dysability Scale.

ANOVA Analysis of Variance.

BG Basalganglien.

BOLD Blood Oxygen Level Dependent.

BT Botulinumneurotoxin.

CT Computer Tomographie.

DICOM Digital Imaging and Communications in Medicine.

EMG Elektromyographie.

EPI Echo Planar Imaging.

FHD Fokale Handdystonie.

fMRT funktionelle Magnetresonanztomographie.

FoV Field of View.

FWE Family Wise Error.

FWHM full width half maximum.

GABA γ - Aminobutyric Acid (Acetylbuttersäure).

GLM Generalisiertes Lineares Modell.

HF Hochfrequenzimpuls.

IFIS Intregrated Functional Imaging System.

M1 Primär Motorischer Kortex.

MNI Montreal Neurological Institut.

MPRAGE Magnizitation Prepared Rapid Gradient Echo.

MRT Magnetresonanztomographie.

NC Nucleus Caudatus.

PET Positronenemissionstomographie.

PMC Prämotorischer Kortex.

ROI Region of Interest.

S1 Primärer Somatosenibler Kortex.

SK Schreibkrampf.

SMA Supplementärmotorischer Kortex.

SPM Statistic Parametric Mapping.

SPSS Statistic Package for Social Science.

SVC Small Volume Correction.

TE Time of Echo.

THAP1 Thanatos assoziiertes Protein 1.

TMS Transkranielle Magnetstimulation.

TR Time of Repetition.

VBM Voxel Basierte Morphometrie.

VOI Voxel of Interest.

WCRS Writer's Cramp Rating Scale.

ZNS Zentrales Nervensystem.

Abbildungsverzeichnis

1.1	Verschaltung motorisches System	11
1.2	Verschaltung Basalganglien	13
2.1	Nummerierung der Finger in der Finger - Tipp - Aufgabe	23
2.2	Blockdesign Finger - Tipp - Aufgabe	24
3.1	Verhaltensdaten der Patienten und Kontrollen	37
3.2	Ergebnisse der fMRT - Analyse, Patienten < Kontrollen	39
3.3	Ergebnisse der VBM - Analyse	41

Tabellenverzeichnis

3.1	Ergebnisse der klinischen Evaluation	36
3.2	Maxima der BOLD - Aktivität während der Finger - Tipp - Aufgabe . . .	42
3.3	Lokale Maxima der fMRT - und VBM - Analyse	43

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Der Schreibkrampf

1.1.1 Definition und Klassifikation

Der Schreibkrampf (SK) zählt zu den aufgabenspezifischen Dystonien und beschreibt eine fokale Dystonieform der Hand (Fokale Handdystonie, FHD), bei der es zu einer muskulären Kokontraktion von Agonisten und Antagonisten während des Schreibens kommt.

Der Begriff Dystonie umfasst eine Gruppe heterogener Krankheitsbilder, welche zu Störungen der Bewegung führen. Diese Bewegungsstörungen sind gekennzeichnet durch das Auftreten einer unwillkürlichen Muskelkontraktion, die häufig zu repetitiven und drehenden Bewegungen oder einer abnormalen Körperhaltung führt [43]. Entsprechend der topographischen Verteilung unterteilt man die Dystonien in multifokale, segmentale, halbseitige (Hemi-) und generalisierte Dystonien. Segmentale Dystonien greifen, im Gegensatz zu fokalen, auf benachbarte Muskelgruppen über. Hemidystonien, welche zum größten Teil symptomatisch (s.u.) auftreten, betreffen eine Körperhälfte, während sich generalisierte Formen mehr oder weniger über den gesamten Körper ausbreiten.

Zusätzlich lassen sich Dystonien nach ihrer Ätiologie in primäre und sekundäre Dystonien einteilen. Eine primäre Dystonie ist ein eigenständiges Krankheitsbild. Sie ist definiert als eine Erkrankung, bei der Bewegungsstörungen isoliert auftreten, ohne dass man hierfür eine neuropathologische Läsion oder exogene Gründe identifizieren könnte [122]. Sie kann sowohl idiopathisch, d.h. ohne erkennbaren Grund auftreten, als auch hereditär, also erblich bedingt sein. Eine sekundäre Dystonie hingegen ist das Ergebnis einer Läsion des motorischen Systems und wird typischerweise von weiteren neurologischen Symptomen

begleitet [122]. Da der SK meist isoliert, also nicht als Symptom einer anderen Krankheit auftritt, wird dieser zu den primären Dystonien gezählt.

Seit 2013 existiert zudem eine neue Einteilung nach Albanese et al. [1]. Hierin werden die verschiedenen Dystonieformen auf zwei Achsen unterteilt. Achse eins unterteilt nach klinischen Charakteristika wie Erkrankungsalter, topographischer Verteilung, zeitlichem Muster und weiteren Merkmalen wie zusätzlichen Bewegungsstörungen oder neurologischen Defiziten. Auf Achse zwei erfolgt die Unterteilung hingegen nach der Ätiologie, welche Pathologien des Nervensystems wie Vererbung berücksichtigt.

Weiterhin lassen sich Dystonien nach ihrem Manifestationsalter in infantile, juvenile und adulte Formen unterteilen. Die FHD zählen mit einem Manifestationsalter von durchschnittlich 38 Jahren [29] zu den adulten Dystonien.

Nach einer Einteilung von Sheehy und Marsden [118] kann man einen einfachen von einem dystonen SK unterscheiden. Der einfache SK beschreibt eine für das Schreiben spezifische Form, d.h. die Dystonie tritt nur während des Schreibens auf. Beim dystonen SK hingegen berichtet der Patient auch bei anderen Tätigkeiten, wie z.B. dem Halten einer Gabel oder dem Zuknöpfen eines Hemdes von dystonen Verkrampfungen. Ein SK, bei dem Patienten mit einer einfachen Form im Verlauf der Erkrankung eine dystone Form entwickeln, wird als progressiver oder progredienter SK bezeichnet.

Der SK zählt zu den aufgabenspezifischen Dystonien, welche typischerweise die Hand betreffen. Die Dystonie tritt nur beim Ausüben einer spezifischen Tätigkeit oder einer mit dieser Tätigkeit verwandten Übung auf. Wenn nicht geschrieben wird, ist die Hand in der Regel nicht verkrampft. Meist handelt es sich hierbei um gut erlernte, automatisierte Bewegungen. So sind weitere aufgabenspezifische Dystonien bestimmter Berufsgruppen bekannt: z.B. die FHD von Musikern (Musikerdystonie) oder professioneller Schreibkräfte [45, 46].

1.1.2 Geschichtlicher Rückblick

William Gowers beschrieb in seinem 1888 erschienen Werk „*A Manual of Diseases of the Nervous System*“ [49] erstmals eindeutig das klinische Erscheinungsbild des SK. Nach Gowers selbst existierten erste Beschreibungen der Erkrankung jedoch bereits im 18. Jahrhundert.

Während die klinischen Beschreibungen der Erkrankung stets einheitlich waren, traten die Meinungen über die Entstehung fokaler Dystonien lange Zeit auseinander. Wurden

im 19. Jahrhundert fast ausschließlich organische Ursachen der Erkrankung diskutiert [36, 101], wandelten sich in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts die Ansichten über die Genese. Unter dem Einfluss psychoanalytischer Theorien wurden vermehrt Meinungen über eine psychische Genese laut.

Erst nach 1970 wandelte sich das Bild erneut und es wurden vermehrt neurologische Ursachen v.a. zentraler Genese vermutet [43, 84, 118]. Im Zuge dessen wurde der SK 1988 von Sheehy und Marsden erstmals den fokalen Dystonien zugeordnet [118].

Zu dieser Zeit wurde, nachdem Collier und Adie bereits 1922 die Symptome Schmerz, Krämpfe und Kontrollverlust im möglichen Zusammenhang mit der Region der Basalganglien (BG) gesehen hatten [25], erstmals wieder eine Störung oder Schädigung der BG vermutet [84, 118]. Diese Meinung wird auch heute mehrheitlich vertreten [127].

Auf den aktuellen Kenntnisstand der Ätiologie und Pathophysiologie wird in Abschnitt 1.1.5 genauer eingegangen.

1.1.3 Epidemiologie

Zur Epidemiologie des SK liegen bisweilen nur wenige und sehr unterschiedliche Daten vor, wodurch die genaue Prävalenz unbekannt bleibt.

Defazio fasste 2007 die unterschiedlichen Ergebnisse vorangegangener Studien zur Prävalenz der FHD mit einem Wert von 0,38 - 8 pro 100.000 zusammen [29].

In einer Studie aus dem Jahre 2000 [41], welche Daten aus acht europäischen Ländern zusammenfasst, lag die Prävalenz der fokalen Dystonien mit 11,7 pro 100.000 Einwohner zuvor etwas höher. Der SK machte in dieser Gruppe jedoch nur einen Anteil von 1,4 pro 100.000 aus. Die Gesamtprävalenz primärer Dystonien ergab einen Wert von 15,2 pro 100.000.

Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten einerseits auf regionalen Schwankungen beruhen, wofür ein genetischer Einfluss ursächlich sein könnte [92], andererseits auch auf eine unterschiedliche Methodik der Studien zurückzuführen sein [28], wobei die Zahlen zur Prävalenz vermutlich zu niedrig angesetzt sind und bis heute unterschätzt werden. Grund hierfür dürfte eine große Dunkelziffer, bedingt durch ein nicht Erkennen der Erkrankung sein [41, 86]. So identifizierte eine genetische Studie zu FHD unter ihren Probanden zusätzlich 25% bis dato undiagnostizierter Verwandter [128].

Die häufigsten Formen unter den aufgabenspezifischen Dystonien sind der Schreibkrampf und die Musikerdystonie [53]. Unter allen Dystonieformen bilden die primär adul-

ten Dystonien, zu welchen der SK zählt, die größte Gruppe.

Während es bei den fokalen Dystonien im Allgemeinen eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes zu geben scheint [37, 40, 41], tritt der SK laut Studien von Sheehy und Marsden [86, 118] bei Männern doppelt so häufig auf wie bei Frauen. Bei etwa 5% der Schreibkrampfpatienten finden sich betroffene Verwandte [24].

1.1.4 Diagnostik und Klinik

Die Diagnose des SK wird klinisch gestellt. Hierzu ist eine ausführliche klinische Evaluation mit Anamnese, körperlicher Untersuchung und verschiedenen Tests zur Einteilung und Bestimmung der Schwere (s. Abschnitt 2.3) nötig. Muskelkraft, Reflexe und Sensibilität scheinen unverändert, z.T. kann ein reduziertes Mitschwingen sowie ein erhöhter Muskeltonus des betroffenen Arms [118] oder ein leichter Armtremor [119] beobachtet werden. Eine strukturelle Schädigung in Gehirn, Rückenmark oder der peripheren Nerven kann für gewöhnlich nicht nachgewiesen werden. Das subjektive Empfinden einer Dystonie kann sehr unterschiedlich sein und auch der Grad der Behinderung variiert beträchtlich. Während manche Patienten gut mit den Einschränkungen zurecht kommen, sind diese für andere mit einem hohen Verlust an Lebensqualität verbunden [64]. Ein Drittel der Schreibkrampfpatienten lernt mit der anderen Hand zu schreiben. Hiervon entwickelt jedoch wiederum jeder vierte auch an dieser Hand eine Dystonie [86, 119]. Die Diagnose wird, wenn überhaupt, erst nach 2 - 16 Jahren gestellt [23].

Sofort oder kurz nach Beginn des Schreibens entsteht durch unwillkürliche, anhaltende Kokontraktion antagonistischer Muskeln eine Verkrampfung der Hand und des Unterarms, die sich z.T. bis in Oberarm und Schulter zieht. Zusätzlich kommt es zu einem sogenannten „Overflow“ der motorischen Aktivität, d.h. es werden Muskeln aktiviert, deren Aktivität für die auszuführende Bewegung eigentlich gar nicht nötig wäre. Dieser „Overflow“, wie auch die Kokontraktionen konnten in diversen Elektromyographie (EMG) - Studien nachgewiesen werden [23, 86]. Die beschriebenen Vorgänge führen zu einer Fehllage der Finger und des Handgelenks. Die Hand verdreht sich in eine Pronations- oder Supinationsstellung, während das Handgelenk meist ulnarabduziert wird. Zur Kompensation wird häufig der Ellenbogen angehoben. Die Kontrolle über den Stift geht verloren, sodass dieser zwischen Daumen und Zeigefinger hindurchgleitet oder fest aufs Papier gedrückt wird. Die Bewegungen sind unnatürlich und z.T. drehend. Die Druckbelastung wiederum kann zu Schwere - und Spannungsgefühl sowie schneller Ermüdung bis hin zu

Schmerzen oder Tremor führen. Der Patient braucht immer wieder Pausen. Das Schriftbild ist schwach bis stark gestört. Es ist krakelig bis unleserlich. Im Extremfall ist das Schreiben unmöglich. Nervosität und Anspannung können die Symptome verstärken. Gelegentlich wird eine Dystonie der betroffenen Hand auch durch das Ausüben der Bewegung mit der kontralateralen Hand ausgelöst. Dies wird als Spiegeldystonie bezeichnet und tritt bei 5% der Betroffenen auf [119].

1.1.5 Theorien zu Ätiologie und Pathophysiologie

Im Laufe der Jahre gab es verschiedene Vermutungen und Theorien zu Ursache und Entstehung des SK. Bis heute ist der genaue Pathomechanismus unbekannt. Momentan geht man von einer Erkrankung der BG aus [6, 7]. Diese führt vermutlich zu sekundären kortikalen und subkortikalen Veränderungen [6]. Zusätzlich könnte es in Folge einer maladaptiven Reorganisation zu einer kortikalen Disorganisation kommen [22]. Außerdem wird die Entstehung von Kompensationsmechanismen z.B. durch das Kleinhirn (Cerebellum) vermutet [71]. Der folgenden Abschnitt soll eine Zusammenfassung geben:

Funktionelle und strukturelle Veränderungen im Gehirn

Beim SK findet man keine offensichtliche Läsion oder direkten Nachweis eines degenerativen Prozesses. Funktionelle Studien konnten jedoch mittels funktioneller Magnet - Resonanz - Tomographie (fMRT, s. Abschnitt 1.4.1) und Positronen - Emissions - Tomographie (PET) Aktivitätsunterschiede in verschiedenen Hirnarealen im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigen. Ebenso konnten mit Hilfe der Voxel Basierter Morphometrie (VBM, s. Abschnitt 2.5.3) und anderer Volumenmessungen strukturelle Veränderungen des Gehirns aufgedeckt werden.

Studien über veränderte Hirnaktivierung sind aber z.T. widersprüchlich. Es zeigten sich sowohl erhöhte als auch verringerte Aktivitäten des Assoziationskortex (supplementär-motorisches Areal = SMA und prämotorischer Kortex = PMC), des primär sensomotorischen Kortex (S1 und M1), der BG und des Thalamus, sowie auch des Cerebellums. Diese kontroversen Ergebnisse können womöglich auf die Verwendung unterschiedlicher motorischer Aufgaben, Techniken und Patientenkollektive zurückgeführt werden. Insbesondere verwendeten die meisten Studien dystonieauslösende motorische Aufgaben. Dies kann die Interpretation der Ergebnisse zusätzlich erschweren, da veränderte Gehirnaktivierungen ebenso durch übermäßige Muskelaktivierung von Agonisten und Antagonisten hervorgeru-

fen werden. Um die Auslösung einer Dystonie zu vermeiden, nutzen einige Studien einfache Aufgaben der betroffenen Hand. Aber auch hier waren die Ergebnisse widersprüchlich.

Ibanez et al. [62] und Pujol et al. [110] zeigten sowohl beim SK als auch bei der Musikerdystonie eine reduzierte Aktivität des PMC. Andere Studien [8, 60, 108] beschrieben hingegen eine erhöhte Aktivität des PMC während dystonieauslösenden Aufgaben bei Schreibkrampfpatienten. Lerner et al. [77] fand eine erhöhte Aktivität des kontralateralen PMC sowie des S1 während einer Schreibaufgabe. Bei Ausführung einer Kontraktion bzw. Relaxation im Handgelenk (= nicht symptomatische Bewegung) zeigte sich bei Schreibkrampfpatienten eine reduzierte Aktivität des SMA sowie des S1 und M1 [97]. Wu et al. [135] beschrieben in einer kürzlichen Studie eine verringerte Hirnaktivität im posterioren parietalen Kortex, im anterioren Putamen, dem Cerebellum, im M1 und S1 sowie dem SMA bei Patienten mit Musikerdystonie während einer nicht dystonieauslösenden Finger - Tipp - Aufgabe.

Auch die Ergebnisse zu strukturellen Veränderungen waren inkonsistent. So zeigten sich sowohl erhöhte als auch verringerte Volumina der grauen Substanz in Putamen und Pallidum bei Patienten mit verschiedenen Arten fokaler Dystonie. Es wurde eine bilaterale Volumenerhöhung im Putamen bei verschiedenen fokalen Dystonien nachgewiesen [11, 42]. Granert et al. [50] fanden vergrößerte Volumina des ipsilateralen Putamen und Pallidum bei Patienten mit Musikerdystonie. Bradley et al. [15] zeigte eine solche Volumenerhöhung des Putamens sogar bei klinisch nicht betroffenen Verwandten von Patienten mit zervikaler Dystonie. Pantano et al. [103] fanden bei Patienten mit zervikaler Dystonie hingegen verringerte Volumina in Striatum, prämotorischen Arealen, M1 und S1. In einer weiteren Studie zeigten sich auch im sensomotorischen Kortex morphometrische Veränderungen [95].

Veränderter sensorischer Input

Obleich Dystonien offensichtlich motorische Störungen sind, gibt es vermehrt Hinweise auf eine Beteiligung des somatosensiblen Systems [51]. Es wird eine Störung der sensorischen Verarbeitung vermutet [15]. So konnte bei Schreibkrampfpatienten, während der Durchführung einer rein sensiblen Diskriminierungsaufgabe, eine Hyperaktivität der BG nachgewiesen werden [104] und in einer PET - Studie [123] zeigte sich auf taktile Reizung durch Vibration eine verminderte Antwort des PMC und des SMA beidseits.

Desweiteren zeigte sich eine Dedifferenzierung [38] und eine Disorganisation [87] der Fingerrepräsentation im somatosensiblen Kortex bei FHD. Butterworth et al. [18] zeigten

eine Dedifferenzierung sowohl in primär als auch in sekundär somatosensiblen Arealen.

Darüberhinaus fanden Zeuner et al. [136] bei einigen Patienten mit FHD ein schlechteres sensorisches Empfinden.

Es ergibt sich nun die Frage, ob sensorische Störungen auch zu motorischen Störungen führen können. Es wird vermutet, dass eine gestörte Verarbeitung sensorischer Reize über den somatosensiblen Kortex zu einer abnormen Wahrnehmung einer Bewegung führt [52], wodurch das sensomotorische Feedback gestört wäre.

Verminderte Inhibition

Auf Grund der Kokontraktion und des z.T. massiven „Overflows“ an Muskelaktivität, wurde immer wieder eine mangelnde Hemmung motorischer Impulse auf multiplen Ebenen des ZNS vermutet. Ein Verlust der inhibitorischen Funktionen konnte auf Rückenmarks-, Hirnstamms- und kortikaler Ebene gezeigt werden [5, 93, 102]. Die motorischen Charakteristika einer Dystonie könnten auf ein Defizit der sogenannten reziproken Umfeldinhibition (engl. surround inhibition) zurückzuführen sein [113]. Durch diese wird, über die BG vermittelt, die Aktivität umliegender, nicht an einer Bewegung beteiligter Muskeln gehemmt (s. Abschnitt 1.2.1). Sie ist also für eine Fokussierung motorischen Informationen im Sinne einer Kontrastverschärfung verantwortlich, ein auch für das sensorische System bekanntes Organisationscharakteristikum. Als Grund hierfür wurde ein Mangel des hemmenden Botenstoffes γ - Aminobuttersäure (GABA) diskutiert [79]. Die Ergebnisse sind jedoch umstritten [58]. Veränderte Hirnaktivitäten und kortikale Repräsentationen könnten Folge veränderter oder fehlender Inhibition auf verschiedensten Ebenen sein. Eine mögliche Ursache könnte ein genetischer Verlust inhibitorischer Interneurone sein [53].

Genetische Veränderungen

Es wird angenommen, dass primäre Dystonien einen zumindest teilweise genetischen Ursprung haben. Diese Annahme beruht auf der Beobachtung einer Häufungen von Dystonien in bestimmten Familien [16, 30]. In der Zwischenzeit wurden spezifische Genloci (Genort) identifiziert [27], wobei die meisten die generalisierten Dystonien mit Beginn im Kindesalter betreffen. Die am häufigsten mit primären Dystonien assoziierte Mutationen befinden sich auf dem DYT1 - und dem THAP1 - Gen. Ein Genlocus für den SK konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden, obgleich auch hier ein genetischer Einfluss vermutet wird [55]. In einer der neusten Studien [81] wurde eine Variante im Arylsulfatase

G (ARSG) - Gen mit der Musikerdystonie assoziiert. Zudem vermutete man ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines SK in Zusammenhang mit dieser Genvariante.

Motorische Überbeanspruchung

Dystonien können (vermutlich im Zusammenspiel mit anderen Faktoren) auch behavioral, d.h. durch bestimmtes Verhalten erzeugt werden. So scheint eine exzessive, repetitive Aktivität bestimmter Muskeln aufgabenspezifische Dystonien in ihrer Entstehung zu fördern [52, 80]. In verschiedenen Tiermodellen konnte im Zusammenhang mit repetitiven, stereotypen, täglich durchgeführten Bewegungen eine Dedifferenzierung des somatosensiblen Kortex [19] und gesteigerte Entladungsmuster im Pallidum [17] gezeigt werden. Dies könnte bedeuten, dass die BG eine wichtige Rolle beim Erlernen motorischer Fähigkeiten spielen und demnach Menschen mit diesen Fähigkeiten am ehesten betroffen wären. Sollte die Rolle der BG darin bestehen, die Aktivität einer bestimmten Übung zu erhöhen, dann ist klar, warum eine verminderte Hemmfunktion zu einem Überschuss von Bewegungen und unfreiwilligen Spasmen führt [6].

Bei diesen Prozessen scheint allerdings eine gewisse Prädisposition eine Rolle zu spielen, da solche Dystonien nicht bei allen Menschen auftreten, die repetitive Übungen durchführen [80]. Es ist also möglich, dass in mild ausgeprägten Fällen andere Systeme Defizite kompensieren und eine Dystonie nur zum Tragen kommt, wenn diese Systeme versagen [6].

1.1.6 Therapie

Da der Pathomechanismus des SK bisher nur unvollständig verstanden ist, steht bis heute keine kausale Therapie zur Verfügung. Aus diesem Grund hat sich eine Vielzahl verschiedener Ansätze der Therapie entwickelt, die im Folgenden zusammengefasst werden.

Allgemeine Maßnahmen

Zur mechanischen Hilfe beim SK stehen dem Patienten eine Auswahl an Schreibhilfen in Form von besonders geformten Stiften und Klemmbrettern, welche ein Abrutschen vermeiden, zur Verfügung. Ein solcher Stift wurde 2006 erfolgreich getestet [3]. Da das Schreiben am Computer oder mit Schreibmaschine vielen Patienten weiterhin möglich ist, kann dies als Alternative genutzt werden [111]. Manche Patienten erlernen das Schreiben mit der anderen Hand. Entwickelt sich an dieser Hand nicht auch eine Dystonie, kann dies sehr

hilfreich sein. Eine weitere Option ist ein spezielles Schreibtraining, bei dem verschiedene motorische Übungen durchgeführt werden [83]. Zeuner et al. testeten ein sensorisches Training, in welchem die Patienten durch das Erlernen von Blindenschrift ihre sensorische Diskriminierungsfähigkeit und so innerhalb von 8 Wochen ihre Schreibleistung verbesserten [136]. Durch ein Weiterführen dieses Trainings über ein Jahr konnte sogar ein noch größerer Erfolg verzeichnet werden [137]. Auch ein motorisches Training, bei welchem jeder Finger separat trainiert wurde, zeigte Erfolg [138]. Da auch das sensorische Feedback (s. Abschnitt 1.1.5, veränderter sensorischer Input) eine wichtige Rolle zu spielen scheint, hilft einigen Patienten ein „sensorischer Trick“. Hierbei wird der dystone Spasmus durch die Berührung der betroffenen Hand mit der Gesunden gemindert [6, 43]. Nach Priori et al. [109] kann auch eine zeitweilige Immobilisation der betroffenen Extremität durch eine Schiene Milderung verschaffen. Auch niedrig frequente transkranielle Magnetstimulation (TMS) soll die Schreibleistung verbessern [90, 121].

Botulinumneurotoxin

Die Erfolge oraler Medikation, wie anticholinergischer Substanzen, sind bei FHD sehr limitiert [65]. Die Behandlung mit Botulinumneurotoxin (BT) hingegen ist, obgleich die Erfolgsrate unter der anderer fokaler Dystonien liegt, aktuell die effektivste Therapie und damit Mittel der Wahl in der Behandlung des SK [56].

BT ist ein Exotoxin, welches vom Bakterium *Clostridium botulinum* produziert wird. Nach intramuskulärer Infektion diffundiert es in Nervenendigungen der motorischen Endplatte und hemmt hier die Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin. Der dystone Muskel (meist Unterarmmuskeln) wird mittels klinischer Untersuchung oder Ultraschall identifiziert. Innerhalb von 5 - 7 Tagen kommt es zu einer chemischen Denervierung und damit zu einer Lähmung des dystonen Muskels. Diese Lähmung führt zu einer Milderung der Dystoniesymptome und damit zu einer Verbesserung des Schriftbildes. Da die Wirkdauer 3 - 4 Monate beträgt, muss innerhalb dieses Zeitraums neu injiziert werden. Die Erfolgchancen liegen zwischen 50 - 90% [69, 70, 72, 112, 133].

Systemische Nebenwirkungen einer BT - Behandlung gibt es kaum, da Nebenwirkungen hauptsächlich durch Diffusion des Toxins hervorgerufen werden. Allerdings kann dies gerade bei Injektion der Unterarmmuskeln zu erheblichen Problemen führen. Im Arm bzw. der Hand liegen eine Vielzahl verschiedener Muskeln dicht beieinander. Durch Diffusion des Nervengiftes kann es, neben einer zu starken Lähmung des dystonen Muskels, auch zu einer unerwünschten Lähmung benachbarter Muskeln kommen. Beides kann zu

einer Schwächung der Hand und des Arms führen und wird von manchen Patienten als sehr beeinträchtigend empfunden. Trotz deutlicher Verbesserung der Dystonie, äußerten in einer Studie von Kruisdijk et al. [72] ein Teil der Patienten ein Überwiegen der Unannehmlichkeiten (Injektion, Schwächung der Hand) gegenüber dem Behandlungserfolg. Auf der anderen Seite empfanden andere Patienten mit nur milden Verbesserungen die Behandlung als enorm hilfreich. Auch nach einjähriger Behandlung konnten Kruisdijk et al. immerhin 50% Patientenzufriedenheit verzeichnen. Die Behandlungsoption muss daher für jeden Patienten individuell ausprobiert und abgewogen werden. Diese Ergebnisse, sowie die Sicherheit und Effektivität von BT wurden kürzlich in der bisher längsten Begleitstudie (10 Jahre) zur Behandlung fokaler Dystonien mit BT bestätigt [82].

1.2 Das motorische System

Im Folgenden soll zum besseren Verständnis der Zusammenhänge, unserer Ergebnisse und deren Interpretation ein Überblick über das motorische System gegeben werden:

Das zentrale motorische System dient der Entstehung und Modulation von Bewegungen und Bewegungsabläufen. Bewegungsimpulse entstehen durch einen v.a. im limbischen System gebildeten Bewegungsantrieb in Assoziationszentren (PMC und SMA) des Kortex. Von dort werden die Impulse über verschiedene Wege weitergegeben, um schließlich im motorischen Kortex zu konvergieren und über das Rückenmark zur Ausführung zu gelangen. Auf ihrem Weg werden diese Bewegungsimpulse vielfach moduliert und korrigiert (s. Abbildung 1.1).

Der erste Weg führt direkt zu den bewegungsvorbereitenden Zentren im motorischen Kortex des Frontallappens (M1). Ehe diese aber von hier über das Rückenmark zur Ausführung gelangen, bedarf es einer „Rückmeldung“ der anderen Wege. So lange befinden sich die Impulse in einer kortiko - thalamo - kortikalen Neuronenschleife zwischen motorischem Kortex und Thalamus. Über einen zweiten und dritten Weg werden die Impulse aus dem Assoziationskortex moduliert und korrigiert. Diese Wege führen zum einen über das Cerebellum (s. Abschnitt 1.2.2) und zum anderen über die BG (s. Abschnitt 1.2.1) zum Thalamus, wo die Impulse auf die kortiko - thalamo - kortikalen Neuronenschleife stoßen und diese modulieren. Die Erregung, welche anschließend vom Thalamus zum motorischen Kortex weitergegeben wird, gelangt schließlich zur Ausführung (s. Abbildung 1.1).

Läsionen oder Störungen dieser Bahnen führen zu einer fehlerhaften oder fehlenden

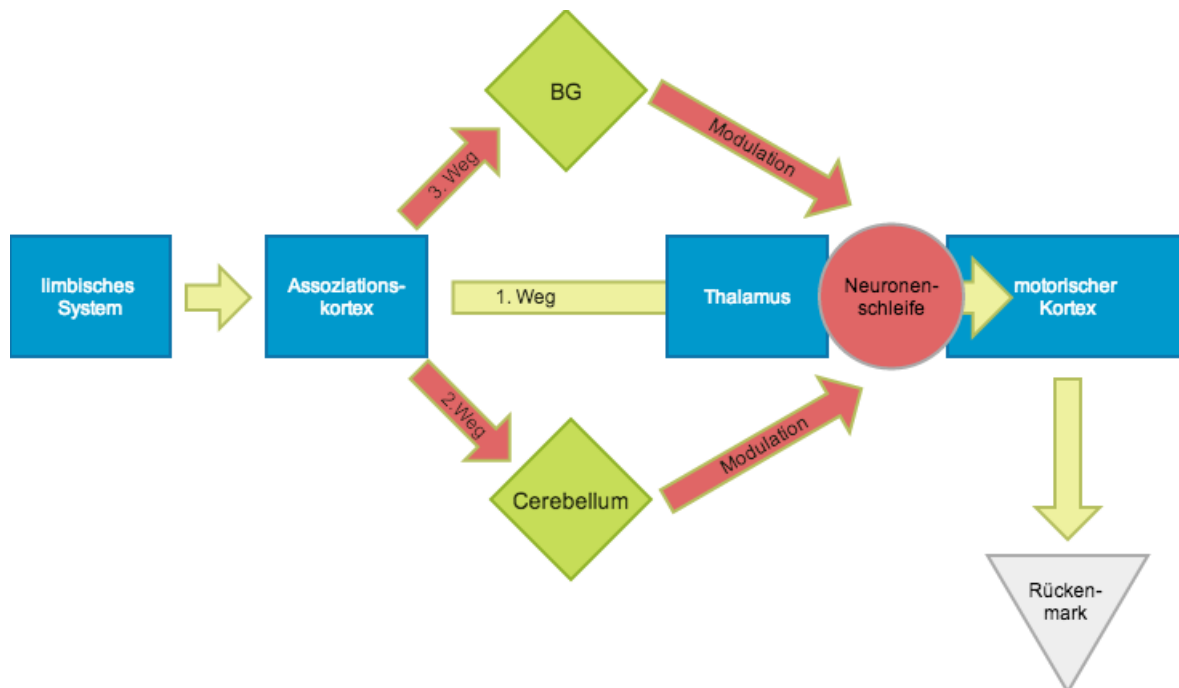


Abbildung 1.1: Verschaltung von BG und Cerebellum im Rahmen der zentralen Regulation der Motorik; bevor ein Bewegungsimpuls zur Ausführung ins Rückenmark gelangt, wird dieser in der kortiko - thalamo - kortikalen Neuronenschleife (roter Kreis) über das Cerebellum (2. Weg) und die BG (3. Weg) moduliert; veränderte Abbildung aus [124]; S.199.

Bewegungsmodulation. Der Weg über das Cerebellum dient der Bewegungskoordination, während der Weg über die BG das Bewegungsausmaß moduliert. Diese Erkenntnisse geben Grund zur Annahme, dass die BG und möglicherweise auch das Cerebellum in der Entstehung einer Dystonie eine entscheidende Rolle spielen. Im folgenden Abschnitt werden aus diesem Grund die BG und das Cerebellum genauer besprochen.

1.2.1 Die Basalganglien

Die BG spielen in der Regulation und Feinabstimmung von Bewegungen eine wichtige Rolle. Sie sorgen für eine ständige Balance zwischen Exzitation (Erregung) und Inhibition (Hemmung). Bei einer Schädigung oder Störung der BG kommt es zu einem Ungleichgewicht dieser Balance und somit zu Störungen des Bewegungsausmaßes. Strukturelle Läsionen des ZNS mit dystonen Symptomen betreffen daher oft die BG oder den Thalamus [10, 75, 85, 107]. Hallett et al. [52, 53, 55] nannten BG, Hirnstamm und Thalamus

als wichtige Strukturen. In den folgenden Jahren konnten sowohl Aktivitäts- [89] als auch Volumenveränderungen [11, 42, 50] der BG bei fokalen Dystonien gezeigt werden. Nach neusten Studien [71, 115, 135] scheint jedoch auch das Cerebellum eine wichtige Rolle zu spielen (s.u.).

Die BG bezeichnen Kerngebiete, welche sich im Marklager des Großhirns befinden. Sie setzen sich aus Striatum und Pallidum (Globus Pallidus) zusammen. Das Striatum wiederum besteht aus Nucleus Caudatus (NC) und Putamen, welche entwicklungs- geschichtlich aus der gleichen Anlage stammen. Funktionell werden häufig noch der Nucleus subthalamicus und die Substantia nigra zu den BG gezählt. Sie alle bilden funktionell zu- sammengehörige Kerne des Gehirns, welche dem motorischen System zugeordnet werden. All diesen Kernen ist gemeinsam, dass sie in ihrem Zusammenspiel eine wichtige Funktion bei der Regulation der Motorik innehaben, was klinisch große Relevanz hat.

Das Striatum wird als zentrale Schaltstelle motorischer Impulse betrachtet. Seine Hauptaufgabe liegt in der integratorischen, v.a. inhibitorischen Beeinflussung dieser Impulse [124]. Es erhält erregend Afferenzen (Glutamat) aus dem Kortex und überwiegend hemmende Afferenzen (Dopamin) aus der Substantia nigra. Besonders intensiv projizieren der motorische, der sensorische und der präfrontale Assoziationskortex. Seine inhibitorischen Efferenzen (GABA) sendet das Striatum an Pallidum und Substantia nigra. Das Striatum erhält also motorische Impulse aus dem Kortex, welche im Zusammenspiel mit anderen Afferenzen unterdrückt oder verstärkt werden können. Durch Läsionsexperimente hat sich allerdings gezeigt, dass die inhibitorische Verarbeitung dominiert [124]. Das Striatum kann also Bewegungsimpulse auf das Pallidum über Projektionsfasern unterdrücken [124]. Substantia nigra und Thalamus haben auf diese Hemmung eine modulierende Funktion.

Das Pallidum erhält Afferenzen v.a. aus Striatum (GABA, hemmend) und Nucleus subthalamicus (Glutamat, erregend). Seine hemmenden Efferenzen (GABA) sendet das Pallidum hauptsächlich an den Thalamus, welcher wiederum erregend auf motorische Kortexareale einwirkt. Zwar besitzt das Pallidum genau wie das Striatum sowohl erregende als auch hemmende Anteile, doch scheint es in seiner Funktion antagonistisch zum Striatum, also eher erregend auf das motorische System zu wirken [124]. Zum besseren Verständnis der Verschaltung der BG siehe Abbildung 1.2.

Vom Kortex aus gibt es zwei anatomische Wege durch die BG, einen direkten und einen indirekten (s. Abbildung 1.2). Der direkte führt über Striatum und Pallidum zum Thalamus und wirkt größtenteils erregend. Der indirekte Weg, welcher zusätzlich über

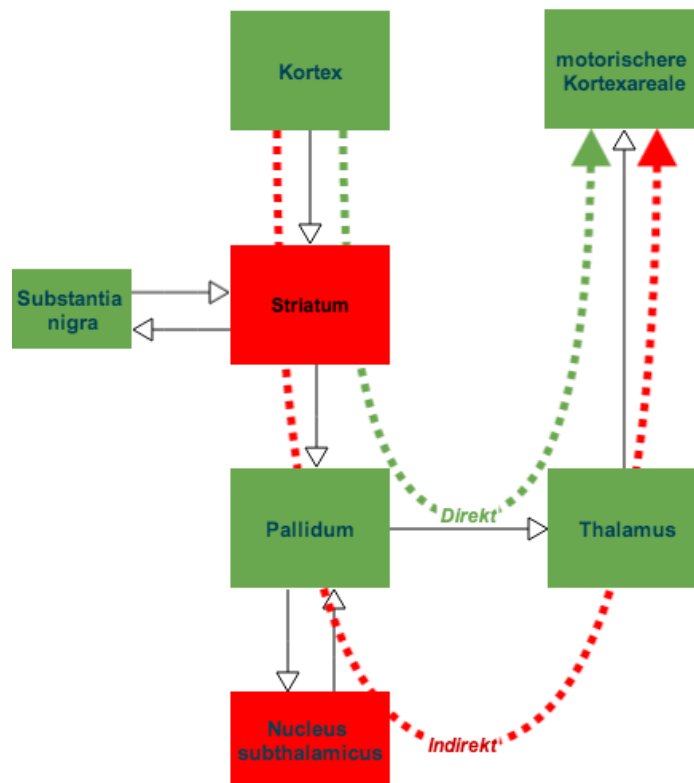


Abbildung 1.2: Vereinfachte Darstellung der BG - Verschaltung: Die grünen Kästen stellen ein motorikförderndes, die roten Kästen ein motorikhemmendes Zentrum dar; der grüne gestrichelte Pfeil entspricht dem direkten, bewegungsfördernden Weg (Kortex - Striatum - Pallidum - Thalamus - M1), der rote gestrichelte Pfeil dem indirekten, bewegungshemmenden Weg eines Bewegungsimpulses (Kortex - Striatum - Pallidum - Nucleus subthalamicus - Thalamus - M1); veränderte Abbildung aus [124]; S.198.

den Nucleus subthalamicus führt (Striatum - Pallidum - Nucleus subthalamicus - Pallidum - Thalamus) wirkt inhibitorisch [53]. Auf diese Weise ist es möglich eine erwünschte Bewegung zu fördern und unerwünschte Bewegungen zu unterdrücken [88]. Bei Dystonien könnte also entweder der direkte, bewegungsfördernde Weg relativ überaktiv oder der indirekte, bewegungshemmende Weg relativ unteraktiv sein [54]. Folge dessen wäre eine über die Maßen gehende Bewegung mit einer fehlenden Hemmung der umgebenden Muskulatur („surround inhibition“, s.o.).

Durch die BG werden also alle Bewegungsimpulse, die im Assoziationskortex entworfen wurden, noch einmal feinabgestimmt und, wenn als „sinnvoll“ erachtet, verstärkt oder wenn als „nicht sinnvoll“ erachtet, unterdrückt [124].

1.2.2 Das Cerebellum

Neuste Studien lassen vermuten, dass auch das Cerebellum eine wichtige Rolle in der Pathogenese der primären Dystonie spielt [20]. So wurden auch hier strukturelle [33, 35, 95] und funktionelle [21, 96, 135] Veränderungen bei Dystoniepatienten gefunden. Gegenstand aktueller Diskussionen ist eine mögliche kompensatorische Funktion des Cerebellums. Es wird vermutet, dass eine cerebelläre Hyperaktivität einen Kompensationsmechanismus von Veränderungen in Kortex oder BG widerspiegelt [4, 21, 34, 71, 115]. Grund zu dieser Annahme ist die Tatsache, dass die meisten Dystoniepatienten keine klinischen Anzeichen einer cerebellären Dysfunktion zeigen [71], funktionelle und strukturelle Veränderungen des Cerebellums aber nachgewiesen werden konnten. Zudem zeigte sich bei nicht manifesten DYT1 - Trägern eine Hyperaktivität des lateralen Cerebellums und des inferotemporalen Kortex für erfolgreiches sequentielles motorisches Lernen [21].

Das Cerebellum befindet sich unterhalb des Okzipitallappens und liegt der Medulla oblongata hinten auf. Es ist eines der wichtigsten Integrationszentren für das Erlernen, die Koordination und die Feinabstimmung von Bewegungsabläufen [124]. Es erhält Afferenzen aus Pons, Rückenmark, verschiedenen Hirnstammzentren sowie dem Kortex und sendet Efferenzen an Thalamus, Nucleus ruber, den Nuclei vestibularis und Foramen reticularis.

1.3 Sequenzielle Finger - Tipp - Aufgabe

Zur Untersuchung des SK wurden bisher dystonieauslösende Aufgaben wie z.B. Schreiben mit der dystonen Hand [78] oder einfachere Aufgaben wie z.B. repetitives Tippen mit einem Finger [62, 135], was keine Dystonie auslöste, verwendet. Während eine, durch antagonistische Muskelaktivierung hervorgerufene, veränderte Hirnaktivität einen Störfaktor in der Messung darstellt, wird eine einfache Aufgabe der Komplexität des Schreibvorganges nicht gerecht. Zudem geht man heute beim SK von einer generalisierten Schädigung aus [6, 7], bei der wahrscheinlich nicht nur die betroffene Seite eine Störung aufweist, sondern auch die klinisch nicht betroffene Seite. Aus diesen Gründen wählten wir für unser Experiment eine komplexe, motorische Aufgabe, die keine Dystonie auslöste und mit der gesunden Hand durchgeführt werden konnte. Gut geeignet ist hierfür die von Walker et al. [129–131] etablierte sequentielle Finger - Tipp - Aufgabe. Die Aufgabe arbeitet mit einer fünfstelligen, numerischen Sequenz. Aufgabe des Probanden ist es diese Sequenz in mehreren Blöcke so schnell und so fehlerfrei wie möglich auf einer Tastatur zu tippen. Im

Vordergrund steht bei dieser Aufgabe das bewusste Lernen einer motorischen Fertigkeit, da dem Probanden die Sequenz während der Übung angezeigt wird. Messparameter für die Leistung eines Probanden sind die „Geschwindigkeit“ (Tippfrequenz) und die „Genauigkeit“ (richtig getippte Sequenzen). Da unsere Probanden nicht im Vorhinein trainiert wurden, lernten sie im Gegensatz zu den Studien von Walker et al. erst während des Experiments. Dieser Lernprozess musste in der Auswertung beachtet werden (s. Abschnitt 2.5.1). Das Experiment wurde aus diesem Grund in einer zusätzlichen Analyse in zwei Teile geteilt (s. Abschnitt 2.5.2).

1.4 Magnetresonanztomographie

Als bildgebendes Verfahren nutzen wir die Magnetresonanztomographie (MRT). Diese dient zur Untersuchung struktureller wie funktioneller Veränderungen im menschlichen Körper und soll im folgenden Abschnitt etwas genauer erläutert werden.

Die MRT ist ein bildgebendes Verfahren zur in vivo Darstellung von Strukturen im menschlichen Körper in Form von Schnittbildern. Die hauptsächlich in der Radiologie und Neuroradiologie genutzte Methode ist nicht - invasiv und führt im Gegensatz zur Computertomographie (CT) zu keiner Strahlenbelastung.

Die Signalgebung der MRT - Messung beruht auf der magnetischen Ausrichtungsfähigkeit von „Kernspins“ in Protonen, hauptsächlich in Wasserstoffkernen. Die Tatsache, dass menschliches Gewebe zu 60 - 80% aus Wasser besteht, wird hier genutzt. Ein Wasserstoffkern besteht aus genau einem Proton, welches über einen Eigendrehimpuls (Kernspin) verfügt. Durch diese Rotation verhält es sich wie ein Magnet mit eigenem Dipol.

Im MR - Scanner wird ein starkes externes statisches Magnetfeld angelegt, nach welchem sich die Achsen der Wasserstoffprotonen gemäß ihrer magnetischen Dipoleigenschaften parallel ausrichten (Longitudinalmagnetisierung).

Während einer Messung werden über eine Spule zusätzlich kurze Hochfrequenzimpulse (HF) gesendet, welche die Protonen phasensynchron bis zu 90° aus der Longitudinalebene in die Transversalebene kippen (Transversalmagnetisierung). Anschließend kommt es sofort zu einer sogenannten Präzessionsbewegung der Kernspins um das statische äußere Magnetfeld. Diese Bewegung ähnelt der eines Kreisels und erfolgt mit einer charakteristischen Frequenz.

Durch ein Abstellen des durch den HF erzeugten Wechselfeldes, richten sich die Protonen wieder entlang des statischen Magnetfeldes aus. Die Zeit, bis die ursprüngliche Lon-

gitudinalausrichtung wieder erreicht ist, ist die gewebeabhängige Relaxationszeit. Während dieser Relaxationsphase emittiert das Proton, die zuvor aufgenommene Energie in Form von elektromagnetischen Schwingungen (Kernspinresonanz = Magnetresonanz). Diese Schwingungen werden von einer Empfangsspule gemessen und in kontrastierte MR - Punkte unterschiedlicher Helligkeit umgewandelt.

Die Relaxationszeit wird durch die zwei Zeitkonstanten T_1 und T_2 charakterisiert. Die longitudinale Relaxationszeit T_1 (Spin - Gitter - Relaxation) misst die Zeit bis ca. 63% der ursprünglichen Longitudinalmagnetisierung wieder erreicht sind. Die Energie geht hierbei von den Kernen (Spin) über die Atome wieder in die Umgebung (Gitter) über. Die transversale Relaxationszeit T_2 (Spin - Spin - Relaxation) charakterisiert die Abnahme der Transversalmagnetisierung. Durch den HF präzedieren die Spins, dies geschieht z.T. synchron. Es kann ein Summenvektor der Transversalmagnetisierung gemessen werden, welcher durch die abnehmende Synchronisierung (Dephasierung) kleiner wird. Die T_2 - Zeit ist geringer als die T_1 - Zeit. Für klinische Zwecke wird meist eine Schnittbildserie mit T_1 - und eine mit T_2 - gewichteten Bildern aufgenommen. Während sich das T_1 - Bild auf Grund des stärkeren Signals durch eine bessere Ortsauflösung auszeichnet, erreicht man in einem T_2 - Bild einen besseren Gewebekontrast. Zur räumlichen Zuordnung der Signale zu einzelnen Voxeln werden lineare ortsabhängige Magnetfelder (Gradientenfelder) eingesetzt.

1.4.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Mit Hilfe der fMRT können funktionelle Abläufe durch die Messung von Aktivitäten im menschlichen Gehirn untersucht werden.

Die Methode der fMRT wurde Anfang der 90er Jahre von Seiji Ogawa [98] eingeführt und wird seither in der neurowissenschaftlichen Forschung und der klinischen Diagnostik genutzt.

Grundlage ist die Messung der Änderung des Blutsauerstoffgehaltes (Blood Oxygen Level Dependent, BOLD - Antwort) in Kortexarealen während deren Aktivität. Es wird nicht die neuronale Aktivität direkt gemessen, sondern vielmehr der daraus resultierende Sauerstoffverbrauch im Gewebe. Bei der Aktivierung eines Kortexareals kommt es durch die neuronale Aktivität zu einem erhöhten Verbrauch an Glucose und Sauerstoff in den Zellen. Dies wird durch die neurovaskuläre Kopplung gewährleistet, durch welche es zu einer hämodynamischen Reaktion auf die neuronale Aktivität kommt. V.a. vasodilatatori-

sche Faktoren sorgen durch eine Erhöhung des zerebralen Blutflusses für ein Mehrangebot an Metaboliten. Dieser Mechanismus setzt leicht verzögert zur neuronalen Aktivität ein.

Der BOLD - Effekt beruht auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von sauerstoffreichem (oxygeniertem) und sauerstoffarmem (desoxygeniertem) Blut. Während Oxyhämoglobin keinen Einfluss auf die magnetischen Eigenschaften des umgebenden Gewebes hat, also diamagnetisch ist, liegt im Desoxyhämoglobin das Eisen, welches den Sauerstoff bindet, unmaskiert vor. Das Molekül wirkt hierdurch paramagnetisch, es kommt zu einer Magnetfeldveränderung im umliegenden Hirngewebe. Diese Magnetfeldveränderung kann im Hirngewebe über die Magnetresonanz gemessen werden.

Zur Messung werden stark T_{2*} - gewichtete Echo - Planar - Imaging - Sequenzen (EPI - Sequenz) verwendet, welche sich durch eine schnelle Akquisitionszeiten auszeichnen. Hier führt eine Reduktion des Anteils von desoxygeniertem Blut zu einer Signalanhebung. Auf Grund einer zunehmenden Magnetfeldhomogenität durch einen höheren Anteil an oxygeniertem Blut kommt es zu einer langsameren Dephasierung der Protonenspins. Dies bewirkt eine Verlängerung der T_{2*} - Zeit mit einer signalintensiveren Darstellung vermehrt durchbluteter Hirnrindenareale im Vergleich zu normal durchbluteten Arealen.

1.5 Hypothesen und Ziele

Bis heute ist der genaue Pathomechanismus des SK unbekannt. Es wird jedoch von einer generalisierten Schädigung ausgegangen, in welcher u.a. die BG und das Cerebellum eine Rolle spielen.

Mit Hilfe von verschiedenen Studien wurde bis heute eine Vielzahl physiologischer, funktioneller und struktureller Veränderungen bei betroffenen Patienten beschrieben. Die Ergebnisse waren jedoch zum Teil widersprüchlich, was zumindest teilweise an der unterschiedlichen Durchführung der Studien liegen könnte.

Um die Veränderungen im BG - Kreislauf und Cerebellum bei Schreibkrampfpatienten besser zu verstehen, kombinierten wir als erste Studie funktionelle und strukturellen Analysetechniken.

Ziel unserer Studie war es einen besseren Einblick in die primäre Pathophysiologie ohne Störfaktoren zu erhalten. Hierfür verwendeten wir eine komplexe, motorische Aufgabe, welche keine Dystonie auslöste.

Unser Hypothesen formulierten wir dabei wie folgt:

1. Der SK ist eine Erkrankung, bei der vermutlich eine Störung im kortiko - striatalen Kreislaufs besteht. Auch eine motorische Aufgabe mit sequentieller Fingerbewegung der gesunden Hand führt zu einer abnormen Aktivierung im Bereich der Basalganglien mit kompensatorischer Aktivität im Cerebellum.
2. Infolge der Störung im kortiko - striatalen Kreislaufs zeigt sich beim SK eine Volumenveränderung in der strukturellen MRT - Analyse der Basalganglien und des Cerebellums.
3. Diese Veränderungen sind bei Patienten, die besonders schwer betroffen sind und eine lange Erkrankungsdauer aufweisen besonders ausgeprägt.

Ein SK kann großen Einfluss auf die Lebensqualität eines betroffenen Patienten haben und diesen stark in seinem täglichen und v.a. beruflichen Handeln einschränken. Einige Patienten beschreiben daher einen hohen Leidensdruck.

Durch ein besseres Verständnis der Pathophysiologie dieser fokalen Dystonie, wäre es möglich verbesserte Diagnoseverfahren und v.a. Therapien zu entwickeln und so den Leidensdruck vieler Patienten zu senken.

Kapitel 2

Probanden, Material und Methoden

2.1 Probanden

An der vorliegenden Studie nahmen insgesamt 56 Probanden im Alter zwischen 27 und 70 Jahren teil, welche in zwei unterschiedliche Gruppen unterteilt waren.

Die erste Gruppe bildeten 25 Schreibkrampfpatienten. Unter diesen befanden sich 13 Frauen und 12 Männer, welche zwischen 27 und 70 Jahren alt waren. Das mittlere Alter der Patienten betrug $50,9 \pm 11,6$ Jahre und im Durchschnitt waren sie bereits $14,2 \pm 7,6$ Jahre (Spannweite: 3 - 36 Jahre) von der Erkrankung betroffen. Sieben Patienten litten an einem einfachen und 15 Patienten an einem dystonen Schreibkrampf. 16 der Patienten waren in der Vergangenheit bereits mit Botulinumtoxin behandelt worden. Bei sieben dieser 16 Patienten war die letzte Injektion zum Zeitpunkt des Einschlusses in unsere Studie bereits mehr als drei Jahre her. Die Patienten wurden sowohl aus der neurologischen Ambulanz der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel sowie aus weiteren neurologischen Ambulanzen Deutschlands rekrutiert.

Die zweite Gruppe bestand aus 31 gesunden Kontrollpersonen, welche über entsprechende Aushänge im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel und Umgebung sowie der Blutspendezentrale des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Kiel rekrutiert wurden. Hier nahmen 14 Frauen und 17 Männer im Alter zwischen 30 und 68 Jahren teil. Das mittlere Alter betrug in dieser Gruppe $49,1 \pm 8,0$ Jahre.

Die Kontrollgruppe wurde also nach Alter und Geschlecht angepasst.

Als Ausschlusskriterien galten für beide Gruppen neurologische sowie psychiatrische Erkrankungen jeglicher Art in der Anamnese (neben dem Schreibkrampf), sowie die Ein-

nahme zentral wirksamer Medikamente, außerdem Schwangerschaft und das Tragen metallhaltiger und elektrischer Implantate. Auch professionelle Musiker sowie Schreibkräfte wurden von der Studie ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium stellte eine motorische Leistung in der sequentiellen „Finger - Tipp - Aufgabe“ (s. Abschnitt 2.4.1) außerhalb des 95% Konfidenzintervalls dar. Zusätzlich war ein behandlungsfreier Zeitraum mit Botulinumneurotoxin von mindestens drei Monaten in der Schreibkrampfgruppe Voraussetzung.

Sowohl die Schreibkrampfpatienten als auch die Gruppe der gesunden Kontrollpersonen mussten Rechtshänder sein.

Alle Probanden wurden vor Beginn der Studie über dieselbe und den Testumfang aufgeklärt (s. Anhänge 6.1 und 6.2; für die vorliegende Studie relevant: Teil A und C) und gaben ihr schriftliches Einverständnis (s. Anhänge 6.3 und 6.4; für die vorliegende Studie relevant: klinische und fMRT Untersuchung in Kiel), an den Untersuchungen teilzunehmen. Jeder Teilnehmer hatte das Recht, die Studie jederzeit abzubrechen.

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission in Kiel freigegeben und in Übereinstimmung mit der „Deklaration von Helsinki“ durchgeführt.

2.2 Studiendesign

In der Gruppe der Patienten wurde zunächst eine klinische Evaluation zur Diagnose und Einschätzung der Schwere des Schreibkrampfes durchgeführt. Dies geschah mit Hilfe einer ausführlichen Anamnese und einer neurologischen Untersuchung, welche auch einen Schreibtest beinhaltete. Beides wurde in Zusammenarbeit mit einer erfahrenen Neurologin durchgeführt.

Anschließend erfolgte eine MRT - Untersuchung der Probanden im MR - Scanner. Es wurden zunächst T_1 - gewichtete strukturelle MR - Bilder angefertigt. Daraufhin wurde eine funktionelle MRT - Messung über echoplanare Bildakquisition (EPI) während eines motorischen Paradigmas durchgeführt. Die Probanden waren instruiert, eine Fingerbewegung (sequentielle Finger - Tipp - Aufgabe), welche ihnen über einen Monitor präsentiert wurde, mit der linken Hand so schnell und so fehlerfrei wie möglich durchzuführen.

Die durch die motorische Aufgabe gewonnenen Verhaltensdaten werteten wir mit SPSS (IBM SPSS Statistics 19) aus. Die im MR - Scanner gewonnenen Daten wurden mit der Bildverarbeitungssoftware SPM8 und Matlab bearbeitet und anschließend einer statistische Analyse zugeführt. In einer ersten Analyse untersuchten wir Unterschiede in der

Aktivierung der verschiedenen Gehirnregionen anhand der funktionellen MR - Bilder. In einer weiteren Analyse wurde die Methode der Voxel basierten Morphometrie angewandt, um strukturelle Unterschiede der verschiedenen Gehirnregionen aufzudecken. In Kapitel 2.4 werden die Methoden genauer beschrieben.

2.3 Klinische Evaluation

Die Anamnese der Schreibkrampf Patienten klärte folgende Fragen ab:

- Seit wie vielen Jahren besteht die Dystonie der betroffenen Hand?
- Wie viele Stunden verbrachte der Patient zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich am Tag mit Schreiben?
- Bestand zum Zeitpunkt des Auftretens eine besondere Art von Stress?
- Wie wurde die Erkrankung bisher behandelt?
- Wurde Botulinumneurotoxin gespritzt?
- Wenn ja, war die Behandlung mit Botulinumneurotoxin erfolgreich oder nicht?
- Wann wurde zum letzten mal Botulinumneurotoxin gespritzt?
- Gibt es in der Familie Angehörige, die ebenfalls unter einer Dystonie leiden?

Anschließend wurde der Patient aufgefordert das Schreiben mit der betroffenen Hand (rechte Hand) zu demonstrieren, um Art und Ausprägung des Schreibkrampfes genauer zu bestimmen. Außerdem wurde untersucht, ob eine sogenannte Spiegeldystonie beim Schreiben mit der nicht betroffenen Hand vorliegt.

Um die Schwere des Krampfes besser klassifizieren zu können, wurde ein Video von jedem Patienten angefertigt. Der Patient wurde hierbei aufgefordert zehnmal den Testatz „*Die Wellen schlagen hoch*“ auf ein auf dem Tisch befestigtes, weißes DIN A4 Blatt zu schreiben, ohne zwischen den Sätzen zu pausieren. Dieser Satz wurde bereits in diversen Studien [3, 59] verwendet, wodurch wir eine entsprechende Vergleichbarkeit gewährleisten konnten. Hierbei wurde eine Filmaufnahme von allen Seiten des Arms angefertigt. Diese wurde später anonymisiert mit Hilfe der *Writer's Cramp Rating Scale* (WCRC nach Wissel) (s. Anhang 6.5) durch eine Neurologin ausgewertet. Die WCRC bewertet

Schreibhaltung, Schreibgeschwindigkeit und das Auftreten von Tremor. Je höher das Gesamtergebnis der WCRS (Maximum 30 Punkte), desto stärker ausgeprägt die Dystonie während des Schreibens. Zusätzlich wurde die Ausprägung der Dystonie mittels der *Arm Dystonia Disability Scale* (ADDS nach Fahn) beurteilt (s. Anhang 6.6). Diese quantifiziert die Behinderung auf einer Skala von 0 - 100%, wobei 100% keiner Behinderung, also einer normalen Motorik entsprechen. 95% Testergebnis beschreiben geringe Verkrampfungen der Finger, der Hand oder des Armes, welche aber noch zu keiner Einschränkung im Alltag führt. Bei einem Wert von 90% ist der Patient bereits sozialmedizinisch betroffen, beklagt jedoch noch keine anderen Einschränkungen der Aktivitäten im Alltag durch die Armdystonie. Sind bereits funktionelle Einschränkungen im Alltag vorhanden, werden die zutreffenden Einschränkungen in einer Liste vom Patienten angekreuzt und hieraus der Behinderungsgrad errechnet. Hier werden in sieben Kategorien, wie Schreiben, Essen oder Hygiene jeweils 1 - 3 Punkte vergeben (1 Punkt = geringe, 2 = mäßige, 3 = deutliche Probleme).

2.4 Methoden

2.4.1 Sequentielle Finger - Tipp - Aufgabe

Die Probanden wurden über den genauen Ablauf der sequentiellen Finger - Tipp - Aufgabe, welche sie im MR - Scanner absolvieren sollten, im Vorhinein aufgeklärt. Die Übung wurde den Probanden hierbei demonstriert. Durch ein kurzes Ausprobieren wurde sichergestellt, dass die Probanden die Übung verstanden hatten und durchführen konnten. Der eigentlich Lernvorgang fand jedoch erst im Scanner statt.

Im MR - Scanner liegend erhielten die Probanden eine Tastatur an die linke, nicht dominante und nicht dystone Hand. Diese bestand aus einem Tastenblock mit vier nummerierten Tasten (2-3-4-5), entsprechend der Finger 2 - 5. Die Taste 2 stand hierbei für den Zeigefinger und die Taste 5 für den kleinen Finger. Die dazwischen gelegenen Tasten 3 und 4 wurden entsprechend von Mittel- und Ringfinger bedient (s. Abbildung 2.1). Die Finger lagen während der Aufgabe auf den entsprechenden Tasten und die Tastatur wurde mit einem Klettverschluss am Handgelenk befestigt, um nicht zu verrutschen. In Anlehnung an Walker et al. [130] bestand die Aufgabe darin, eine fünfstellige numerische Sequenz (5-2-4-3-5) so schnell und so fehlerfrei wie möglich zu tippen. Die Aufgabe war in Blöcke von 30 Sekunden Tippen und 30 Sekunden Pause unterteilt. Jeder Block wurde

15 mal wiederholt, so dass sich die gesamte Aufgabe über einen Zeitraum von 15 Minuten erstreckte (s. Abbildung: 2.2). Anweisungen wurden über einen Bildschirm, welcher über einen im MR - Scanner befestigten Spiegel für die Probanden sichtbar war, gegeben. So wurde die numerische Sequenz dem Probanden während der Ausführung der gesamten Aufgabe auf dem Bildschirm angezeigt. Dies geschah, um die Arbeitsgedächtniskomponente der Übung zu minimieren. Jede gedrückte Taste ließ für 100 ms einen schwarzen Ring auf dem Bildschirm erscheinen, um dem Probanden zu signalisieren, dass er eine Taste gedrückt hatte. Ein Feedback über die „Genauigkeit“, welche wir als Anzahl korrekter Sequenzen pro Block definierten (s.u.), wurde dem Probanden nicht angezeigt. In den zwischengeschalteten 30 Sekunden Pausen erschien für den Probanden gut sichtbar das Wort „Pause“ auf dem Bildschirm. Als Verhaltensdaten wurden die Gesamtanzahl der Anschläge und die Antwort der getippten Tasten vom Computer gespeichert. Die Rohdaten wurden über das Programm E - Prime (E - Prime 1.1, Psychology Software Tools Inc., Sharpsburg, USA) erfasst, die Weiterverarbeitung erfolgte über Excel, sodass sowohl die Anzahl der Anschläge eines jeden 30 Sekunden Blocks, von uns definiert als „Geschwindigkeit“, als auch die „Genauigkeit“ erfasst werden konnten. Anschließend wurde der Durchschnittswert der ermittelten Werte aller Probanden sowohl für die Geschwindigkeit, als auch für die Genauigkeit für jeden Zeitpunkt des Experiments errechnet. Die Definitionen sahen wie folgt aus:

Geschwindigkeit = Anzahl Anschläge / Block ,

Genauigkeit = Anzahl korrekter Sequenzen / Block .



Abbildung 2.1: Nummerierung der Finger 2 - 5 wie in der Finger - Tipp - Aufgabe angewandt.

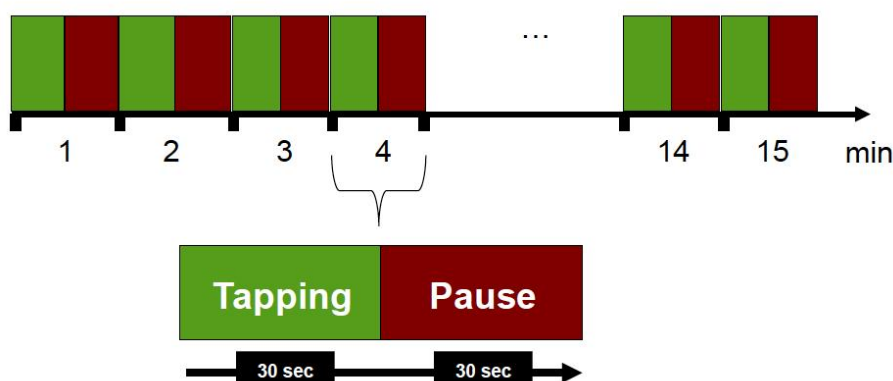


Abbildung 2.2: Blockdesign der Finger - Tipp - Aufgabe; 15 Blöcke (oberer Teil der Abb.: Block 1-15) aus je 30 Sekunden Tippen (grün) und 30 Sekunden Pause (rot); Gesamtzeit = 15 min.; Der obere Teil der Abb. gibt eine Gesamtübersicht über den zeitlichen Ablauf des Experiments, der untere Teil zeigt einen Ausschnitt eines einzelnen Blocks.

2.4.2 MRT - Bildakquisition

Es wurden sowohl strukturelle (anatomische) T_1 - gewichtete Bilder als auch ereignisbezogene funktionelle MR - Bilder während einer sequentiellen Finger - Tipp - Aufgabe aufgenommen. Für die Erhebung der strukturellen und funktionellen Bild - Volumina wurde ein Philips Achieva 3 Tesla Ganzkörperscanner mit einer 8 - Kanal - SENSE - Kopfspule des Instituts für Neuroradiologie der Universitätsklinik Kiel verwendet. Für die Bildschirmpräsentation der Finger - Tipp - Aufgabe sowie Aufnahme und erste Analysen der Verhaltensdaten nutzten wir das IFIS - fMRI System (Integrated Functional Imaging System, Invivo, Gainesville, FL, USA), ein Hard- und Software Tool zur Implementierung von Verhaltensexperimenten in klinische fMRT Experimente.

2.4.3 Funktionelle MR - Bilder

Zur funktionellen Messung unter kontinuierlicher Bilderhebung nutzen wir eine EPI - Sequenz in axialer Schnittführung. Wichtige Parameter, welche die Sequenz der vom MR - Scanner abgegebenen HF (s. Abschnitt 1.4) beschreiben, sind die Repetitionszeit (engl. time of repetition = TR) und die Echozeit (engl. time of echo = TE). Der Flipwinkel steht für den Winkel des HF. Die Abkürzung FoV (engl. Field of View = FoV) beschreibt die Größe des Messfeldes. Wir verwendeten die folgenden Parametern:

$TR = 2500$ ms, $TE = 36,4$ ms, $FoV = 216 \times 216 \times 125,1$ mm³, Flipwinkel = 90°.

Wir nahmen insgesamt 38 Schichten mit einer Schnittdicke von 3 mm auf. Die Lücke (engl. Gap) zwischen den Schichten betrug 0,3 mm und die Schichtauflösung $3,4 \times 3,4$ mm². Insgesamt nahmen wir 362 Bilder auf, darunter befanden sich jedoch zwei Testaufnahmen zu Beginn der Messung.

Der Messbereich umfasste das gesamte Gehirn vom Vertex bis zum unteren Bereich des Cerebellums.

2.4.4 Strukturelle MR - Bilder

Die strukturelle Hirnanatomie eines jeden Probanden wurde mit einer dreidimensionalen, T_1 - gewichteten MPRAGE - Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) in sagittaler Schichtführung erhoben. Die Parameter verhielten sich wie folgt:

$TR = 7,8$ ms, $TE = 3,6$ ms, $FoV = 240 \times 240 \times 160$ mm³, Flipwinkel = 8°.

Wir nahmen diesmal 160 Schichten mit einer Schnittdicke von 1 mm auf. Die Schichtauflösung betrug $1,0 \times 1,0$ mm².

Außerdem wurden T_2 - Flair Bilder von jedem Patienten aufgenommen. Diese wurden entsprechend der Vorgaben durch die Ethikkommission einem Neuroradiologen zum Befunden vorgelegt.

2.4.5 Bildbearbeitung

Wir verwendeten die Software SPM 8 (statistical parametric mapping; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) zur Bildbearbeitung. Es handelt sich hierbei um eine Anwendung innerhalb der numerischen Software MATLAB 7.11.0 (Math Works Inc). Unsere gewonnenen Bilddatensätze wurden hierfür in die SPM Software eingelesen. In einem ersten Schritt wurden unsere aufgenommenen MR - Datensätze mit Hilfe dieser Software einer Vorverarbeitung (engl. Preprocessing) unterzogen. Diese setzt sich aus vier Schritten zusammen:

1. Bewegungskorrektur (engl. realignment)
2. Normalisierung (engl. normalisation)

3. Koregistrierung (engl. coregistration)
4. Glättung (engl. smoothing).

Zu Beginn führten wir die Bewegungskorrektur der einzelnen funktionellen EPI - Bilder durch. Das erste Bild diente hierbei als Referenzbild, nach welchem die übrigen Bilder ausgerichtet und zur Deckung gebracht wurden. Verschiebungen bis zu 2 mm und $0,5^\circ$ Rotation können so von der Software korrigiert werden.

Die Normalisierung erfolgte zur besseren Vergleichbarkeit der Anatomie der Probanden. Es wird eine räumliche Anpassung der MR - Volumina der T_1 - gewichteten Bilder auf das Referenzgehirn des *Montreal Neurological Institute* (MNI - Koordinatensystem) vorgenommen. Nach der Normalisierung liegen gleiche anatomische Strukturen der unterschiedlichen Probanden an denselben Koordinaten im Gehirn. Dies ist Voraussetzung für eine statistische Gruppenanalyse, da hier einzelne Aktivierungen bzw. Konzentrationen grauer Substanz nach deren Lokalisation zwischen den Probanden vergleichbar gemacht werden sollen.

Nun wurden die funktionellen bewegungskorrigierten EPI - Bilder mit den anatomischen 3D - Bildern koregistriert, d.h. ebenfalls zur Deckung gebracht. Hier findet eine Fusion von Bildern unterschiedlicher Modalitäten statt. In unserem Falle die Fusion der Mittelwerte aller EPI - Volumina mit den anatomischen Strukturen des hochauflösenden T_1 - Volumens. Die verknüpfende Umwandlung dieser Koregistrierung und die Normalisierung der T_1 - Bilder nutzten wir, um eine normalisierte Form der EPI - Bilder zu erzeugen. Dieser Schritt optimierte die räumliche Normalisierung zusätzlich, da eine komplexe, nicht lineare, räumliche Normalisierungsfunktion besser durch ein hochauflösendes T_1 - gewichtetes Strukturbilder bestimmt werden kann als durch EPI - Bilder mit niedrigerer Auflösung und geringerem Kontrast.

Zum Schluss wurden die MR - Bilder geglättet. Hierbei wurden die Datensätze einer Gaußschen Filterung mit einer Filtermaske (kernel) von 8 mm Halbwertsbreite (engl. full width half maximum = FWHW) unterzogen. Um echte Aktivierungen besser von Störsignalen unterscheiden zu können, werden bei der Gaußschen Filterung große Signalsprünge innerhalb der Datensätze eliminiert, indem Bildpunkte mit benachbarten Punkten verknüpft werden. Die Glättung ist Voraussetzung für eine optimale Datenauswertung und erlaubt die Anwendung der *Gaußschen Random Field - Theorie* in der weiteren statistischen Analyse (s. Abschnitt 2.5.2).

Nach diesen Vorverarbeitungsschritten waren die MR - Datensätze bereit für die statistische Analyse.

2.5 Statistische Analyse

Nach der Vorverarbeitung erfolgte eine statistische Analyse sowohl der Verhaltensdaten als auch der aufgenommenen MR - Datensätze.

Zuerst wurden die Ergebnisse der sequentiellen Finger - Tipp - Aufgabe statistisch ausgewertet. Anschließend wandten wir zwei unterschiedliche MRT - Bildgebungstechniken zur Auswertung unserer Datensätze an. Es wurde eine statistische Analyse sowohl der funktionellen MR - Bilder über die gemessene BOLD - Aktivität durchgeführt als auch eine Analyse der T_1 - gewichteten strukturellen MR - Bilder in Form der VBM erstellt.

2.5.1 Sequentielle Finger - Tipp - Aufgabe

Die statistische Analyse der Verhaltensdaten der sequentiellen Finger - Tipp - Aufgabe wurde mit der Statistik- und Analysesoftware SPSS (Statistic Package for Social Sciences; www.spss.com) für Windows (Version 19) durchgeführt.

Es wurden zwei separate *2 - faktorielle Varianzanalysen* (ANOVA engl. = ANalysis Of VAriance) mit anschließendem *post hoc t - Test* durchgeführt, um signifikante Interaktionen aufzudecken. Eine ANOVA untersucht inwieweit die Varianz einer Zielvariablen durch eine oder mehrere Einflussvariablen (Faktoren) erklärt werden kann, d.h. es wird untersucht ob zwei Stichproben unterschiedlicher Populationen sich hinsichtlich ihrer Varianz unterscheiden. Hierzu werden die Mittelwerte der Zielvariablen errechnet und innerhalb der durch die Faktoren definierten Stufen (Faktorstufen) verglichen. Als die Zielvariablen beeinflussende Faktoren untersuchten wir den Faktor „Gruppe“ (Patient, Kontrolle) und den Faktor „Anzahl der Blöcke“ (1 - 15). In einer ersten Analyse spezifizierten wir deren Einfluss auf die Geschwindigkeit (Zielvariable 1) und in einer zweiten Analyse deren Einfluss auf die Genauigkeit (Zielvariable 2). Geschwindigkeit und Genauigkeit definierten jeweils die abhängige Variable. Der Faktor „Anzahl der Blöcke“ untersuchte die Varianz der Geschwindigkeit (1. Analyse) bzw. der Genauigkeit (2. Analyse) innerhalb einer Testperson selbst. Der Faktor „Gruppe“ hingegen prüfte die Varianz zwischen den einzelnen Testpersonen.

Bei fehlender Sphärizität führten wir eine *Greenhouse - Geisser Korrektur* durch.

Sphärizität bedeutet, dass die Korrelationen zwischen den Faktorstufen homogen sind. Kann die Homogenität der Fehlervarianzen nicht erfüllt werden, ist eine Korrektur nötig. Das Fehlen von Homogenität ist jedoch Voraussetzung für Varianzanalysen ohne Messwertwiederholung.

Aus den ANOVAs ergaben sich als Prüfwerte sogenannte F - Werte, welche jeweils auf Signifikanz geprüft wurden. Das Signifikanzlevel setzten wir für alle Analysen auf einen p - Wert von $\leq 0,05$. Zusätzlich zu den signifikanten F - Werten wandten wir *post hoc t - Test* an. Hierbei handelt es sich um Paarvergleiche, welche klären sollten, wo genau ein signifikanter Unterschied liegt, d.h. zwischen welchen Paaren.

Da in unseren Analysen der komplexen sequentiellen Finger - Tipp - Aufgabe ein möglicher Lernprozess zu berücksichtigen ist, war eine zusätzliche Analyse nötig. Hierbei untersuchten wir das motorische Lernverhalten eines jeden Probanden, um Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollen aufzudecken. Um einen möglichen Lernprozess zu modellieren, nahmen wir eine Lernkurve, wie sie von Hull [61] und Noble [94] entwickelt wurde, an. Diese versucht einen Lernprozesse nach der *Trial - Error - Methode* (*Versuchs - Irrtums - Methode*) abzubilden. Wir passten das ursprüngliche Model von Hull und Noble an und verwendeten folgende parametrische Lernkurve:

$$\frac{NoCorrSeq_n}{C} = a \left(\frac{I}{C} \right)^{r^n}, \quad (2.1)$$

wobei $NoCorrSeq_n$ die Anzahl korrekter Sequenzen für jeden Block $n = 1 \dots 15$ darstellt. Eine Normalisierung wird durch die Konstante C erreicht. Diese entspricht der Maximalanzahl korrekter Sequenzen, welche von einem Probanden in einem der Blöcke getippt wurde und einen Wert von $C = 26$ annimmt. Hierdurch wurde das motorische Lernverhalten in einem Intervall zwischen 0 und 1 skaliert. Die Konstante $I = 7,72$ beschreibt die hypothetische initiale Leistung in der Finger - Tipp - Aufgabe und ist definiert als Durchschnittswert korrekter Sequenzen aller Probanden im ersten Block. Die Parameter a und r wurden für jeden Patienten individuell bestimmt und beschreiben die jeweilige asymptotische Leistung a und das exponentielle Verhalten r . Basierend auf diesem Model klassifizierten wir unter allen Probanden Untergruppen mit „erfolgreichen“ (r - Parameter $< 0,99$) und „unzureichenden“ (r - Parameter $\geq 0,99$) Lernern. Hierbei fanden wir 18 Patienten und 18 Kontrollprobanden mit einem „erfolgreichen“ Lernverhalten.

2.5.2 Funktionelle MR - Bilder

Die statistische Analyse der funktionellen Bilder erfolgte mit der Software SPM8 als Matlab Anwendung.

Wir führten hierfür auf Probandenebene drei sogenannte *First Level Analysen* (*Analyse des zeitlichen Verlaufs*) und drei auf der Gruppenebene sogenannte *Second Level Analysen* (*Random Effekt Analyse*) durch.

Entsprechend der sequentiellen Finger - Tipp - Aufgabe wandten wir für die *First Level Analyse* das häufig genutzte Blockdesign an. Dieses bestand aus 15 Blöcken von jeweils 30 Sekunden Tippen und 30 Sekunden Pause. Bei einem Blockdesign wird die Aktivierung während einer bestimmten Bedingung, in unserem Fall der Finger - Tipp - Aufgabe, mit einer Kontrollbedingung, in unserem Fall der Pause, verglichen. Dies geschieht, um Regionen zu identifizieren, welche während dieser Bedingung (Finger - Tipp - Aufgabe) vermehrt aktiviert werden. Hierbei erwartet man in einer aktiven Hirnregion einen Signalverlauf in Form einer steil ansteigenden und anschließend wieder abfallenden Kurve. Da die hämodynamische Antwort jedoch erst 2 - 6 Sekunden nach der neuronalen Aktivität erfolgt [73], muss diese Verzögerung bei der Datenauswertung für jedes Voxel moduliert werden. Dies geschieht durch Verrechnung der durch die zeitliche Abfolge definierten Bedingungen mit einer kanonischen, hämodynamischen Antwortfunktion. In einer zweiten und dritten *First Level Analyse* definierten wir zusätzlich je einen modulierenden Regressor. Als Regressoren setzten wir einmal die Geschwindigkeit und einmal die Genauigkeit ein. Dies geschah, um neuronale Veränderungen in Verbindung mit einem Trainingseffekt über die Zeit aufzudecken. Diese zwei Parameter korrelierten miteinander, da nur die Probanden sorgfältig lernten, welche mit hoher Frequenz und korrekten Sequenzen tippten.

Mit der *First Level Analyse* untersuchten wir das Auftreten eines differentiellen Effektes innerhalb der Gruppen. Hierbei wurde der Aktivierungszustand der Bedingung A mit dem der Bedingung B innerhalb eines einzelnen Probanden verglichen. Bedingung A entsprach der Finger - Tipp - Aufgabe und Bedingung B der Pause. Es wurde für jedes Voxel geprüft, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Aufnahmebedingungen und den vorliegenden Aktivierungsschwankungen vorlag. Mit Hilfe von *t - Tests* testeten wir anschließend individuelle Unterschiede der BOLD - Aktivität während Tipp- und Ruhebedingung. Durch Einsatz der Regressoren war es uns möglich, eine stattfindende Modulation der BOLD - Aktivität durch die Geschwindigkeit bzw. die Genauigkeit zu

berücksichtigen.

Anschließend führten wir drei *Second Level Analysen* durch, in welche die jeweiligen Ergebnisse der drei *First Level Analysen* einfließen. In einer solchen Analyse wird das Auftreten eines Effekts zwischen den Gruppen untersucht. Hierzu werden die Ergebnisse der Kontraste aus den *First Level Analysen* für die verschiedenen Gruppen verglichen. Mit diesem statistischen Verfahren können Aussagen über das Auftreten eines Effektes in einer größeren Population bzw. Rückschlüsse auf die Allgemeinbevölkerung getroffen werden.

Um mögliche altersabhängige Effekte zu kompensieren, modellierten wir „Alter“ sowie „Geschlecht“ als Störvariable. In der Patientengruppe setzten wir in einer weiteren *Second Level Analyse* neben Alter und Geschlecht zusätzlich die „Erkrankungsdauer“ als Kovariate ein. Dies geschah, um eine mögliche Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer und der gemessenen BOLD - Aktivität zu untersuchen.

Eine zusätzliche Analyse führten wir durch, um Unterschiede in der BOLD - Aktivität zu Beginn und gegen Ende des Experiments hervorgerufen durch Lerneffekte aufzudecken und diese so von dystoniebedingten Signalen differenzieren zu können. Das Experiment wurde zu diesem Zwecke in zwei Teile unterteilt. Teil 1 bildeten die ersten sieben Blöcke (1 - 7) und Teil 2 die letzten 7 Blöcke (9 - 15) der Finger - Tipp - Aufgabe. Der BOLD - Effekt der Tippbedingung in Teil 2 wurde vom jenem in Teil 1 subtrahiert. Wir wandten zwei unterschiedliche Analysen an, um den Lerneffekt zu untersuchen:

In einem ersten Modell verglichen wir den BOLD - Effekt im Tipp - Experiment aus Teil 1 direkt mit dem aus Teil 2. Zur Analyse individueller Unterschiede korrelierten wir in einem zweiten Modell den BOLD - Effekt eines jeden Blocks mit dem Lernparameter r . In beiden Analysen achteten wir sowohl auf Gesamt - und als auch auf mögliche Gruppeneffekte.

In eine zusätzliche Kontrollanalyse schlossen wir nur diejenigen Probanden ein, die gemäss des oben erwähnten Lernparameter ($r < 0.99$) ein erfolgreiches Lernverhalten zeigten. Es wurden 18 Patienten und 18 Kontrollprobanden eingeschlossen.

2.5.3 Voxel basierte Morphometrie

Die VBM ist ein statistisches Analyseverfahren um einen voxelweisen (voxel - basierten) Vergleich lokaler Konzentrationen an grauer (oder weißer) Substanz zwischen zwei Gruppen von Versuchspersonen anhand von MR - Datensätzen durchzuführen [2]. Mit Hilfe

der VBM sind quantitative Messungen von dreidimensionalen Gehirnstrukturen und deren statistische Vergleiche möglich. Es können Aussagen über regionale Volumenunterschiede zwischen zwei Gruppen, wie sie z. B. durch Atrophie hervorgerufen werden, getroffen werden. Für gewöhnlich wird die VBM auf hochauflösende T_1 - gewichtete, dreidimensionale, strukturelle MR - Datensätze angewandt. Zur Datenverarbeitung nutzen wir die VBM Toolbox in SPM8. Die VBM wurde von Wright et al. [134] und Ashburner und Friston [2] eingeführt. Ein Voxel (Volumenelement) entspricht dem dreidimensionalen Äquivalent eines Pixel. Ein jedes Voxel wird auf seine Anteile an grauer und weißer Substanz oder Liquor geprüft und diesem entsprechend ein Farbwert zugeordnet. Die Anteile können anschließend zwischen den Gruppen verglichen werden. In unserer Studie wurde für jedes Voxel die Konzentration der zerebralen grauen Substanz mit der gesunder Kontrollen verglichen. Für die VBM wurden die strukturellen MR - Bilder aller Studienobjekte in einem ersten Schritt auf einen stereotaktischen Raum normalisiert und daraufhin in graue und weiße Substanz sowie Liquor segmentiert. Nun wurden die aus dieser Segmentierung gewonnenen lokalen Wahrscheinlichkeitskarten der grauen Substanz mit Hilfe der entsprechenden lokalen Funktionaldeterminante des Deformationsfeldes multipliziert. Durch diese Modulation erhielten wir lokale Wahrscheinlichkeitskarten der grauen Substanz, welche das lokale Volumen der Messungen anzeigten. Anschließend wurden die Karten einer Glättung (Smoothing) mit einer Filtermaske von 12 mm Halbmaximalbreite unterzogen. Nach dieser Vorverarbeitung wurden die Datensätze in einer statistischen Analyse verglichen, um Gruppenunterschiede aufzudecken. Als Modell wurden in unserer Analyse das sogenannte *Generalisierte Lineare Modell* (GLM) angenommen, welches als eine Verallgemeinerung des klassischen linearen Regressionsmodells, mit nicht notwendig normalverteilten Zielvariablen, verstanden werden kann. In einer ersten Analyse verglichen wir die beiden Gruppen, indem wir einen Gruppenfaktor (zwei Ebenen: Patienten und Kontrollen) und drei Störvariablen modellierten. Die Störvariablen „Gesamthirnvolumen“ und „Alter“ wurden verwendet, um eine mögliche Varianz der grauen Substanz auf Grund von Unterschieden in Kopfgrößen und den normalen Alterseffekten (z.B. kortikale und subkortikale Atrophie im Alter) zu kompensieren und so eine bessere Korrelationsanalyse zu ermöglichen. Den Einsatz der Kovariaten „Geschlecht“ erachteten wir zusätzlich als nötig, da ein signifikanter Effekt des Geschlechtes auf die Gehirnmorphologie, auch unter Berücksichtigung des größeren Gesamtgehirnvolumens bei Männern, bekannt ist [48]. Anschließend führten wir in der Gruppe der Schreibkrampfpatienten eine zweite Regressionsanalyse durch. Hierbei wurde, da wir zusätzlich an Veränderungen der Gehirnmorpho-

logie in Korrelation mit der Erkrankungsdauer interessiert waren, die „Erkrankungsdauer“ als Faktor eingesetzt. Die Kovariaten „Gesamtgehirnvolumen“, „Alter“ und „Geschlecht“ modellierten wir weiter als Störvariablen.

2.5.4 Regions of Interest und Small Volume Corrections

Der Begriff *Region of interest* (ROI) bzw. *Volume of interest* (VOI) bezeichnet in der Bildverarbeitung diejenigen Areale, welche für die Auswertung von besonderer Relevanz sind und somit in die Analyse eingebunden werden. Die Basalganglien, besonders Putamen und Pallidum, scheinen bei Patienten mit fokaler Dystonie eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der Erkrankung zu spielen [53]. Wie in Vorstudien [11, 12, 15, 32, 42, 50, 103] bereits gezeigt werden konnte, kommt es in diesen Regionen zu Veränderungen der BOLD - Aktivität und des Volumens an grauer Substanz. Die Volumina des Putamen und des Pallidum beider Hemisphären stellten also unsere VOIs dar. Wir verwendeten die im sogenannten AAL - Atlas (engl. Automated Anatomical Labeling) definierten Regionen für Putamen und Pallidum. Der AAL - Atlas ist ein dreidimensionaler digitaler Atlas des menschlichen Gehirns, welcher 2002 von Tzourio - Mazoyer et al. [125] entwickelt wurde und in der Forschung zur Identifizieren aktivierter Hirnregionen in der funktionellen Bildgebung herangezogen wird.

Um signifikante Unterschiede der BOLD - Aktivität bzw. des Volumens an grauer Substanz aufzudecken, führten wir sogenannte *Small Volume Corrections* (SVC) durch. Hierbei beschränkten wir die zu vergleichende Gehirnregionen auf unsere VOIs Putamen und Pallidum. Mit Hilfe einer *Small Volume Correction* sind durch a priori definierte Regionen Einschränkungen des Suchvolumens auf einen bestimmten Bereich des Bildes, die VOIs, möglich. Diese Regionen wurden, wie bereits erläutert durch regionale Hypothesen, welche durch die Ergebnisse vorangegangene Studien aufgestellt werden konnten, definiert. Durch die Beschränkung der Analyse auf eine regionale Hirnstruktur, in welcher ein Aktivitäts- oder Volumenunterschied vermutet wird, steigt die Sensitivität der Analyse. Hierdurch verringert sich wiederum die Anzahl der durchzuführenden Tests, für welche korrigiert werden muss.

Für diese VOIs errechneten wir durch eine *Gaußschen Random Field - Theorie* die *Family wise error - Rate* (FWE - Rate) für multiple Vergleiche mit einem p - Wert von $p < 0,05$, indem wir das Volumen des Pallidum und des Putamens (bilateral) kombinierten. Die FWE - Rate entspricht in der Statistik der Wahrscheinlichkeit wenigstens eines Fehlers

erster Art. Ein Fehler erster Art beschreibt eine irrtümlich abgelehnte Hypothese, d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass eine Hypothese abgelehnt wurde, welche in Wirklichkeit wahr ist. Zusätzlich wurde jeweils eine *Whole Brain - Analyse* mit Berechnung der FWE - Rate durchgeführt, um auch signifikante Veränderungen außerhalb dieser VOIs zu erfassen. Hier werden ohne vorherige Begrenzung auf eine einzelne Regionen, in welchen man Aktivitäten erwartet, alle Voxel im gesamten Gehirn ausgewertet.

Kapitel 3

Ergebnisse

Sechs der Probanden mussten aufgrund der im Folgenden aufgeführten Gründe aus unserer Analyse ausgeschlossen werden. Ausschlusskriterium war, wie schon im Abschnitt 2.1 erwähnt, eine Leistung außerhalb des 95% Konfidenzintervalls in der sequentiellen Finger - Tipp - Aufgabe, welches für alle Probanden berechnet wurde um Aktivierungseffekte auf Grund einer stark abweichenden Leistung zu minimieren. Drei Kontrollpersonen und zwei Patienten befanden sich außerhalb dieses Intervalls und wurden entsprechend aus den Analysen ausgeschlossen. Zusätzliches Ausschlusskriterium waren strukturelle Läsionen. So musste ein weiterer Patient auf Grund multipler kleiner vaskulärer Läsionen, welche unter anderem die Basalganglien betrafen, ausgeschlossen werden.

In die Analyse einbezogen wurden folglich 22 Patienten, darunter 12 Frauen und 10 Männer im Alter zwischen 27 und 70 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug $50,9 \pm 12,2$ Jahre und die durchschnittlich Erkrankungsdauer $14,2 \pm 7,6$ Jahre. In der Kontrollgruppe befanden sich nach Ausschluss noch 11 Frauen und 17 Männer im Alter zwischen 33 und 68 Jahren, welche wir in unsere Analysen einbeziehen konnten. Das mittlere Alter betrug in dieser Gruppe $51,8 \pm 7,4$ Jahre.

3.1 Klinische Evaluation

Die Diagnose eines Schreibkrampfes wurde bei allen Patienten anhand der Anamnese und der klinischen Untersuchung durch unsere Neurologin bestätigt. Die Ergebnisse der klinischen Evaluation werden in Tabelle 3.1 dargestellt. Alle Probanden, sowohl die Patienten als auch die gesunden Kontrollen waren Rechtshänder (Lateralitätsquotient: Patienten

94.90 ± 6.95 (Bereich: 77.8 – 100); gesunde Kontrollen 89.63 ± 9.58 (Bereich: 68.4 – 100.0)) gemäss des Oldfield Händigkeitstest [99]. Der Händigkeitstest wurde bei Patient P108 und P125 nicht durchgeführt.

3.2 Leistungsanalyse der sequentiellen Finger - Tipp - Aufgabe

Im Folgenden werden die Ergebnisse der *2 - faktoriellen Varianzanalysen* dargestellt.

Die erste Analyse erfolgte zur Abschätzung der Varianz der Tippfrequenz in Abhängigkeit der Faktoren „Gruppe“ (Patient, Kontrolle) und „Anzahl der Blöcke“ (1 - 15). Hier konnte ein Effekt für den Faktor „Anzahl der Blöcke“ auf die Tippfrequenz spezifiziert werden. Der durch die ANOVA errechnete F - Wert ergab für diesen Zusammenhang einen Wert von $F_{(4,23;203,104)} = 40,0$ (4,23 = Freiheitsgrad; 203,104 = Fehler des Freiheitsgrades) und lag mit einem p - Wert von $p < 0,001$ innerhalb des von uns definierten Signifikanzniveaus von $p \leq 0,05$. Es ergab sich demzufolge eine positive Korrelation zwischen dem Faktor „Anzahl der Blöcke“ und der Tippfrequenz. Sowohl in der Patientengruppe als auch in der Kontrollgruppe steigerten die Probanden mit Ablauf des Experiments (entspricht einer steigenden „Anzahl an Blöcken“) signifikant ihre Tippfrequenz. Die Frequenzsteigerung zeigte sich in der Patientengruppe durch eine Erhöhung der Anschläge pro Block von durchschnittlich $42.1 \pm 12,8$ auf $63,0 \pm 21,4$ und in der Kontrollgruppe von durchschnittlich $47,7 \pm 16,1$ auf $66,2 \pm 12,9$. Dies wird in Abbildung 3.1 durch den Verlauf der nicht linearen Regressionskurve veranschaulicht. Zwar starteten die Patienten mit einer geringeren Frequenz zu Beginn des Experiments. Sie tippen also insgesamt langsamer als die Probanden der Kontrollgruppe, doch zeigte sich keine signifikante Beeinflussung der Zielvariablen (Tippfrequenz) durch den Faktor „Gruppe“, da das geforderte Signifikanzniveau mit einem p - Wert von 0,27 nicht erreicht wurde ($F_{(1;49)} = 1,25$). Auch konnten wir keinen Zusammenhang der Zeit (= „Anzahl der Blöcke“) mit der Gruppe feststellen ($p = 0,94$).

In der zweiten Analyse untersuchten wir die Varianz der Genauigkeit, entsprechend der ersten Analyse in Abhängigkeit der Faktoren „Anzahl der Blöcke“ und „Gruppe“. Hier ergab sich ebenfalls ein signifikanten Effekt ($p < 0.001$) des Faktors „Anzahl der Blöcke“ auf die Zielvariable ($F_{(5,14;246,67)} = 14,88$). Dies zeigte sich in einer signifikanten Erhöhung der Genauigkeit mit steigender „Anzahl der Blöcke“, d.h. mit Fortlaufen des Experiments.

Patienten Nr.	Alter (Jahre)	Krankheits- dauer (Jahre)	Typ	Abstand letzte BT (Monate)	Dauer BT Behandlung (Jahre)	ADDS (%)	WCRS (Punkte)
P101	69	9	dyston	4	8	60,0	6
P103	52	7	einfach	14	0,3	72,9	10
P105	68	7	einfach	3	3,8	77,1	19
P106	49	10	dyston	n.v.	0	8,4	5
P107	43	9	dyston	60	3	68,6	22
P108	36	11	einfach	n.v.	0	64,3	8
P109	27	13	dyston	n.v.	0	55,7	10
P110	60	14	einfach	n.v.	0	72,4	6
P111	39	12	einfach	n.v.	0	51,4	17
P112	36	3	dyston	17	0,7	55,7	7
P115	56	14	einfach	5	10	60,0	10
P117	70	15	dyston	n.v.	0	68,6	13
P118	52	21	dyston	120	2	55,7	11
P119	35	21	dyston	36	0,5	48,9	14
P121	42	10	dyston	96	0,5	55,7	11
P122	59	13	dyston	120	0,5	51,4	6
P123	68	25	dyston	132	0,5	25,7	8
P124	50	17	dyston	96	3	42,9	8
P125	55	4	dyston	18	3	81,4	5
P127	51	19	dyston	3	4	72,9	3
P128	57	36	dyston	10	2	34,3	12
P129	42	22	einfach	6	1	68,6	11
Mittelwert	51,0	14,2		43,7	1,9	58,7	10,1
SD	12,2	7,6		48,8	2,6	14,4	4,8

Tabelle 3.1: Ergebnisse der klinischen Evaluation (Anamnese und Untersuchung) der 22 Patienten; insgesamt fand sich bei sieben ein einfacher und bei 15 Probanden ein dystoner Schreibkrampf; BT = Botuliumneurotoxin; n.v. = nicht verfügbar (Pat. wurde nie mit BT behandelt); SD = Standardabweichung.

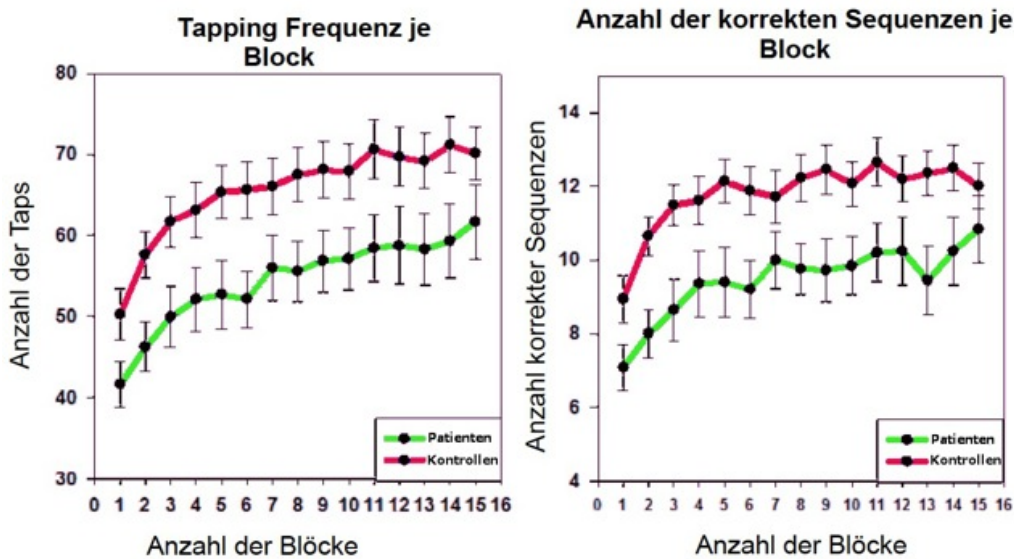


Abbildung 3.1: Verhaltensdaten der Patienten (grün) und der Kontrollen (rot), die linke Abbildung zeigt die Ergebnisse der Tippfrequenz je Block (Geschwindigkeit), die rechte die Ergebnisse der richtig getippten Sequenzen je Block (Genauigkeit); die Abbildungen zeigen je eine nicht lineare Regressionskurve, welche die Zunahme der Tippfrequenz bzw. Genauigkeit über die Zeit deutlich macht; beide Gruppen zeigten eine signifikante Verbesserung in Tippfrequenz und Genauigkeit über die Zeit ($p < 0,0001$); einen Gruppenunterschied konnten wir nicht feststellen ($p = 0,154$).

In der Kontrollgruppe zeigte sich eine Erhöhung der Genauigkeit von durchschnittlich $8,5 \pm 3,3$ auf $11,5 \pm 3,0$ fehlerfrei getippter Sequenzen pro Block. In der Patientengruppe stieg die Anzahl von $7,4 \pm 2,9$ auf $11,3 \pm 4,5$. Auch hier wies die Kontrollgruppe einen höheren Ausgangswert zu Beginn der Messung auf, doch konnte keine Beeinflussung durch den Faktor „Gruppe“ gezeigt werden, da der p -Wert mit $0,16$ auch hier außerhalb des geforderten Signifikanzniveaus lag. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.1 veranschaulicht. Wieder konnten wir keinen Zusammenhang von Zeit und Gruppe nachweisen, was bedeutet, dass das motorische Lernverhalten von Patienten und Kontrollen vergleichbar war.

Zusammengefasst kam es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Leistungssteigerung ($p < 0,0001$), sowohl der Tippfrequenz als auch der Genauigkeit während der Übung. Gruppenunterschiede konnten hingegen nicht nachgewiesen werden ($p = 0,154$), was bedeutet, dass das motorische Lernverhalten der Patienten mit dem der Kontrollen vergleichbar ist. In einer zusätzlichen Analyse identifizierten wir 18 „erfolgreiche Lerner“ in der Patientengruppe und 18 „erfolgreiche Lerner“ in der Kontrollgruppe.

3.3 Funktionelles MRT der sequentiellen Finger - Tipp - Aufgabe

Da beide Gruppen eine vergleichbare signifikante Verbesserung in der Anzahl der Tippfrequenz (Geschwindigkeit) und der korrekten Sequenzen (Genauigkeit) zeigten, errechneten wir die BOLD - Aktivität während der Lernphase der komplexen Finger - Tipp - Aufgabe. Wir fanden in unserer Analyse der fMRT - Daten beim Vergleich der Patienten mit den gesunden Kontrollen sowohl Hirnareale gleicher Aktivität als auch unterschiedlicher Aktivität:

Die *First Level Analyse* der sequentiellen Finger - Tipp - Aufgabe zeigte einen starken Effekt für beide Gruppen, d.h. eine signifikant erhöhte BOLD - Aktivität während der Ausführung der Aufgabe (= Finger - Tipp - Aufgabe; Bedingung A) im Vergleich zum Ruhezustand (= Pause; Bedingung B) auf beiden Seiten des Lobulus VI des Cerebellums, des Temporallappens, des mittleren und superioren Frontalkortex, des SMA, des sensomotorischen Kortex (M1 und S1), dem rechten Cingulum, des inferioren und superioren Parietallappens, des mittleren Occipitallappens, als auch der Inselrinde, dem Putamen und dem Thalamus. Dies war in beiden Gruppen, also sowohl für die Patienten als auch bei den Kontrollen der Fall. Die Maxima der BOLD - Aktivität in den jeweiligen Hirnarealen sind in Tabelle 3.2 dargestellt.

Signifikante Unterschiede der BOLD - Aktivität zwischen Kontrollen und Patienten (*Second Level Analyse*) hingegen konnten wir aufdecken, indem wir eine SVC durchführten. Nach dieser Korrektur sahen wir bei den Patienten eine geringere BOLD - Aktivität im Vergleich zur Kontrollgruppe in den im Folgenden beschriebenen Hirnregionen und entsprechenden Koordinaten im Talairach - Koordinaten - System:

Eine geringere Aktivität konnten wir im rechten anterioren Putamen mit der stärksten Differenz für die Koordinaten $x, y, z = 22, 0, 6$ nachweisen. Die FWE - Rate nach Durchführung der *Gaußschen Random Field - Theorie* betrug $P_{SVC/FWE} = 0,02$. Außerdem fanden wir eine geringere BOLD - Aktivität im linken anterioren Pallidum mit der stärksten Differenz für die Koordinaten $x, y, z = -12, 6, 4$ mit einer FWE - Rate von $P_{SVC/FWE} = 0,01$. Die entsprechenden Koordinaten und Daten der Aktivierungen sind in Tabelle 3.3 dargestellt. Abbildung 3.2 zeigt die Aktivität in Putamen und Pallidum in MR - Schnitten, auf welchen diese für den Betrachter gut zu erkennen sind und die auf ähnlicher Höhe liegen wie die Ergebnisse der VBM.

Eine positive Korrelation ergab sich in der regressorabhängigen zweiten und dritten

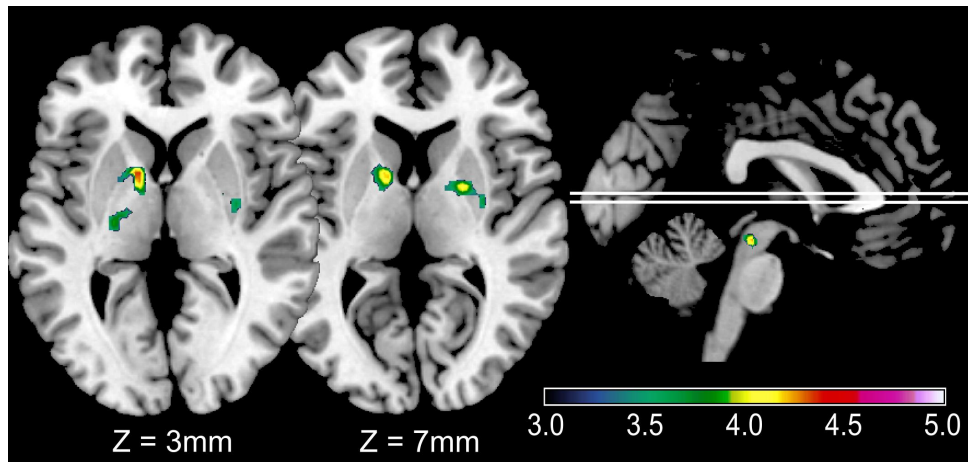


Abbildung 3.2: Visuelle Darstellung der Ergebnisse der fMRT - Analyse aus SPM; dargestellt ist eine statistische Karte der fMRT - Analyse der sequentiellen Finger - Tipp - Aufgabe: Die Patienten zeigten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen ein vermindertes BOLD - Signal im rechten anterioren Putamen und im linken anterioren Pallidum; die rechte Seite des Betrachters entspricht der rechten Hemisphäre des Probanden; der Z - Wert entspricht der Höhe des dargestellten Schnitts auf der Z - Achse im Talairach - Koordinaten - System; die Stärke des jeweiligen Effekts ist entsprechend der Skalierung rechts unten im Bild farbig dargestellt.

First Level Analyse zwischen Geschwindigkeit und BOLD - Aktivität sowie zwischen Genauigkeit und BOLD - Aktivität für den sensomotorischen Kortex (M1 und S1) und das SMA. Mit höherer Geschwindigkeit lag die stärkste Erhöhung der BOLD - Aktivität im rechten sensomotorischen Kortex mit den Koordinaten $x, y, z = 38, -24, 56$ ($P_{SVC/FWE} = 0,03$) und mit steigender Genauigkeit im rechten sensomotorischen Kortex: $x, y, z = 38, -24, 54$ ($P_{SVC/FWE} = 0,0003$). Zwischen den Gruppen ergab sich für die regressorenabhängigen *Second Level Analysen* kein signifikanter Unterschied.

Die Krankheitsdauer zeigte keinen Einfluss auf die BOLD - Aktivität in der Patientengruppe.

Zusätzlich analysierten wir die BOLD - Effekte während der Tippbedingung zu Beginn des Lernprozesses (Block 1 - 7) und gegen Ende des Experiments (Block 9 - 15) und suchten nach Unterschieden. Wir fanden in einem direkten Vergleich (erstes Modell) ein abnehmendes BOLD - Signal im visuellen Kortex (Sulcus calcarinus), im Precuneus (Teil des medialen Hirnmantels zwischen Okzipitallappen und Lobulus paracentralis) und im Vermis cerebelli (unpaarer Mittelteil des Cerebellums) bei beiden Gruppen. Die Korrelationsanalyse der BOLD - Differenzen und des Lernparameters r (zweites Modell) zeigte

keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Die zusätzliche Analyse, welche nur „erfolgreiche Lerner“ miteinbezog und zur Kontrolle durchgeführt wurde, zeigte vergleichbare Ergebnisse.

3.4 Voxel basierte Morphometrie

3.4.1 Unterschiede zwischen den Gruppen

Für unser in SPM aufgestelltes VBM - Modell verwendeten wir die durch die Vorverarbeitung normalisierten und geglätteten Wahrscheinlichkeitskarten der grauen Substanz, welche wir durch die Segmentierung von grauer und weißer Substanz sowie Liquor erhalten hatten. Wir führten auch für diese Analysen jeweils zuerst eine *Small Volume Correction* und dann eine *Whole Brain - Analyse* durch.

In unserer ersten Analyse definierten wir den Faktor „Gruppe“ (Patienten und Kontrollen) und setzten „Gesamtgehirnvolumen“, „Alter“ und „Geschlecht“ als Kovariaten ein. Die Ergebnisse für dieses Modell ergaben in der Schreibkrampfgruppe für beide Hemisphären ein signifikant vergrößertes Volumen an grauer Substanz im posterioren Anteil des Putamens und des Pallidum. Dieser Effekt hatte sein Maximum an den Koordinaten $x, y, z = 26, -10, 0$ auf der rechten Seite und war hier stärker ausgeprägter ($P_{SVC/FWE} = 0,0297$) als für die linke Hemisphäre mit den Koordinaten $x, y, z = -22, -4, 0$ ($P_{SVC/FWE} = 0,0401$). Die Ergebnisse werden in Tabelle 3.3 und Abbildung 3.3 veranschaulicht. Bei Erweiterung der Volumenkorrektur auf das gesamte Gehirn zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

3.4.2 Unterschiede innerhalb der Schreibkrampfgruppe

Wie im Methodenteil beschrieben führten wir in der Gruppe der Schreibkrampfpatienten zusätzlich eine weitere Regressionsanalyse durch. Als Faktor setzten wir hier die „Erkrankungsdauer“ ein. Als Nuisance Parameter definierten wir die Kovariaten „Gesamtgehirnvolumen“, „Alter“ und „Geschlecht“. Für dieses Modell ergab sich eine negative Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer und dem lokalen Volumen an grauer Substanz mit Maximum für die Koordinaten $x, y, z = 24, 4, 6$ ($P_{SVC/FWE} = 0,013$) in der rechten Hemisphäre und für die Koordinaten $x, y, z = -24, 4, 8$ ($P_{SVC/FWE} = 0,015$) in der linken Hemisphäre. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.3 und Abbildung 3.3 veranschaulicht.

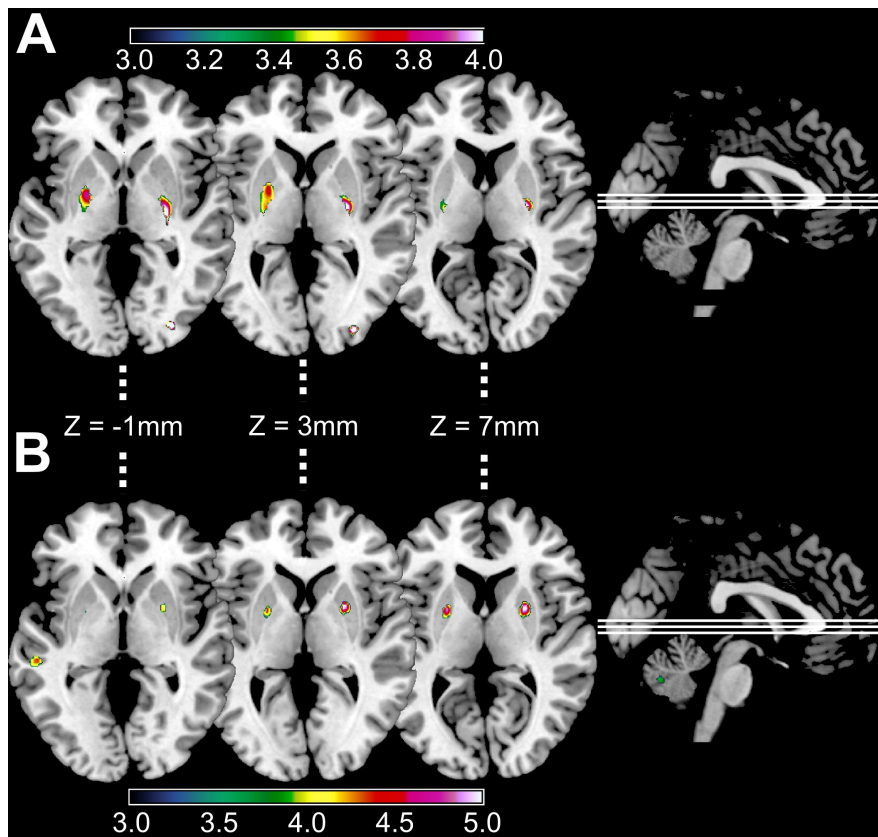


Abbildung 3.3: Visuelle Darstellung der Ergebnisse der VBM - Analyse: A) Die Patienten zeigten ein erhöhtes Volumen an grauer Substanz im dorsalen Putamen und im Pallidum beidseits; dieser Effekt war in der rechten Hemisphäre stärker ausgeprägt; B) Patienten mit längerer Erkrankungsdauer zeigten eine geringere Erhöhung des Volumens an grauer Substanz in Putamen und Pallidum; der Z - Wert entspricht der Höhe des dargestellten Schnitts auf der Z - Achse im Talairach - Koordinaten - System; die Stärke des jeweiligen Effekts ist entsprechend der Skalierung rechts unten im Bild farbig dargestellt.

Da eine Volumenreduktion der grauen Substanz auch durch Altern bedingt sein kann, untersuchten wir in einem weiteren Modell eine Korrelation zwischen den zwei Variablen „Alter“ und „Erkrankungsdauer“ innerhalb unserer Patientengruppe. Dies diente zur Klärung der Frage, ob der gemessene Effekt eventuell nur auf das mit einer längeren Erkrankungsdauer einhergehende höhere Alter zurückzuführen ist. Es ließ sich jedoch keine negative Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und dem Volumen der entsprechenden Putamenregion nachweisen.

Region	linke Hemisphäre				rechte Hemisphäre			
	MNI Maximum				MNI Maximum			
	x	y	z	T-Wert	x	y	z	T-Wert
Precuneus					12	-66	56	12,18
Präzentral	-56	8	22	15.72	56	8	36	12.48
Frontal Mitte	-38	38	22	7.74	24	8	48	9.02
Frontal superior	-20	6	62	8.61	24	-10	62	15.4
Postzentral	-60	-18	24	14.2	40	-20	52	18.21
Cingulum Mitte					6	6	44	13.13
Parietal inferior	-46	-30	38	15.21	40	-34	48	17.19
Parietal superior	-38	-48	60	14.29	32	-48	58	15.22
Temporal Mitte	-46	-58	2	9.68	44	-58	6	9.42
Temporal superior	-52	-36	18	13.60	60	-28	18	11.20
Okzipital Mitte	-46	-66	2	11.51				
Rolandisches Operculum					60	-18	16	15.01
Supramarginal					-56	-22	34	13.73
SMA	-6	-4	62	15.12	6	-2	62	15.13
Frontal inferiores Operculum	-56	8	16	16.50	52	10	10	18.49
Polus temporalis superior					-52	6	2	14.37
Cerebellum Lobulus IV	-16	-54	-22	23.43	20	-56	-24	18.12
Vermis					4	-64	-16	16.32
Insel	-34	22	0	9.36	38	18	-2	11.73
Putamen	-22	2	0	9.16	26	0	8	11.79
Thalamus	-12	-16	2	9.27	14	-18	2	10.49

Tabelle 3.2: Maxima der BOLD - Aktivität im MNI - Koordinatensystem während der Finger - Tipp - Aufgabe gemittelt über alle Teilnehmer. Aufgelistet ist für alle relevanten Regionen jeweils das lokale Maximum der BOLD - Aktivität nach *Family wise error*-Korrektur mit $p > 0.05$.

	Region	MNI - Koordinaten Maxium			Cluster - Umfang (Voxel)	Z - Score	T - Wert	$P_{(SVC/FWE)}$
		x	y	z				
A	re.	22	0	6	134	3,97	4,12	0,023
	li.	-12	6	4	96	4,01	4,40	0,011
B	re.	26	-10	0	104	3,70	4,03	0,030
	li.	-22	-4	0	183	3,61	3,92	0,040
C	re.	24	4	6	110	3,97	5,21	0,013
	li.	-24	4	8	80	3,93	5,11	0,015

Tabelle 3.3: Lokale Maxima der fMRT - und VBM - Analyse: Aufgelistet sind die lokalen Maxima der fMRT - und der VBM - Analyse, jeweils für das rechte (re.) und linke (li.) Putamen und Pallidum für unsere 3 Hauptanalysen; A: fMRT, verringerte BOLD - Aktivität der Patienten gegenüber der Kontrollen in der Finger - Tipp - Aufgabe, Patienten < Kontrollen; B: VBM, erhöhtes Volumen an grauer Substanz der Patienten gegenüber der Kontrollen, Patienten > Kontrollen; C: VBM, negative Korrelation: Patienten mit längerer Erkrankungsdauer wiesen ein weniger erhöhtes Volumen an grauer Substanz in Putamen und Pallidum auf als solche mit kürzerer Erkrankungsdauer.

Kapitel 4

Diskussion

In der vorliegenden MRT - Studie kombinierten wir funktionelle und strukturelle Bildgebungsanalysen bei Patienten mit SK und verglichen diese mit Analysen gesunder Kontrollpersonen. Beide Gruppen führten, während sie zur Bildakquisition im MR - Scanner lagen, eine motorische Lernaufgabe in Form einer sequentiellen Finger - Tipp - Aufgabe, mit der linken, nicht dystonen Hand aus.

Die Verhaltensdaten der Finger - Tipp - Aufgabe zeigten für die Patienten und die Kontrollen ein vergleichbares motorisches Lernverhalten. In beiden Gruppen kam es mit Ablauf des Experiments zu einer signifikanten Leistungssteigerung, die sich in einer Steigerung der Geschwindigkeit und der Genauigkeit darstellte. Es zeigten sich hierbei keine Gruppenunterschiede.

In der funktionellen Analyse zeigten beide Gruppen eine signifikante Aktivitätssteigerung, in Form eines erhöhten BOLD - Signals auf beiden Seiten des Lobulus VI des Cerebellums, des Temporallappens, des mittleren und superioren Frontalkortex, des SMA, des sensomotorischen Kortex (M1 und S1), dem rechten Cingulum, des inferioren und superioren Parietallappens, des mittleren Occipitallappens, als auch der Inselrinde, dem Putamen und dem Thalamus während Durchführung der Finger - Tipp - Aufgabe. In der Schreibkrampfgruppe konnten wir nach einer SVC eine verringerte Hirnaktivität des rechten anterioren Putamen und des linken Pallidum während Durchführung der nicht dystonieauslösenden linksseitigen motorischen Aufgabe im Vergleich zu den gesunden Kontrollen zeigen.

Das gemessene BOLD - Signal im rechten sensomotorischen Kortex korrelierte positiv sowohl mit der Tippfrequenz (Geschwindigkeit) als auch mit der Anzahl korrekt gedrückter Sequenzen (Genauigkeit).

Die klinischen Parameter der Patientengruppe zeigten keine Korrelation mit der BOLD - Antwort.

Unsere funktionellen Messungen fanden während der Lernphase einer komplexen sequentiellen Finger - Tipp - Aufgabe statt. Um durch Lerneffekte hervorgerufene BOLD - Signale aufzudecken und diese so von dystoniebedingten Signalen differenzieren zu können, verglichen wir in weiteren Analysen das BOLD - Signal zu Anfang des Experiments mit dem Signal gegen Ende des Experiments. In der späten Lernphase verringerte sich das BOLD - Signal beider Gruppen im visuellen Kortex, im Precuneus und im Vermis cerebelli. Einen Gruppeneffekt konnten wir hierbei nicht feststellen. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen könnte eine Automatisierung der Übung im Laufe des Experiments bieten. Dies würde bedeuten, dass die Ausführung der Bewegungsabfolge im Laufe des Experiments unabhängiger von visuellen Instruktionen, wie sie unseren Probanden über einen Bildschirm erhielten, wurde. Der visuelle Kortex war folglich weniger aktiv.

Die VBM zeigte nach einer SVC in der Schreibkrampfgruppe ein signifikant erhöhtes Volumen der grauer Substanz im posterioren Anteil des Putamen und des Pallidum beidseits. In einer Korrelationsanalyse zwischen Erkrankungsdauer und lokalem Volumen zeigte sich eine negative Korrelation. Dies bedeutet, dass Patienten mit längerer Erkrankungsdauer eine geringere Volumenerhöhung zeigten als Patienten mit kürzere Erkrankungsdauer. Dies wiederum könnte ein Hinweis darauf sein, dass sich das zu Beginn der Erkrankung vergrößerte lokale Volumen mit Fortschreiten der Erkrankung, also einer längeren Erkrankungsdauer, wieder auf ein „normaleres“, also durchschnittlicheres Volumen reduziert. Die Volumendifferenz der grauen Substanz wäre also bei Patienten mit langer Erkrankungsdauer im Vergleich mit gesunden Kontrollen weniger eindrücklich als bei Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer, vielleicht eine Art Adaptationsmechanismus.

4.1 Funktionelles MRT

Die von unseren Probanden durchgeführte sequentielle Finger - Tipp - Aufgabe entsprach einer komplexen motorischen Übung, löste jedoch keine Dystonie aus. Zur Ausführung ist die Aktivität und das Zusammenspiel einer Vielzahl verschiedener Gehirnregionen notwendig. In verschiedenen Studien wurde in der Vergangenheit die Aktivität von Gehirnregionen während der Ausführung motorischer Aufgaben mit Hilfe der fMRT und der PET untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass im Gegensatz zu einfachen Aufgaben, wie z.B. einem simplen repetitiven Finger - Tippen mit nur einem Finger, zur Ausführung

komplexer Aufgaben Aktivierungen anderer bzw. zusätzlicher Gehirnregionen nötig sind.

Das kortikale motorische System wird in primäre und sekundäre Areale unterteilt. Eine wichtige Funktion nimmt der sensomotorische Kortex ein, welcher über das Rückenmark überwiegend die Muskeln der kontralateralen Seite kontrolliert. Die sekundären Areale bilden das SMA und der PMC. Das SMA ist an der Planung, Initiierung und Ausführung von Bewegungen beteiligt [44, 74]. Der PMC beeinflusst v.a. die proximalen Muskeln von Arm und Bein und ist darüber hinaus in die Generierung komplexerer, insbesondere sensorisch initiiertes oder lernkontrollierter Bewegungsabläufe involviert [116]. Jede Bewegung einer Extremität erfordert ein koordiniertes Zusammenarbeiten der einzelnen Areale und jeder Bewegungsentwurf wird wie in Abschnitt 1.2 beschrieben mit Basalganglien und Cerebellum abgestimmt.

Sowohl bei der Ausführung einfacher als auch bei der Ausführung komplexer motorischer Aufgaben kommt es zu einer deutlichen Aktivität im kontralateralen sensomotorischen Kortex [26, 100, 120] sowie im ipsilateralen Cerebellum [22, 47, 126]. Die Bahnen des Cerebellums kreuzen hierbei nicht wie die ausführenden Bahnen des sensomotorischen Kortex auf die kontralaterale Seite, was die Aktivitäten auf der ipsilateralen Hemisphären erklärt.

An der Ausführung komplexerer motorischer Tasks scheinen zusätzlich das SMA, der PMC sowie bilateral der posteriore Parietalkortex und der Precuneus und auch der ipsilaterale sensomotorische Kortex beteiligt [22, 26, 120, 126]. Vor allem das SMA scheint bei der Planung und Ausführung komplexer Aufgaben eine wichtige Rolle zu spielen [31, 100]. Durch ein höheres Maß an Komplexität einer auszuführenden Aufgabe scheint sich, wie die zusätzliche Aktivität des ipsilateralen sensomotorischen Kortex zeigt, ausserdem die Asymmetrie der Aktivierungen zu reduzieren [57]. Unsere Ergebnisse der gemessenen Hirnaktivität während Durchführung einer komplexen Finger - Tipp - Aufgabe stimmen also mit den in Studien bisher beschriebenen Aktivitäten überein.

Bei Patienten mit fokaler Dystonie, welche verschiedene komplexe motorische Aufgaben ausführten, konnte in neusten Studien eine verringerte kortikale Aktivität (SK) [63] sowie eine herabgesetzte Aktivität des Thalamus und der BG (Musikerdystonie) [68] nachgewiesen werden. Wu et al. [135] zeigten in einer der neusten Studien ausserdem eine verringerte kortikale Aktivität sowie eine verringerte Aktivität im Cerebellum und in den BG, v.a. im kontralateralen anterioren Putamen während der Durchführung einer nicht dystonieauslösenden motorischen Aufgabe bei einer Gruppe von Patienten mit FHD (SK und Musikerdystonie). Auch unsere Schreibkrampfpatienten zeigten während der Ausfüh-

rung einer motorischen Aufgabe, welche keine Dystonie auslöste, eine verringerte Aktivität im kontralateralen anterioren Putamen. Zusätzlich konnten wir eine verringerte Aktivität im Pallidum der ipsilateralen Hemisphäre zeigen. Diese reduzierte Aktivität repräsentiert möglicherweise ein umfassendes, komplexes Muster einer beeinträchtigten Integration sensorischer und motorischer Informationen innerhalb der BG - thalamo - kortikalen Schleife (3. Weg, s. Abbildung 1.1) [51]. Zu beachten ist v.a., dass wir eine solche Dysfunktion trotz vergleichbarer motorischer Leistung der Patienten nachweisen konnten, was wiederum für unsere Hypothese einer generalisierten Störung bei FHD spricht. Das Striatum, zu welchem das Putamen zählt, ist für eine Hemmung von Bewegungsimpulsen verantwortlich. Eine Unteraktivität im Striatum könnte also über den indirekten, hemmenden Weg zu einer insuffizienten Hemmung von Bewegungsimpulsen führen und so, über eine erhöhte Erregbarkeit über den Thalamus zum motorischen Kortex, zu einer insuffizienten „surround inhibition“. So könnte eine Dystonie auslöset werden. Während das Striatum motorische Impulse aus dem Kortex unterdrückt, scheint das Pallidum diese eher zu verstärken. Eine veränderte Aktivität würde also auch hier zu falsch regulierten Bewegungsimpulsen und zu einem Ungleichgewicht in diesem System führen, was eine Dystonie zusätzlich fördern könnte.

Die Tatsache, dass eine veränderte Aktivität der BG bei unseren Patienten in beiden Hemisphären auftrat, könnte auf der einen Seite durch die Komplexität der Aufgabe zu erklären sein (höhere Komplexität führt zu reduzierter Asymmetrie der Aktivität, s.o.), unterstreicht auf der anderen Seite aber auch unsere Hypothese einer generalisierten, also beidseitigen Schädigung der BG bei Patienten mit Schreibkrampf.

Wir fanden ein signifikant verändertes BOLD - Signal der BG in der Schreibkrampfgruppe. In einem zweiten Schritt war es nun wichtig zu klären, ob dieser Effekt tatsächlich auf die Dystonie zurückgeführt werden konnte oder durch andere Faktoren verursacht wurde. Ein wichtiger Effekt, welcher in unserer Studie zu beachten ist, waren mögliche, durch einen Lerneffekt hervorgerufene Aktivitätsänderungen. Unsere Experiment dauerte 15 Minuten, was einer durchaus relevanten Lernphase entspricht. Es gibt Hinweise, dass die BG an Prozessen motorischen Lernens beteiligt sind. So konnten Jueptner et al. [67] eine verringerte Aktivität der BG in der frühen Phase sequentiellen motorischen „Trail - Error - Lernens“ (Versuchs - Irrtums - Lernen) zeigen. Lehericy et al. [76] fanden in einer Studie zu sequentiell motorischen Lernen ein abnehmendes BOLD - Signal im anterioren Putamen sowie ein zunehmendes Signal im posterioren Putamen bei gesunden Probanden im Laufe eines Lernprozesses. Das anteriore Putamen gilt als assoziativer Teil

des Putamens und scheint wichtig für die Akquisition neuer motorischer Fähigkeiten. Das posteriore Putamen wird auch als sensomotorisches Putamen bezeichnet und könnte für die Langzeitspeicherung motorischer Fähigkeiten wichtig sein [76]. Um auszuschließen, dass die gemessene Aktivitätsänderung in den BG unserer Patienten durch einen solchen Lerneffekt entstand, unterteilten wir unser Experiment in einen frühen und einen späten Teil. Beim Vergleich der zwei Phasen konnte wir keine unterschiedlichen Aktivitäten in BG oder Cerebellum feststellen. Die gemessene Unteraktivität in Putamen und Pallidum ist folglich nicht Teil eines Lerneffekt.

Das anteriore Putamen scheint jedoch nicht nur innerhalb von Lernprozessen eine Rolle zu spielen, sondern auch für die Planung neuer Bewegungssequenzen mitzuständig. Elsinger et al. [39] und Boecker et al. [13] konnten bereits vor einiger Zeit neben der bekannten Beteiligung kortikaler Regionen an Planungsprozessen, wie dem PMC und der SMA, erstmals auch eine Beteiligung subkortikaler Regionen nachweisen. Hier war insbesondere eine gesteigerte Aktivität des anterioren Putamens zu beobachten. So konnten auch Jankowski et al. [66] eine Aktivierung im NC und angrenzenden Teilen des anterioren Putamens beidseits während der Planung neuartiger Bewegungssequenzen zeigen. Der posteriore Teil schien auch hier eher eine exekutive Rolle zu spielen. Unsere Schreibkrampfpatienten zeigten bei der Ausführung einer neuartigen Bewegungssequenz der linken Hand eine verringerte Aktivität im kontralateralen anterioren Putamen, was folglich auch mit einer insuffizienten Planung des Bewegungsablauf einhergehen könnte. Die Tatsache, dass dieses Defizit auch bei Verwendung der gesunden Hand auftrat, bestätigt wiederum unsere Theorie einer primären Störung. Des Weiteren fanden wir eine Unteraktivität im linken Pallidum. Generell scheint die linke Hemisphäre für motorische Fähigkeiten in ihrer Aktivität dominant [117, 132] und eine entscheidende Rolle in der Planungsphase komplexer Bewegungen zu spielen [14]. Die reduzierte Aktivität des ipsilateralen, linken Pallidum könnte also ebenfalls Ausdruck einer Störung im Planungsprozess sein.

Eine kürzlich erschienene Studie von Moore et al. [89] untersuchte die funktionelle Konnektivität des anterioreren bzw. posterioren Putamens mit kortikalen Regionen bei Patienten mit aufgabenspezifischer Dystonie während einer nicht dystonieauslösenden motorischen Aufgabe. Hierbei zeigte sich eine erhöhte Konnektivität des anterioren Putamens zu sekundär motorischen sowie cerebellären Regionen, welche eine Rolle in der Planung von Bewegungen spielen. Da die Patienten eine mit den Kontrollen vergleichbare Leistung zeigten, scheint diese gesteigerte Konnektivität am ehesten einen Kompensationsmecha-

nismus der schlecht funktionierenden BG widerzuspiegeln.

Dopamin - Rezeptoren scheinen ebenfalls eine wichtige Rolle für das Auftreten einer Dystonie zu spielen. So konnte ein bilaterales Defizit an Dopamin - Rezeptoren im Striatum bei Dystoniepatienten gezeigt werden [106]. Bei Schreibkrampfpatienten war bereits im Ruhezustand die Verfügbarkeit von Dopamin reduziert und während einer Finger - Tipp - Aufgabe konnte zusätzlich eine verringerte Dopaminausschüttung im kontralateralen Putamen gezeigt werden [9]. Die von uns gefundene Unteraktivität im kontralateralen Putamen könnte also auch eine verminderte Dopaminausschüttung repräsentieren.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die verringerte Aktivität in den BG bei Schreibkrampfpatienten wohl teilweise durch die Komplexität der Aufgabe, durch einen insuffizienten Planungsvorgang, durch eine verschlechterte „surround inhibition“ und durch ein Defizit an Dopaminausschüttung erklärt werden kann. Möglicherweise spiegeln unsere Ergebnisse ein Ungleichgewicht des direkten und des indirekten BG - Kreislauf wider.

Auch das Cerebellum scheint nach neueren Studien eine entscheidende Rolle in der Entstehung einer Dystonie zu spielen [20, 68, 135]. Das Cerebellum ist wie auch die BG entscheidend an der Regulation und Feinabstimmung komplexer Bewegungsabläufen beteiligt (2. Weg, s.o.). Über das Cerebellum werden Bewegungen in Einbezug des sensorischen Feedbacks feinreguliert, um eine akkurate motorische Leistung während frühen Lernprozessen zu gewährleisten [105]. Bei Patienten mit Musikerdystonie [68] und SK [135] wurde eine verringerte Aktivität des linken bzw. bilateralen Cerebellums während einfachen und komplexen Tipp - Aufgaben gezeigt. Ob diese Unteraktivität eine Folge bzw. Kompensationsmechanismus des Cerebellums für schlecht funktionierende BGs darstellt oder eine primäre Rolle in der Entstehung der Erkrankung spielt, bleibt ungewiss. In unserer Studie konnten wir keine Aktivitätsänderung des Cerebellums bei den Schreibkrampfpatienten feststellen. Auch wenn diese Diskrepanz nicht vollständig erklärt werden kann, ist es möglich, dass ein Tippen mit der gesunden Hand eine generalisierte Pathophysiologie enthüllt, in welcher Kompensationsmechanismen nicht oder noch nicht stattfinden.

4.2 Strukturelles MRT

Die Ergebnisse der VBM - Analyse zeigten eine beidseitige Volumenerhöhung der grauer Substanz in Putamen und Pallidum. Vorstudien kamen bereits zu ähnlichen Ergebnissen. So konnte Black [11] und Draganski [35] bereits vor einigen Jahren ein erhöhtes Volumen

an grauer Substanz in Putamen und Pallidum bei Patienten mit FHD zeigen. Dies war in einer Studie von Granert et al. [50] bei Musikerdystonie ebenfalls der Fall. Ein verringertes Volumen an grauer Substanz wurde hingegen im linken sensomotorischen Kortex, im Cerebellum bilateral und im Thalamus bei Schreibkrampfpatienten gefunden [33]. Auch hier könnte die Anwendungen verschiedener Methodiken die Diskrepanz der Ergebnisse erklären: Delmaire et al. [33] nutzen einen 1,5 Tesla MR - Scanner, während wir einen 3 Tesla Scanner verwendeten. Zudem wurden andere MR - Parameter und eine ältere Version unserer Segmentationsroutine (SPM2 statt SPM8) verwendet und für das Gesamtvolumen grauer Substanz und nicht für das Gesamthirnvolumen korrigiert. Durch kognitive Komponenten einer motorischer Aufgaben wird die Aktivität dorsaler und medialer Regionen des Pallidums beeinflusst. Die Regionen erhalten Afferenzen aus dem dorsalen Putamen und dem Nucleus caudatus (Striatum) und schicken Efferenzen zu präfrontalen und prämotorischen Kortexarealen und dem SMA [91](s. Abbildung 1.2). In einer Studie über Dystoniepatienten zeigte sich eine erhöhte Konnektivität vom posterioren Teil des Pallidums zu motorischen und prämotorischen Arealen [114]. Es ist daher denkbar, dass unsere Patienten aufgrund einer verschlechterten motorischen Automatisierung mehr kognitive Elemente brauchten, um eine komplexe motorische Aufgabe auszuführen, was ein erhöhtes Volumen grauer Substanz in den BG als sekundäres Phänomen erklären könnte. Weiterhin könnten die vermehrte Muskelkontraktion, der „Overflow“ oder eine kortikale Überaktivität mit erhöhtem kortikalem Input eine Erklärung für ein sich vergrößerndes Volumen sein. Trotzdem kann eine primäre Ursache nicht ausgeschlossen werden. Patienten mit längerer Erkrankungsdauer zeigten eine geringere Volumenerhöhung in Putamen und Pallidum, was eine Kompensation des BG - Kreislaufs nach einer langen Zeit der Funktionsstörung widerspiegeln könnte.

Bezogen auf unsere formulierten Hypothesen lassen sich zusammenfassend folgende Aussagen treffen: Hypothese eins wurde eingeschränkt bestätigt. Bei unseren Patienten mit SK zeigte sich eine Störung im kortiko - striatalen Kreislaufs mit verringertem BOLD - Signal im rechten anterioren Putamen sowie im linken Pallidum während Durchführung einer komplexen, motorischen Aufgabe mit der gesunden linken Hand ohne Dystonieauslösung. Eine postulierte kompensatorisch veränderte Aktivität des Cerebellum konnten wir nicht nachweisen. Ebenfalls konnten wir gemäss Hypothese zwei mittels struktureller Analyse eine Volumenänderung der betroffenen Regionen nachweisen. Entsprechend der funktionellen Ergebnisse war diese nur für die BG und nicht für das Cerebellum der

Fall. Entgegen unserer Annahme aus Hypothese drei waren diese Veränderungen umso geringer ausgeprägt desto länger die Patienten erkrankt waren. Mit der von uns angewandten Methode war es nicht möglich zu unterscheiden, ob unsere Ergebnisse einen Kompensations- bzw. Adaptationsmechanismus des BG - Kreislaufs nach vielen Jahren dystoner Kokontraktion oder ein primäres Problem genetischer oder sogar endophänotypischer Natur widerspiegeln. Eine klare Korrelation zwischen funktionellen und strukturellen Ergebnissen zeigte sich jedenfalls nicht. Sicher ist jedoch, dass diese Erkenntnisse uns auf dem Weg zum Verständnis der komplexen Pathophysiologie der FHD wieder einen Schritt weiter gebracht haben, vor allem in Anbetracht der leider immer noch insuffizienten Therapiemöglichkeiten.

Kapitel 5

Zusammenfassung

Der Schreibkrampf ist eine aufgabenspezifische fokale Dystonieform der Hand. Die genaue Ätiologie ist bisher noch unklar. Es wird jedoch von einer generalisierten Schädigung ausgegangen, in welcher u.a. die Basalganglien und das Cerebellum eine Rolle spielen. Ziel unserer Studie war es daher einen besseren Einblick in die primäre Pathophysiologie des Schreibkrampfes zu erhalten. Hierfür verwendeten wir eine komplexe, motorische Finger - Tipp - Aufgabe, welche mit der linken, gesunden Hand durchgeführt wurde und keine Dystonie auslöste. An der Studie nahmen insgesamt 56 Probanden teil, 25 Schreibkrampfpatienten und 31 gesunden Kontrollpersonen. Es erfolgte zuerst eine klinische Beurteilung und anschliessend eine MRT - Untersuchung mit funktioneller und struktureller Bildgebung. Die funktionelle Bildgebung erfolgte während der Durchführung der Finger - Tipp - Aufgabe. Diese aus 5 Elementen bestehende komplexe, sequentielle Finger - Tipp - Aufgabe wurde von den Probanden mit der linken, gesunden Hand so schnell und so fehlerfrei wie möglich ausgeführt. Die Aufgabe war in insgesamt 15 Blöcke aus je 30 Sekunden Tippen und 30 Sekunden Pause unterteilt. Für die strukturelle Auswertung wurde das Volumen an grauer Substanz mit der Methode der Voxel basierten Morphometrie ermittelt. Aus den Analysen mussten insgesamt 3 Kontrollen und 3 Patienten aufgrund verschiedener Kriterien ausgeschlossen werden. Die Verhaltensdaten der Finger - Tipp - Aufgabe zeigten für die Patienten und die Kontrollen ein vergleichbares motorisches Lernverhalten ohne Gruppenunterschiede. In der funktionellen Analyse fanden wir beim Vergleich der Patienten mit den gesunden Kontrollen sowohl Hirnareale gleicher als auch unterschiedlicher Aktivität. Nach Durchführung einer Small Volume Correction konnten wir in der Schreibkrampfgruppe das rechte anteriore Putamen und das linke Pallidum als Areale verringerter Hirnaktivität aufdecken. Die klinischen Parameter der Patientengruppe zeigten keine Kor-

relation mit der BOLD - Aktivität. Die Voxel basierte Morphometrie zeigte, ebenfalls nach einer Small Volume Correction, in der Schreibkrampfgruppe ein signifikant erhöhtes Volumen an grauer Substanz im posterioren Anteil des Putamen und des Pallidum beidseits. Zusätzlich zeigten Patienten mit längerer Erkrankungsdauer in einer Korrelationsanalyse eine geringere Volumenerhöhung als Patienten mit kürzere Erkrankungsdauer. Weder die funktionelle noch die strukturelle Analyse zeigte Gruppenunterschiede für das Cerebellum. Unsere Ergebnisse stärken die Hypothese, dass die Pathophysiologie des Schreibkrampfes in einem insuffizient funktionierenden Basalganglien - Kreislauf zu suchen ist. Eine solche Dysfunktion konnten wir, ohne dass eine Dystonie ausgelöst wurde und trotz vergleichbarer motorischer Leistung der Patienten nachweisen, was wiederum für unsere Hypothese einer generalisierten Störung spricht. Möglicherweise spiegeln unsere Ergebnisse ein Ungleichgewicht des direkten und indirekten Weges im Basalganglien - Kreislauf wider. Das erhöhte Volumen an grauer Substanz in Putamen und Pallidum könnte hierbei sowohl einen Kompensationsmechanismus als auch eine primäre Prädisposition darstellen. Auch hier könnten unsere Ergebnisse Ausdruck eines Ungleichgewichtes im System sein. Denkbar wäre ein erhöhtes Volumen an grauer Substanz in Folge eines überaktiven direkten (aktivierenden) Weges im Basalganglienkreislauf. Unsere Ergebnisse sind in Einklang mit denen vorherigen Studien, welche ebenfalls eine reduzierte Aktivität im Pallidum und erhöhte Volumina an grauer Substanz des Putamen und des Pallidums beschrieben. Die in vorherigen Studien beobachteten Veränderungen im Cerebellum konnten wir nicht nachweisen.

Literaturverzeichnis

- [1] ALBANESE, A., BHATIA, K., BRESSMAN, S. B., DELONG, M. R., FAHN, S., FUNG, V. S. C., 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, 863–873
- [2] ASHBURNER, J., FRISTON, K. J. (2000): Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*, 11, 805–821
- [3] BAUR, B., SCHENK, T., FÜRHOZLER, W., SCHEUERECKER, J., MARQUARDT, C., KERKHO, G., HERMSDÖRFER, J. (2006): Modified pen grip in the treatment of Writer’ s Cramp. *Hum Mov Sci*, 25, 464–473
- [4] BENALI, H., MOORTELE, P.-f. V. D. (2005): Distinct basal ganglia territories are engaged in early. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, 1267–1271
- [5] BERARDELLI, A., ROTHWELL, J. C., DAY, B. L., MARSDEN, C. D. (1985): Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain*, 108, 593–608
- [6] BERARDELLI, A., ROTHWELL, J. C., HALLETT, M., THOMPSON, P. D., MANFREDI, M., MARSDEN, C. D. (1998): The pathophysiology of primary dystonia. *Brain*, 121, 1195–1212
- [7] BERARDELLI, A. (2006): New advances in the pathophysiology of focal dystonias. *Brain*, 129, 6–7
- [8] BERG, D., PREIBISCH, C., HOFMANN, E., NAUMANN, M. (2000): Cerebral activation pattern in primary writing tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69, 780–786

-
- [9] BERMAN, B. D., HALLETT, M., HERSCOVITCH, P., SIMONYAN, K. (2013): Striatal dopaminergic dysfunction at rest and during task performance in writer's cramp. *Brain*, 136, 3645–3658
- [10] BHATIA, K. P., MARSDEN, C. D. (1994): The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain*, 117, 859–876
- [11] BLACK, K. J., ONGIIR, D., PERLMUTTER, J. S. (1998): Putamen volume in idiopathic focal dystonia. *Neurology*, 51, 819–824
- [12] BLOOD, A. J., FLAHERTY, A. W., CHOI, J.-K., HOCHBERG, F. H., GREVE, D. N., BONMASSAR, G., ROSEN, B. R., JENKINS, B. G. (2004): Basal ganglia activity remains elevated after movement in focal hand dystonia. *Ann Neurol*, 55, 744–748
- [13] BOECKER, H., JANKOWSKI, J., DITTER, P., SCHEEF, L. (2008): A role of the basal ganglia and midbrain nuclei for initiation of motor sequences. *Neuroimage*, 39, 1356–1369
- [14] BOHLHALTER, S., HATTORI, N., WHEATON, L., FRIDMAN, E., SHAMIM, E. a., GARRAUX, G., HALLETT, M. (2009): Gesture subtype-dependent left lateralization of praxis planning: an event-related fMRI study. *Cereb Cortex*, 19, 1256–1262
- [15] BRADLEY, D., WHELAN, R., WALSH, R., REILLY, R. B., HUTCHINSON, S., MOLLOY, F., HUTCHINSON, M. (2009): Temporal discrimination threshold: VBM evidence for an endophenotype in adult onset primary torsion dystonia. *Brain*, 132, 2327–2335
- [16] BRANCATI, F., DEFAZIO, G., CAPUTO, V., VALENTE, E. M., PIZZUTI, A., LIVREA, P., BERARDELLI, A., DALLAPICCOLA, B. (2002): Novel Italian family supports clinical and genetic heterogeneity of primary adult-onset torsion dystonia. *Mov Disord*, 17, 392–397
- [17] BROTCHE, P., IANSEK, R., HORNE, M. K. (1991): Motor function of the monkey globus pallidus. 2. Cognitive aspects of movement and phasic neuronal activity. *Brain*, 114 4, 1685–1702
- [18] BUTTERWORTH, S., FRANCIS, S., KELLY, E., MCGLONE, F., BOWTELL, R., SAWLE, G. V. (2003): Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study. *Mov Disord*, 18, 673–682

-
- [19] 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, 508–520
- [20] CARBON, M., EIDELBERG, D. (2009): Abnormal structure-function relationships in hereditary dystonia. *Neuroscience*, 164, 220–229
- [21] CARBON, M., GHILARDI, M. F., ARGYELAN, M., DHAWAN, V., BRESSMAN, S. B., EIDELBERG, D. (2008): Increased cerebellar activation during sequence learning in DYT1 carriers: an equiperformance study. *Brain*, 131, 146–154
- [22] CATALAN, M. J., HONDA, M., WEEKS, R. a., COHEN, L. G., HALLETT, M. (1998): The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study. *Brain*, 121 2, 253–264
- [23] COHEN, L. G., HALLETT, M. (1988): Hand cramps: clinical features and electromyographic patterns in a focal dystonia. *Neurology*, 38, 1005–1512
- [24] COHEN, L. G., HALLETT, M., SUDARSKY, L. (1987): A single family with writer’s cramp, essential tremor, and primary writing tremor. *Mov Disord*, 2, 109–116
- [25] COLLIER, J., ADIE, W. J. ; PRICE, F. W. (Hrsg.) (1922): *A Textbook of the Practice of Medicine*. London, 1922
- [26] CRAMER, S. C., FINKLESTEIN, S. P., SCHAECHTER, J. D., BUSH, G., ROSEN, B. R. (1999): Activation of distinct motor cortex regions during ipsilateral and contralateral finger movements. *J Neurophysiol*, 81, 383–387
- [27] DE CARVALHO AGUIAR, P. M., OZELIUS, L. J. (2002): Classification and genetics of dystonia. *Lancet Neurol*, 1, 316–325
- [28] DEFAZIO, G., ABBRUZZESE, G., LIVREA, P., BERARDELLI, A. (2004): Review Epidemiology of primary dystonia Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol*, 3, 673–678
- [29] DEFAZIO, G., BERARDELLI, A., HALLETT, M. (2007): Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? *Brain*, 130, 1183–1193

-
- [30] DEFAZIO, G., BRANCATI, F., VALENTE, E. M., CAPUTO, V., PIZZUTI, A., MARTINO, D., ABBRUZZESE, G., LIVREA, P., BERARDELLI, A., DALLAPICCOLA, B. (2003): Familial blepharospasm is inherited as an autosomal dominant trait and relates to a novel unassigned gene. *Mov Disord*, 18, 207–212
- [31] DEIBER, M. P., PASSINGHAM, R. E., COLEBATCH, J. G., FRISTON, K. J., NIXON, P. D., FRACKOWIAK, R. S. (1991): Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography. *Exp Brain Res*, 84, 393–402
- [32] DELMAIRE, C., KRAINIK, A., TÉZENAS DU MONTCEL, S., GERARDIN, E., MEUNIER, S., MANGIN, J.-F., SANGLA, S., GARNERO, L., VIDAILHET, M., LEHÉRICY, S. (2005): Disorganized somatotopy in the putamen of patients with focal hand dystonia. *Neurology*, 64, 1391–1396
- [33] DELMAIRE, C., VIDAILHET, M., ELBAZ, A., BOURDAIN, F., BLETON, J. P., SANGLA, S., MEUNIER, S., TERRIER, A., LEHÉRICY, S. (2007): Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer's cramp. *Neurology*, 69, 376–380
- [34] DOYON, J. (2008): Motor sequence learning and Mov Disord. *Curr Opin Neurol*, 21, 478–483
- [35] DRAGANSKI, B., THUN-HOHENSTEIN, C., BOGDAHN, U., WINKLER, J., MAY, A. (2003): "Motor circuit" gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. *Neurology*, 61, 1228–1231
- [36] DUCHENNE, G.-B. A. (2008): *Selections from the Clinical Works of Dr. Duchenne de Boulogne (1883)*. Kessinger Publishing LLC, Montana
- [37] DUFFEY, P. O., BUTLER, A. G., HAWTHORNE, M. R., BARNES, M. P. (1998): The epidemiology of the primary dystonias in the north of England. *Adv Neurol*, 78, 121–125
- [38] ELBERT, T., CANDIA, V., ALTENMÜLLER, E., RAU, H., STERR, A., ROCKSTROH, B., PANTEV, C., TAUB, E. (1998): Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Neuroreport*, 9, 3571–3575
- [39] ELSINGER, C. L., HARRINGTON, D. L., RAO, S. M. (2006): From preparation to online control: reappraisal of neural circuitry mediating internally generated and externally guided actions. *Neuroimage*, 31, 1177–1187

-
- [40] ERJANTI, H., MARTTILA, R. (1996): Torticollis versus cervical dystonia. *Duodecim*, 112, 393–400
- [41] ESDE (2000): A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol*, 247, 787–792
- [42] ETGEN, T., MÜHLAU, M., GASER, C., SANDER, D. (2006): Bilateral grey-matter increase in the putamen in primary blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 1017–1020
- [43] FAHN, S. (1988): Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol*, 50, 1–8
- [44] FRIED, I., KATZ, A., MCCARTHY, G., SASS, K. J., WILLIAMSON, P., SPENCER, S. S., SPENCER, D. D. (1991): Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *J Neurosci*, 11, 3656–3666
- [45] FRUCHT, S. J., FAHN, S., GREENE, P. E., O'BRIEN, C., GELB, M., TRUONG, D. D., WELSH, J., FACTOR, S., FORD, B. (2001): The natural history of embouchure dystonia. *Mov Disord*, 16, 899–906
- [46] FRUCHT, S. J. (2004): Focal task-specific dystonia in musicians. *Adv Neurol*, 94, 225–230
- [47] GERLOFF, C., CORWELL, B., CHEN, R., HALLETT, M., COHEN, L. G. (1998): The role of the human motor cortex in the control of complex and simple finger movement sequences. *Brain*, 121, 1695–1709
- [48] GOOD, C. D., JOHNSRUDE, I. S., ASHBURNER, J., HENSON, R. N., FRISTON, K. J., FRACKOWIAK, R. S. (2001): A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 14, 21–36
- [49] GOWERS, W.: *A manual of diseases of the nervous system, 1845-1915*. Internet Archive, <http://archive.org/details/cu31924031522331>. Version: 1888
- [50] GRANERT, O., PELLER, M., JABUSCH, H.-C., ALTENMÜLLER, E., SIEBNER, H. R. (2011): Sensorimotor skills and focal dystonia are linked to putaminal grey-matter volume in pianists. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 82, 1225–1231
- [51] HALLETT, M. (1995): Is dystonia a sensory disorder? *Ann Neurol*, 38, 139–140

-
- [52] HALLETT, M. (1998): The neurophysiology of dystonia. *Arch Neurol*, 55, 601–603
- [53] HALLETT, M. (2011): Neurophysiology of Dystonia: The Role of Inhibition. *Neurobiol Dis*, 42, 177–184
- [54] HALLETT, M. (2004): Dystonia: abnormal movements result from loss of inhibition. *Adv Neurol*, 94, 1–9
- [55] HALLETT, M. (2006): Pathophysiology of writer’s cramp. *Hum Mov Sci*, 25, 454–463
- [56] HALLETT, M., BENECKE, R., BLITZER, A., COMELLA, C. L. (2009): Treatment of focal dystonias with botulinum neurotoxin. *Toxicon*, 54, 628–633
- [57] HAUSMANN, M., KIRK, I. J., CORBALLIS, M. C. (2004): Influence of task complexity on manual asymmetries. *Cortex*, 40, 103–110
- [58] HERATH, P., GALLEA, C., VEEN, J. W. d., HOROVITZ, S. G., HALLETT, M. (2010): In vivo neurochemistry of primary focal hand dystonia: a magnetic resonance spectroscopic neurometabolite profiling study at 3T. *Mov Disord*, 25, 2800–2808
- [59] HERMSDÖRFER, J., MARQUARDT, C., SCHNEIDER, A. S., FÜRHOZLER, W., BAUR, B. (2011): Significance of finger forces and kinematics during handwriting in writer’s cramp. *Hum Mov Sci*, 30, 807–817
- [60] HU, X.-y., WANG, L., LIU, H., ZHANG, S.-z. (2006): Functional magnetic resonance imaging study of writer’s cramp. *Chin Med J*, 119, 1263–1271
- [61] HULL, C. L. (1952): *A Behaviour System: An Introduction to Behavior Theory Concerning the Individual Organism*. Greenwood Press, Westport, Connecticut
- [62] IBÁÑEZ, V., SADATO, N., KARP, B., DEIBER, M. P., HALLETT, M. (1999): Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer’s cramp. *Neurology*, 53, 96–105
- [63] ISLAM, T., KUPSCH, A., BRUHN, H., SCHEURIG, C., SCHMIDT, S., HOFFMANN, K.-T. (2009): Decreased bilateral cortical representation patterns in writer’s cramp: a functional magnetic resonance imaging study at 3.0 T. *Neurol Sci*, 30, 219–226
- [64] JAHANSHAHI, M., MARSDEN, C. D. (1990): A longitudinal follow-up study of depression, disability, and body concept in torticollis. *Behav Neurol*, 3, 233–246

-
- [65] JANKOVIC, J. (2004): Dystonia: medical therapy and botulinum toxin. *Adv Neurol*, 94, 275–286
- [66] JANKOWSKI, J., SCHEEF, L., HÜPPE, C., BOECKER, H. (2009): Distinct striatal regions for planning and executing novel and automated movement sequences. *Neuroimage*, 44, 1369–1379
- [67] JUEPTNER, M., FRITH, C. D., BROOKS, D. J., FRACKOWIAK, R. S., PASSINGHAM, R. E. (1997): Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *J Neurophysiol*, 77, 1325–1337
- [68] KADOTA, H., NAKAJIMA, Y., MIYAZAKI, M., SEKIGUCHI, H., KOHNO, Y., AMAKO, M., ARINO, H., NEMOTO, K., SAKAI, N. (2010): An fMRI study of musicians with focal dystonia during tapping tasks. *J Neurol*, 257, 1092–1098
- [69] KARP, B. I., COLE, R. A., COHEN, L. G., GRILL, S., LOU, J. S., HALLETT, M. (1994): Long-term botulinum toxin treatment of focal hand dystonia. *Neurology*, 44, 70–76
- [70] KOELMAN, J. H., STRUYS, M. A., ONGERBOER DE VISSER, B. W., SPEELMAN, J. D. (1998): [Writer’s cramp treated with botulinum injections]. *Nederl Tijdschr Geneesk*, 142, 1768–1771
- [71] KOJOVIC, M., PAREÉS, I., KASSAVETIS, P., PALOMAR, F. J., MIR, P., TEO, J. T., CORDIVARI, C., ROTHWELL, J. C., BHATIA, K. P., EDWARDS, M. J. (2013): Secondary and primary dystonia: pathophysiological differences. *Brain*, 136, 2038–2049
- [72] KRUISDIJK, J. J. M., KOELMAN, J. H. T. M., ONGERBOER DE VISSER, B. W., HAAN, R. J., SPEELMAN, J. D. (2007): Botulinum toxin for writer’s cramp: a randomised, placebo-controlled trial and 1-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78, 264–270
- [73] KWONG, K. K., BELLIVEAU, J. W., CHESLER, D. A., GOLDBERG, I. E., WEISSKOFF, R. M., PONCELET, B. P., KENNEDY, D. N., HOPPEL, B. E., COHEN, M. S., TURNER, R. (1992): Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89, 5675–5679

-
- [74] LAPLANE, D., TALAIRACH, J., MEININGER, V., BANCAUD, J., ORGOGOZO, J. M. (1977): Clinical consequences of corticectomies involving the supplementary motor area in man. *J Neurol Sci*, 34, 301–314
- [75] LEE, M. S., MARSDEN, C. D. (1994): Mov Disord following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Mov Disord*, 9, 493–507
- [76] LEHÉRICY, S., BENALI, H., VAN DE MOORTELE, P.-F., PÉLÉGRINI-ISSAC, M., WAECHTER, T., UGURBIL, K., DOYON, J. (2005): Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102, 12566–1271
- [77] LERNER, A., SHILL, H., HANAKAWA, T., BUSHARA, K., GOLDFINE, A., HALLETT, M. (2004): Regional cerebral blood flow correlates of the severity of writer ’ s cramp symptoms. *Neuroimage*, 21, 904–913
- [78] LERNER, A., SHILL, H., HANAKAWA, T., BUSHARA, K., GOLDFINE, A., HALLETT, M. (2004): Regional cerebral blood flow correlates of the severity of writer’s cramp symptoms. *Neuroimage*, 21, 904–913
- [79] LEVY, L. M., HALLETT, M. (2002): Impaired brain GABA in focal dystonia. *Ann Neurol*, 51, 93–101
- [80] LIN, P. T., HALLETT, M. (2009): The pathophysiology of focal hand dystonia. *Hand Ther*, 22, 109–113
- [81] LOHMANN, K., SCHMIDT, A., SCHILLERT, A., WINKLER, S., ALBANESE, A., BAAS, F., BENTIVOGLIO, A. R., BORNGRÄBER, F., BRÜGGEMANN, N., DEFAZIO, G., DEL SORBO, F., DEUSCHL, G., EDWARDS, M. J., GASSER, T., GÓMEZ-GARRE, P., GRAF, J., GROEN, J. L., GRÜNEWALD, A., HAGENAH, J., HEMMELMANN, C., JABUSCH, H.-C., KAJI, R., KASTEN, M., KAWAKAMI, H., KOSTIC, V. S., LIGUORI, M., MIR, P., MÜNCHAU, A., RICCHIUTI, F., SCHREIBER, S., SIEGESMUND, K., SVETEL, M., TIJSSSEN, M. A. J., VALENTE, E. M., WESTENBERGER, A., ZEUNER, K. E., ZITTEL, S., ALTENMÜLLER, E., ZIEGLER, A., KLEIN, C. (2013): Genome-wide association study in musician’s dystonia: A risk variant at the arylsulfatase G locus? *Mov Disord*, 29, 921–927

-
- [82] LUNGU, C., KARP, B. I., ALTER, K., ZOLBROD, R., HALLETT, M. (2011): Long-term follow-up of botulinum toxin therapy for focal hand dystonia: outcome at 10 years or more. *Mov Disord*, 26, 750–753
- [83] MARQUARDT, C. (1999): *Schreibtraining in der neurologischen Rehabilitation*. Borgmann Publishing, Dortmund
- [84] MARSDEN, C. D. (1976): Blepharospasm-omandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 39, 1204–1209
- [85] MARSDEN, C. D., OBESO, J. A., LANG, A. E., HILL, D., SE, L. (1985): The anatomical basis of symptomatic dystonia. Torsion dystonia is characterized by inappropriate prolonged muscle contractions which forcefully distort the body into typical postures. Dystonia often initially occurs on action, but if more advanced it. *Brain*, 4, 463–483
- [86] MARSDEN, C. D., SHEEHY, M. P. (1990): Writer's cramp. *Trends Neurosci*, 13, 148–153
- [87] MEUNIER, S., GARNERO, L., DUCORPS, A., MAZIÈRES, L., LEHÉRICY, S., MONTCEL, S. T., RENAULT, B., VIDAILHET, M. (2001): Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization. *Ann Neurol*, 50, 521–527
- [88] MINK, J. W. (1996): The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol*, 50, 381–425
- [89] MOORE, R. D., GALLEA, C., HOROVITZ, S. G., HALLETT, M. (2012): Individuated finger control in focal hand dystonia: an fMRI study. *Neuroimage*, 61, 823–831
- [90] MURASE, N., ROTHWELL, J. C., KAJI, R., URUSHIHARA, R., NAKAMURA, K., MURAYAMA, N., IGASAKI, T., SAKATA-IGASAKI, M., MIMA, T., IKEDA, A., SHIBASAKI, H. (2005): Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain*, 128, 104–115
- [91] MUSHIAKE, H., STRICK, P. L. (1995): Pallidal neuron activity during sequential arm movements. *J Neurophysiol*, 74, 2754–2758

-
- [92] NAKASHIMA, K., KUSUMI, M., INOUE, Y., TAKAHASHI, K. (1995): Prevalence of focal dystonias in the western area of Tottori Prefecture in Japan. *Mov Disord*, 10, 440–443
- [93] NAKASHIMA, K., ROTHWELL, J. C., DAY, B. L., THOMPSON, P. D., SHANNON, K., MARSDEN, C. D. (1989): Reciprocal inhibition between forearm muscles in patients with writer's cramp and other occupational cramps, symptomatic hemidystonia and hemiparesis due to stroke. *Brain*, 112, 681–697
- [94] NOBLE, C. E. (1957): The length-difficulty relationship in compound trial-and-error learning. *J Exp Psychol*, 54, 246–252
- [95] OBERMANN, M., YALDIZLI, O., DE GREIFF, A., LACHENMAYER, M. L., BUHL, A. R., TUMCZAK, F., GIZEWSKI, E. R., DIENER, H.-C., MASCHKE, M. (2007): Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. *Mov Disord*, 22, 1117–1723
- [96] ODERGREN, T., STONE-ELANDER, S., INGVAR, M. (1998): Cerebral and cerebellar activation in correlation to the action-induced dystonia in writer's cramp. *Mov Disord*, 13, 497–508
- [97] OGA, T., HONDA, M., TOMA, K., MURASE, N., OKADA, T., HANAKAWA, T., SAWAMOTO, N., NAGAMINE, T., KONISHI, J., FUKUYAMA, H., KAJI, R., SHIBASAKI, H. (2002): Abnormal cortical mechanisms of voluntary muscle relaxation in patients with writer ' s cramp: an fMRI study. *Brain*, 125, 895–903
- [98] OGAWA, S., LEE, T. M., KAY, A. R., TANK, D. W. (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87, 9868–9872
- [99] OLDFIELD, R. C. (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97–113
- [100] ORGOGOZO, J. M., LARSEN, B. (1979): Activation of the supplementary motor area during voluntary movement in man suggests it works as a supramotor area. *Science*, 206, 847–850
- [101] OSLER, S. W. (1892): *The Principles and practice of medicine*. New York, London

-
- [102] PANIZZA, M. E., HALLETT, M., NILSSON, J. (1989): Reciprocal inhibition in patients with hand cramps. *Neurology*, 39, 85–89
- [103] PANTANO, P., TOTARO, P., FABBRINI, G., RAZ, E., CONTESSA, G. M., TONA, F., COLOSIMO, C., BERARDELLI, a. (2011): A transverse and longitudinal MR imaging voxel-based morphometry study in patients with primary cervical dystonia. *Am J Neuroradiol*, 32, 81–84
- [104] PELLER, M., ZEUNER, K. E., MUNCHAU, A., QUARTARONE, A., WEISS, M., KNUTZEN, A., HALLETT, M., DEUSCHL, G., SIEBNER, H. R., KIEL, C.-a.-u., LU, N. Hamburg-kiel (2006): The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer ' s cramp. *Brain*, 129, 2697–2708
- [105] PENHUNE, V. B., DOYON, J. (2002): Dynamic Cortical and Subcortical Networks in Learning and Delayed Recall of Timed Motor Sequences. *J Neurosci*, 22, 1397–1406
- [106] PERLMUTTER, J. S., STAMBUK, M. K., MARKHAM, J., BLACK, K. J., MCGEEMINNICH, L., JANKOVIC, J., MOERLEIN, S. M. (1997): Decreased [18F]spiperone binding in putamen in idiopathic focal dystonia. *J Neurosci*, 17, 843–850
- [107] PETTIGREW, L. C., JANKOVIC, J. (1985): Hemidystonia: a report of 22 patients and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 48, 650–657
- [108] PREIBISCH, C., BERG, D., HOFMANN, E., SOLYMOSI, L., NAUMANN, M. (2001): Cerebral activation patterns in patients with writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurol*, 248, 10–17
- [109] PRIORI, A., PESENTI, A., CAPPELLARI, A., SCARLATO, G., BARBIERI, S. (2001): Limb immobilization for the treatment of focal occupational dystonia. *Neurology*, 57, 405–409
- [110] PUJOL, J., ROSET-LLOBET, J., ROSINÉS-CUBELLS, D., DEUS, J., NARBERHAUS, B., VALLS-SOLÉ, J., CAPDEVILA, A., PASCUAL-LEONE, A. (2000): Brain cortical activation during guitar-induced hand dystonia studied by functional MRI. *Neuroimage*, 12, 257–267
- [111] RANAWAYA, R., LANG, A. (1991): Usefulness of a writing device in writer's cramp. *Neurology*, 41, 1136–1138

-
- [112] RIVEST, J., LEES, A. J., MARSDEN, C. D. (1991): Writer's cramp: treatment with botulinum toxin injections. *Mov Disord*, 6, 55–59
- [113] ROTHWELL, J. C., OBESO, J. A., DAY, B. L., MARSDEN, C. D. (1983): Pathophysiology of dystonias. *Adv Neurol*, 39, 851–863
- [114] ROZANSKI, V. E., VOLLMAR, C., CUNHA, J. a. P., TAFULA, S. M. N., AHMADI, S.-A., PATZIG, M., MEHRKENS, J.-H., BÖTZEL, K. (2013): Connectivity patterns of pallidal DBS electrodes in focal dystonia: A diffusion tensor tractography study. *Neuroimage*, 84C, 435–442
- [115] SADNICKA, a., HOFFLAND, B. S., BHATIA, K. P., WARRENBURG, B. P. d., EDWARDS, M. J. (2012): The cerebellum in dystonia - help or hindrance? *Clin Neurophysiol*, 123, 65–70
- [116] SCHNEIDER, F., FINK, G. R. (2013): *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Springer, Heidelberg
- [117] SERRIEN, D. J., IVRY, R. B., SWINNEN, S. P. (2006): Dynamics of hemispheric specialization and integration in the context of motor control. *Nat Rev Neurosci*, 7, 160–166
- [118] SHEEHY, M. P., MARSDEN, C. D. (1982): Writers' cramp-a focal dystonia. *Brain*, 105, 461–480
- [119] SHEEHY, M. P., ROTHWELL, J. C., MARSDEN, C. D. (1988): Writer's cramp. *Adv Neurol*, 50, 457–472
- [120] SHIBASAKI, H., SADATO, N., LYSHKOW, H., YONEKURA, Y., HONDA, M., NAGAMINE, T., SUWAZONO, S., MAGATA, Y., IKEDA, A., MIYAZAKI, M. (1993): Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement. *Brain*, 116, 1387–1398
- [121] SIEBNER, H. R., TORMOS, J. M., CEBALLOS-BAUMANN, A. O., AUER, C., CATALA, M. D., CONRAD, B., PASCUAL-LEONE, A. (1999): Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology*, 52, 529–537

-
- [122] TANABE, L. M., KIM, C. E., ALAGEM, N., DAUER, W. T. (2010): Primary dystonia: molecules and mechanisms. *Nat Rev Neurol*, 5, 598–609
- [123] TEMPEL, L. W., PERLMUTTER, J. S. (1993): Abnormal cortical responses in patients with writer’s cramp. *Neurology*, 43, 2252–2257
- [124] TREPPEL, M. (2004): *Neuroanatomie, Struktur und Funktion*. 3. Auflage. Elsevier, Urban & Fischer, München, Jena
- [125] TZOURIO-MAZOYER, N., LANDEAU, B., PAPATHANASSIOU, D., CRIVELLO, F., ETARD, O., DELCROIX, N., MAZOYER, B., JOLIOT, M. (2002): Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, 15, 273–289
- [126] VERSTYNEN, T., DIEDRICHSEN, J., ALBERT, N., APARICIO, P., IVRY, R. B. (2005): Ipsilateral motor cortex activity during unimanual hand movements relates to task complexity. *J Neurophysiol*, 93, 1209–1222
- [127] VITEK, J. L. (2002): Pathophysiology of dystonia: a neuronal model. *Mov Disord*, 17 Suppl 3, 49–62
- [128] WADDY, H. M., FLETCHER, N. A., HARDING, A. E., MARSDEN, C. D. (1991): A genetic study of idiopathic focal dystonias. *Ann Neurol*, 29, 320–324
- [129] WALKER, M. P., BRAKEFIELD, T., HOBSON, J. A., STICKGOLD, R. (2003): Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, 425, 616–620
- [130] WALKER, M. P., BRAKEFIELD, T., MORGAN, A., HOBSON, J. A., STICKGOLD, R. (2002): Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, 35, 205–211
- [131] WALKER, M. P., BRAKEFIELD, T., SEIDMAN, J., MORGAN, A., HOBSON, J. A., STICKGOLD, R. (2003): Sleep and the time course of motor skill learning. *Learn Memory*, 10, 275–284
- [132] WHEATON, L., FRIDMAN, E., BOHLHALTER, S., VORBACH, S., HALLETT, M. (2009): Left parietal activation related to planning, executing and suppressing praxis hand movements. *Clin Neurophysiol*, 120, 980–986

-
- [133] 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 Neurology Neurosurg Psychiatry*, 61, 172–175
- [134] WRIGHT, I. C., MCGUIRE, P. K., POLINE, J. B., TRAVERE, J. M., MURRAY, R. M., FRITH, C. D., FRACKOWIAK, R. S., FRISTON, K. J. (1995): A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *Neuroimage*, 2, 244–252
- [135] WU, C. C., FAIRHALL, S. L., MCNAIR, N. A., HAMM, J. P., KIRK, I. J., CUNNINGTON, R., ANDERSON, T., LIM, V. K. (2010): Impaired sensorimotor integration in focal hand dystonia patients in the absence of symptoms. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry*, 81, 659–665
- [136] ZEUNER, K. E., BARA-JIMENEZ, W., NOGUCHI, P. S., GOLDSTEIN, S. R., DAMBROSIA, J. M., HALLETT, M. (2002): Sensory training for patients with focal hand dystonia. *Ann Neurol*, 51, 593–598
- [137] ZEUNER, K. E., HALLETT, M. (2003): Sensory training as treatment for focal hand dystonia: a 1-year follow-up. *Mov Disord*, 18, 1044–1047
- [138] ZEUNER, K. E., SHILL, H. A., SOHN, Y. H., MOLLOY, F. M., THORNTON, B. C., DAMBROSIA, J. M., HALLETT, M. (2005): Motor training as treatment in focal hand dystonia. *Mov Disord*, 20, 335–341

Kapitel 6

Anhänge

6.1 Anhang: Aufklärungsprotokoll für gesunde Kontrollen



Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel, Arnold-Heller- Straße 3, haus 41., D – 24105 Kiel

Aufklärungsprotokoll für gesunde Kontrollen



Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Campus Kiel

Klinik für Neurologie

Direktor Prof. Dr. med. G. Deuschl

Ansprechpartner: Dr. K. Zeuner

Tel: 0431 / 597-5031

Fax: 0431 / 597-8502

E-Mail: k.zeuner@neurologie.uni-kiel.de

Internet: www.uni-kiel.de/neurologie

Datum: 28.12.2009

Titel der Studie: Charakterisierung von intermediären Phänotypen der aufgabenspezifischen Dystonie auf genetischer, neurophysiologischer und bildgebender Basis

Studienleiterin: Dr. Kirsten Zeuner

Wir bitten Sie, an einer wissenschaftlichen Studie der Neurologischen Klinik der Universitäten Kiel und Lübeck teilzunehmen. Die Teilnahme an der Studie ist vollkommen freiwillig. Sie können sich jederzeit dazu entscheiden, nicht teilzunehmen, oder die Teilnahme an der Studie abzubrechen ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre medizinische Versorgung. Die Daten die wir im Rahmen dieser Studie erheben unterliegen der Schweigepflicht und werden nur zu medizinischen Zwecken verwendet. Ergebnisse werden anonymisiert ausgewertet, das heißt in namentlich nicht kenntlicher Form, und Beispiele anonym veröffentlicht. Gemäß den Datenschutzbestimmungen benötigen wir Ihr Einverständnis zur Speicherung und Verwendung dieser Daten im Rahmen unseres Forschungsprojektes.

Sie werden keine direkten Vorteile von einer Teilnahme in dieser Studie haben. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse, die wir aus der Studie erhalten werden, werden uns helfen, die aufgabenspezifische Dystonie besser zu verstehen.

Die Teilnahme an der Studie ist kostenlos.

Hintergrund und Ziel der Studie

Die Ursache einer aufgabenspezifischen Dystonie (z.B. Schreibkrampf oder Musikerkrampf) ist bislang nicht geklärt. Diskutiert wird u.a. eine Kombination aus genetischem Hintergrund und

zusätzlichen Umwelteinflüssen, die letztlich die Erkrankung zum Ausdruck bringen. Es gibt genetische Untersuchungen an Gesunden, die zeigen dass eine leichte Veränderung (ein sog. Polymorphismus) an einem Rezeptor des Botenstoffes Dopamin dazu führt, dass betroffene Personen eine bis zu 30 % reduzierte Dichte dieser Rezeptoren aufweisen. Zusätzlich ergaben Untersuchungen mit der Magnetresonanztomographie, dass gesunde Personen, die diese genetischen Veränderungen aufweisen, ein anderes Lernverhalten zeigen. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass Lernen verbessert werden kann, wenn der Botenstoff Dopamin zugeführt wird. Wir planen deshalb in einer großen Anzahl von betroffenen Patienten und Kontrollen diejenigen zu identifizieren, die diese Veränderung aufweisen, und solche, die diese genetische Veränderung nicht aufweisen. Dies geschieht mit Hilfe einer Blutuntersuchung in Lübeck. Anschließend wollen wir Untersuchungen mit der Magnetresonanztomographie in Kiel durchführen. Die Untersuchungen werden bei jeder Person jeweils einmalig durchgeführt. Bevor wir Sie in die Studie aufnehmen können, müssen wir prüfen, ob Sie für die Studie geeignet sind und an der Studie teilnehmen können. Wir wollen gerne eine größere Gruppe mit gesunden Probanden einschließen, die (i) keine Medikamente einnehmen, die die Gehirnfunktion verändern können einschließlich sog. Anticholinergika, (ii) keine Neuroleptika in der Vorgeschichte eingenommen haben und (iii) keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen in der Vergangenheit hatten.

Durchführung der Untersuchungen:

Studienplan

Wir laden Sie zu folgenden Studienteilen ein, nämlich Teil A, B und C.

Teil A	<p><u>Klinische Untersuchung:</u></p> <p>Wir messen zunächst die Sensibilität mit kleinen Plastikstempeln, die wir auf den Zeigefinger drücken. In diesen Stempeln sind in unterschiedlicher Breite Rillen eingefräst. Wir werden Sie bitten, eine vertikale oder horizontale Richtung der Rillen in dem Stempel zu erkennen.</p>
Teil B	<p><u>Blutuntersuchung</u></p> <p>Wir werden Sie um eine Blutabnahme mit 20 ml EDTA Blut bitten, das in der Sektion für Klinische und Molekulare Neurogenetik der Klinik für Neurologie, Universität zu Lübeck untersucht wird. Mit dieser Blutentnahme ist zur Zeit kein diagnostischer oder therapeutischer Nutzen verbunden. Mit diesen Blutproben wird untersucht, ob eine besondere Veränderung eines Rezeptors vorliegt, der an dem Nervenstoffwechsels des Gehirnes mitbeteiligt ist. Über die Einordnung der Untersuchungsergebnisse gibt es derzeit keine zuverlässigen Daten, sodass die</p>

	<p>erhobenen Befunde nicht zur Beurteilung des individuellen Gesundheitszustandes geeignet sind, sodass diese Untersuchung ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken dient. Aus diesem Grunde werden die Untersuchungsergebnisse nicht mitgeteilt und werden getrennt von der Krankenakte in elektronischer Form und Papierform archiviert. Durch die Untersuchung entstehen Ihnen keine Kosten, und die Untersuchung erfolgt anonymisiert gemäß dem Bundesdatenschutzgesetz (§§ 39 – 41 BDSG 245). Dies heißt, dass Ihre Daten verschlüsselt gespeichert werden. Die Ergebnisse werden nicht an Dritte weitergeleitet. Bei der Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitschrift wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an der Untersuchung teilgenommen hat.</p>
Teil C	<p><u>Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)</u></p> <p>Dieser Teil wird in Kiel durchgeführt werden. Mit der Magnetresonanztomographie (MRT) wollen wir spezielle Aufnahmen des Gehirns machen. Üblicherweise wird der gesamte Körper auf einer Trage in das MRT Gerät geschoben, welches relativ eng und laut ist. Wir werden Sie bitten Ohrstöpsel und Kopfhörer zu tragen. Während wir die Aufnahmen machen, werden wir Sie bitten, in liegender Position eine Lernaufgabe durchzuführen. Sie werden dabei aufgefordert sich zwischen zwei identischen Stimuli zu entscheiden (zwei Viereck Symbole derselben Farbe), rechts und links eines Kreuzes, dass in der Mitte lokalisiert ist. Sie werden gebeten, ihre Antwort innerhalb von 1 sec mit dem Zeigefinger der rechten Hand anzuzeigen. Darüber hinaus wird die Sensibilität des Zeigefingers mit kleinen Plastikstempeln gemessen. Diese drücken wir kurz auf den Finger und lassen Sie dann entscheiden, ob der Stempel in horizontaler oder vertikaler Richtung aufgesetzt wurde. Ansonsten hat diese Untersuchung keine Nebenwirkungen und dauert etwa 1 Stunde.</p>

Risiken

Risiken der Blutabnahme beinhalten die Entwicklung eines örtlichen Blutergusses, in sehr seltenen Fällen eine Infektion oder eine Nervenverletzung. Mit dieser Blutentnahme ist zur Zeit kein diagnostischer oder therapeutischer Nutzen verbunden, das heißt, es finden keine genetischen Untersuchungen zu anderen Erkrankungen statt.

Das MRT ist kontraindiziert für Personen, die einen Herzschrittmacher oder sonstige elektronische Implantate tragen, ebenso bei Zustand nach Kopfoperation oder bei Vorhandensein von Metallpartikeln im Körper. Auch Schwangere können wir nicht einschließen. **Deshalb wird bei Frauen, die jünger sind als 45 Jahre vor der Untersuchung eine Schwangerschaft mittels Urintest ausgeschlossen.**

Bevor Sie den MRT-Raum betreten müssen unbedingt alle Metallteile (incl. Kredit- oder Scheckkarten, Schmuck, Uhren) entfernt werden. Manche Personen haben im MRT Gerät Platzangst. In einem solchen Fall melden Sie sich bitte, die Untersuchung wird dann abgebrochen. Im Gerät selber kann es sehr laut sein, dafür haben wir Ohrstöpsel bereit. Auf der Trage selber ist es relativ eng. Die MRT-Untersuchung hat ebenfalls keine Langzeit- Nebenwirkungen.

Für alle Teilnehmer der Studie besteht eine Wege- Unfallversicherung.

Positive Auswirkungen

Dies ist eine wissenschaftliche Studie, die Ihnen keine persönlichen Vorteile bringen wird. Die Untersuchung wird uns helfen wird, mehr über die Ursachen der aufgabenspezifischen Dystonie zu erfahren. Zusätzlich wollen wir untersuchen, ob es möglicherweise für bestimmte Personen ein besonderes Risiko gibt, diese Erkrankung zu entwickeln.



6.2 Anhang: Aufklärungsprotokoll für Patienten



Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel, Arnold-Heller- Straße 3, haus 41., D – 24105 Kiel

Aufklärungsprotokoll für Patienten mit Schreibkrampf



Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Campus Kiel

Klinik für Neurologie

Direktor Prof. Dr. med. G. Deuschl

Ansprechpartner: Dr. K. Zeuner

Tel: 0431 / 597-5031

Fax: 0431 / 597-8502

E-Mail: k.zeuner@neurologie.uni-kiel.de

Internet: www.uni-kiel.de/neurologie

Datum: 28.12.2009

Titel der Studie: Charakterisierung von intermediären Phänotypen der aufgabenspezifischen Dystonie auf genetischer, neurophysiologischer und bildgebender Basis

Studienleiterin: Dr. Kirsten Zeuner

Wir bitten Sie, an einer wissenschaftlichen Studie der Neurologischen Klinik der Universitäten Kiel und Lübeck teilzunehmen. Die Teilnahme an der Studie ist vollkommen freiwillig. Sie können sich jederzeit dazu entscheiden, nicht teilzunehmen, oder die Teilnahme an der Studie abzubrechen ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre medizinische Versorgung. Die Daten die wir im Rahmen dieser Studie erheben unterliegen der Schweigepflicht und werden nur zu medizinischen Zwecken verwendet. Ergebnisse werden anonymisiert ausgewertet, das heißt in namentlich nicht kenntlicher Form, und Beispiele anonym veröffentlicht. Gemäß den Datenschutzbestimmungen benötigen wir Ihr Einverständnis zur Speicherung und Verwendung dieser Daten im Rahmen unseres Forschungsprojektes.

Sie werden keine direkten Vorteile von einer Teilnahme in dieser Studie haben. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse, die wir aus der Studie erhalten werden, werden uns helfen, Ihre Krankheit besser zu verstehen.

Die Teilnahme an der Studie ist kostenlos. Fahrtkosten werden Ihnen erstattet.

Hintergrund und Ziel der Studie

Die Ursache des Schreibkrampfes ist bislang nicht geklärt. Diskutiert wird u.a. eine Kombination aus genetischem Hintergrund und zusätzlichen Umwelteinflüssen, die letztlich die Erkrank-



kung zum Ausdruck bringen. Es gibt genetische Untersuchungen an Gesunden, die zeigen dass eine leichte Veränderung (ein sog. Polymorphismus) an einem Rezeptor des Botenstoffes Dopamin dazu führt, dass betroffene Personen eine bis zu 30 % reduzierte Dichte dieser Rezeptoren aufweisen. Zusätzlich ergaben Untersuchungen mit der Magnetresonanztomographie, dass gesunde Personen, die diese genetischen Veränderungen aufweisen, ein anderes Lernverhalten zeigen. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass Lernen verbessert werden kann, wenn der Botenstoff Dopamin zugeführt wird. Wir planen deshalb in einer großen Anzahl von betroffenen Patienten und Kontrollen diejenigen zu identifizieren, die diese Veränderung aufweisen, und solche, die diese genetische Veränderung nicht aufweisen. Dies geschieht mit Hilfe einer Blutuntersuchung in Lübeck. Anschließend wollen wir Untersuchungen mit der Magnetresonanztomographie in Kiel durchführen. Die Untersuchungen werden bei jeder Person jeweils einmalig durchgeführt. Bevor wir Sie in die Studie aufnehmen können, müssen wir prüfen, ob Sie für die Studie geeignet sind und an der Studie teilnehmen können. Dies bedeutet, dass wir Sie in unserer Ambulanz für Bewegungsstörungen untersuchen werden. Wir können nur Patienten mit Schreibkrampf einschließen, die (i) keine Medikamente einnehmen, die die Gehirnfunktion verändern können einschließlich sog. Anticholinergika, (ii) keine Neuroleptika in der Vorgeschichte eingenommen haben und (iii) keine anderen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen in der Vergangenheit hatten.

Durchführung der Untersuchungen:

Studienplan

Wir laden Sie zu folgenden Studienteilen ein, nämlich Teil A, B, und C.

Teil A	<u>Klinische Untersuchung:</u> Zunächst werden wir uns klinisch die Ausprägung Ihrer Handdystonie anschauen und mit Ihnen gemeinsam zwei Fragebögen ausfüllen, mit denen wir erfassen können, wie sehr Sie durch Ihre Erkrankung im täglichen Leben beeinträchtigt sind. Dies dauert ca. 5 Minuten. Anschließend lassen wir Sie einen standardisierten Paragraphen schreiben und machen eine Videoaufnahme der Hand und des Armes. Ein unbeteiligter Untersucher wertet dann die Schwere des Schreibkrampfes aus. Schließlich messen wir die Sensibilität mit kleinen Plastikstempeln, die wir auf den Zeigefinger drücken. In diesen Stempeln sind in unterschiedlicher Breite Rillen eingefräst. Wir werden Sie bitten, eine vertikale oder horizontale Richtung der Rillen in dem Stempel zu erkennen.
Teil B	<u>Blutuntersuchung</u>

	<p>Wir werden Sie um eine Blutabnahme mit 20 ml EDTA Blut bitten, das in der Sektion für Klinische und Molekulare Neurogenetik der Klinik für Neurologie, Universität zu Lübeck untersucht wird. Mit diesen Blutproben wird untersucht, ob eine besondere Veränderung eines Rezeptors vorliegt, der an dem Nervstoffwechsels des Gehirnes mitbeteiligt ist. Über die Einordnung der Untersuchungsergebnisse gibt es derzeit keine zuverlässigen Daten, sodass die erhobenen Befunde nicht zur Beurteilung des individuellen Gesundheitszustandes geeignet sind, sodass diese Untersuchung ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken dient. Aus diesem Grunde werden die Untersuchungsergebnisse nicht mitgeteilt und werden getrennt von der Krankenakte in elektronischer Form und Papierform archiviert. Durch die Untersuchung entstehen Ihnen keine Kosten, und die Untersuchung erfolgt anonymisiert gemäß dem Bundesdatenschutzgesetz (§§ 39 – 41 BDSG 245). Dies heißt, dass Ihre Daten verschlüsselt gespeichert werden. Die Ergebnisse werden nicht an Dritte weitergeleitet. Bei der Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitschrift wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an der Untersuchung teilgenommen hat.</p>
Teil C	<p><u>Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)</u></p> <p>Dieser Teil wird in Kiel durchgeführt werden. Mit der Magnetresonanztomographie (MRT) wollen wir spezielle Aufnahmen des Gehirns machen. Üblicherweise wird der gesamte Körper auf einer Trage in das MRT Gerät geschoben, welches relativ eng und laut ist. Wir werden Sie bitten Ohrstöpsel und Kopfhörer zu tragen. Während wir die Aufnahmen machen, werden wir Sie bitten, in liegender Position eine Lernaufgabe durchzuführen. Sie werden dabei aufgefordert sich zwischen zwei identischen Stimuli zu entscheiden (zwei Viereck Symbole derselben Farbe), rechts und links eines Kreuzes, dass in der Mitte lokalisiert ist. Sie werden gebeten, ihre Antwort innerhalb von 1 sec mit dem Zeigefinger der rechten Hand anzuzeigen. Darüber hinaus wird die Sensibilität des Zeigefingers mit kleinen Plastikstempeln gemessen. Diese drücken wir kurz auf den Finger und lassen Sie dann entscheiden, ob der Stempel in horizontaler oder vertikaler Richtung aufgesetzt wurde. Ansonsten hat diese Untersuchung keine Nebenwirkungen und dauert etwa 1 Stunde.</p>

Risiken

Risiken der Blutabnahme beinhalten die Entwicklung eines örtlichen Blutergusses, in sehr seltenen Fällen eine Infektion oder eine Nervenverletzung. Mit dieser Blutentnahme ist zur Zeit

kein diagnostischer oder therapeutischer Nutzen verbunden, das heißt, es finden keine genetischen Untersuchungen zu anderen Erkrankungen statt.

Das MRT ist kontraindiziert für Patienten, die einen Herzschrittmacher oder sonstige elektronische Implantate tragen, ebenso bei Zustand nach Kopfoperation oder bei Vorhandensein von Metallpartikeln im Körper. Auch Schwangere können wir nicht einschließen. **Deshalb wird bei Frauen, die jünger sind als 45 Jahre vor der Untersuchung eine Schwangerschaft mittels Urin-test ausgeschlossen.**

Bevor Sie den MRT-Raum betreten müssen unbedingt alle Metallteile (incl. Kredit- oder Scheckkarten, Schmuck, Uhren) entfernt werden. Manche Patienten haben im MRT Gerät Platzangst. In einem solchen Fall melden Sie sich bitte, die Untersuchung wird dann abgebrochen. Im Gerät selber kann es sehr laut sein, dafür haben wir Ohrstöpsel bereit. Auf der Trage selber ist es relativ eng. Die MRT-Untersuchung hat ebenfalls keine Langzeit- Nebenwirkungen.

Für alle Teilnehmer der Studie besteht eine Wege- Unfallversicherung.

Positive Auswirkungen

Dies ist eine wissenschaftliche Studie, die Ihnen keine persönlichen Vorteile bringen wird. Es besteht lediglich ein indirekter Nutzen, da die Untersuchung uns helfen wird, mehr über die Ursachen der aufgabenspezifischen Dystonie zu erfahren. Zusätzlich wollen wir untersuchen, ob es möglicherweise für bestimmte Personen ein besonderes Risiko gibt, diese Erkrankung zu entwickeln.

6.3 Anhang: Einverständniserklärung für Probanden



Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel, Schittenhelmstr. 10, D – 24105 Kiel

Einverständniserklärung für Probanden

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Campus Kiel



Klinik für Neurologie

Direktor Prof. Dr. med. G. Deuschl

Ansprechpartner: Dr. K. Zeuner

Tel: 0431 / 597-5031

Fax: 0431 / 597-8502

E-Mail: k.zeuner@neurologie.uni-kiel.de

Internet: www.uni-kiel.de/neurologie

Datum: 28.12.09

Titel der Studie: Charakterisierung von intermediären Phänotypen der aufgabenspezifischen Dystonie auf genetischer, neurophysiologischer und bildgebender Basis

Studienleiterin: Dr. Kirsten Zeuner

Einverständniserklärung zur Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie für Probanden

Hiermit bestätige ich, dass ich die oben aufgeführten Fragen vollständig und wahrheitsgemäß beantwortet und die Versuchsbedingungen eingehalten habe. Ich bin heute von _____ über die Durchführung folgender Untersuchungen

- Klinische Untersuchung in Kiel**
- Funktionelle MRT Untersuchung in Kiel**
- Blutabnahme zur Durchführung der genetischen Analyse in Lübeck**

aufgeklärt worden. Ich bin ausreichend in mündlicher und schriftlicher Form über die Ziele und Methoden, die möglichen Risiken und den Nutzen der Studie informiert worden. Ich habe die Probandeninformation gelesen und den Inhalt verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, die Studie zu besprechen und Fragen zu stellen. Alle meine Fragen und Bedenken wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich nehme an der Studie „Charakterisierung von intermediären Phä-



notypen der aufgabenspezifischen Dystonie auf genetischer, neurophysiologischer und bildgebender Basis“ teil und bin mit den geplanten Untersuchungen und Interventionen einverstanden.

Ich weiß, dass meine Studienteilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen meine Zusage zur Teilnahme zurückziehen kann.

Mit meiner Unterschrift erkläre ich mich damit einverstanden, dass die im Rahmen der Untersuchung erhobenen, im Aufklärungsprotokoll beschriebenen Daten aufgezeichnet und anonymisiert für die biomedizinische Forschung verwendet werden dürfen. Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung stimme ich zu. **Im Falle eines Widerrufs werden die personenbezogenen Unterlagen und Materialien vernichtet werden. Ausgenommen sind davon die diagnostischen MRT Aufnahmen und Befunde durch einen Neuroradiologen mit Facharztstandard entsprechend des Standardvorgehens zur Befundung wissenschaftlicher MRT- Aufnahmen im Neurozentrum Kiel des UK S-H.**

Datenschutz

Ich bin darüber informiert worden, dass bei dieser wissenschaftlichen Studie persönliche Daten und medizinische Befunde über mich erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt die folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten / Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung weitergegeben werden an

a) den Auftraggeber der Studie (Name und Anschrift) zur wissenschaftlichen Auswertung

b) die zuständige Überwachungsbehörde (Landesamt oder Bezirksregierung) oder Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn) zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie.

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers, der zuständigen deutschen Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies zur Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

- Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie. Eine Kopie dieser Einwilligung habe ich erhalten.
- Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu.

Unterschrift der Probanden / des Probandin

Datum

Unterschrift des Versuchsleiters / der Versuchsleiterin

Datum



6.4 Anhang: Einverständniserklärung für Patienten



Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel, Schittenhelmstr. 10, D – 24105 Kiel

Einverständniserklärung für Patienten

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Campus Kiel



Klinik für Neurologie

Direktor Prof. Dr. med. G. Deuschl

Ansprechpartner: Dr. K. Zeuner

Tel: 0431 / 597-5031

Fax: 0431 / 597-8502

E-Mail: k.zeuner@neurologie.uni-kiel.de

Internet: www.uni-kiel.de/neurologie

Datum: 28.12.2009

Titel der Studie: Charakterisierung von intermediären Phänotypen der aufgabenspezifischen Dystonie auf genetischer, neurophysiologischer und bildgebender Basis

Studienleiterin: Dr. Kirsten Zeuner

Einverständniserklärung zur Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie für Patienten

Hiermit bestätige ich, dass ich die oben aufgeführten Fragen vollständig und wahrheitsgemäß beantwortet und die Versuchsbedingungen eingehalten habe. Ich bin heute von _____ über die Durchführung folgender Untersuchungen

- Klinische Untersuchung in Kiel**
- Funktionelle MRT Untersuchung in Kiel**
- Blutabnahme zur Durchführung der genetischen Analyse in Lübeck**

aufgeklärt worden. Ich bin ausreichend in mündlicher und schriftlicher Form über die Ziele und Methoden, die möglichen Risiken und den Nutzen der Studie informiert worden. Ich habe die Patienteninformation gelesen und den Inhalt verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, die Studie zu besprechen und Fragen zu stellen. Alle meine Fragen und Bedenken wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich nehme an der Studie „Charakterisierung von intermediären Phä-



notypen der aufgabenspezifischen Dystonie auf genetischer, neurophysiologischer und bildgebender Basis“ teil und bin mit den geplanten Untersuchungen und Interventionen einverstanden.

Ich weiß, dass meine Studienteilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen meine Zusage zur Teilnahme zurückziehen kann.

Mit meiner Unterschrift erkläre ich mich damit einverstanden, dass die im Rahmen der Untersuchung erhobenen, im Aufklärungsprotokoll beschriebenen Daten aufgezeichnet und anonymisiert für die biomedizinische Forschung verwendet werden dürfen. Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung stimme ich zu. **Im Falle eines Wiederrufes werden die personenbezogenen Unterlagen und Materialien vernichtet werden. Ausgenommen sind davon die diagnostischen MRT Aufnahmen und Befunde durch einen Neuroradiologen mit Facharztstandard entsprechend des Standardvorgehens zur Befundung wissenschaftlicher MRT- Aufnahmen im Neurozentrum Kiel des UK S-H.**

Datenschutz

Ich bin darüber informiert worden, dass bei dieser wissenschaftlichen Studie persönliche Daten und medizinische Befunde über mich erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt die folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten / Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung weitergegeben werden an

a) den Auftraggeber der Studie (Name und Anschrift) zur wissenschaftlichen Auswertung

b) die zuständige Überwachungsbehörde (Landesamt oder Bezirksregierung) oder Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn) zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie.

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers, der zuständigen deutschen Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies zur Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

- Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie. Eine Kopie dieser Einwilligung habe ich erhalten.
- Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu.

Unterschrift der Patienten / des Patientin

Datum

Unterschrift des Versuchsleiters / der Versuchsleiterin

Datum



6.5 Anhang: Writer's Cramp Rating Scale (Wissel)

Writer's Cramp Rating Scale (Wissel 1998)

Name _____ Geburtsdatum _____

Datum _____ Woche _____

Part A: writing movement score

1. dystonic posture

elbow score (ES): 0-2

pathological flexion		pathological extension
0	no	0
1	moderate	1
2	marked	2

wrist score (WRS): 0-4

pathological flexion		pathological extension
0	no	0
1	moderate	1
2	marked	2

pathological ulnar-abduction		pathological radial abduction
0	no	0
1	moderate	1
2	marked	2

finger score (FS): 0-6

finger 1

pathological flexion		pathological extension
0	no	0
1	moderate	1
2	marked	2

finger 2

pathological flexion		pathological extension
0	no	0
1	moderate	1
2	marked	2

finger 3

pathological flexion		pathological extension
0	no	0
1	moderate	1
2	marked	2

2. Latency of dystonia (L): 1-2

at least three letters possible	1
with start of writing	2

3. Writing tremor (WT): 0-2

no writing tremor	0
moderate writing tremor	1
severe writing tremor	2

Part B: Writing speed**writing speed (WS): 0-2**

normal	0
mild slowing	1
severe slowing	2

The Writer's Cramp Writing Scale consists of two subscores, the writing movement score and the writing speed subscore:

Writing movement score = (ES+ WRS+ FS) x L + WTS x 2 (0-28)

Writing speed score =WS

6.6 Anhang: Arm Dystonia Disability Scale (Fahn)

Arm Dystonie Skala nach Fahn

Name _____

Geburtsdatum _____

Datum _____

Code _____

Prozent der Normalen Aktivität

100%= Keine Probleme durch die Dystonie

95 %= Geringe Bewegungen der Finger, Hand oder Arme sind vorhanden; es besteht keine Einschränkung der täglichen Aktivitäten

90%= Völlig unabhängig; sozialmedizinisch betroffen, aber keine anderen Einschränkungen der Aktivitäten durch die Armdystonie; wenn funktionelle Einschränkungen vorhanden sind, sollte der Patient in der unten aufgeführten Liste die für ihn zutreffenden Einschränkungen ankreuzen.

Punkte
(max=3)

Schreiben (zutreffendes ankreuzen)

- | | |
|--------------------------------------|---|
| 1. Geringe Probleme beim Schreiben | 1 |
| 2. Mäßige Probleme beim Schreiben | 2 |
| 3. Deutliche Probleme beim Schreiben | 3 |

Spielen eines Musikinstrumentes (zutreffendes ankreuzen)

- | | |
|------------------------------------|---|
| 1. Geringe Probleme beim Spielen | 1 |
| 2. Mäßige Probleme beim Spielen | 2 |
| 3. Deutliche Probleme beim Spielen | 3 |

Zuknöpfen eines Hemds/Bluse/Mantel (zutreffendes ankreuzen)

- | | |
|--------------------------------------|---|
| 1. Geringe Probleme beim Zuknöpfen | 1 |
| 2. Mäßige Probleme beim Zuknöpfen | 2 |
| 3. Deutliche Probleme beim Zuknöpfen | 3 |

Mit Besteck essen (zutreffendes ankreuzen)

- | | |
|---|----------|
| 1. Geringe Probleme beim Essen | 1 |
| 2. Mäßige Probleme beim Essen | 2 |
| 3. Deutliche Probleme beim Essen | 3 |

Hygiene (zutreffendes ankreuzen)

- | | |
|---|----------|
| 1. Geringe Probleme beim Rasieren, Zähneputzen, Schminken... | 1 |
| 2. Mäßige Probleme beim Rasieren, Zähneputzen, Schminken... | 2 |
| 3. Deutliche Probleme beim Rasieren, Zähneputzen, Schminken... | 3 |

Gegenstände greifen (zutreffendes ankreuzen)

- | | |
|---|----------|
| 1. Geringe Probleme Gegenstände zu greifen | 1 |
| 2. Mäßige Probleme Gegenstände zu greifen | 2 |
| 3. Deutliche Probleme Gegenstände zu greifen | 3 |

Beruf oder Hausarbeit (zutreffendes ankreuzen)

- | | |
|--|----------|
| 1. Unangenehm, aber keine Einschränkung | 1 |
| 2. Schwierigkeiten zu arbeiten aufgrund der Armdystonie | 2 |
| 3. Nicht in der Lage zu arbeiten aufgrund der Armdystonie | 3 |

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Kirsten Zeuner für die Bereitstellung des Themas und die sehr gute Betreuung. Ganz besonderen Dank möchte ich ihr für die stets schnellen Korrekturen (auch in stressigen Zeiten) sowie hilfreichen Kommentaren und konstruktiven Anmerkungen aussprechen. Ich habe mich stets unterstützt und ernst genommen gefühlt.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Günther Deuschl, der diese Arbeit durch die Bereitstellung der Ressourcen überhaupt möglich gemacht hat.

Des weiteren danke ich Arne Knutzer, Stephan Wolff und Oliver Granert, welche mir ebenfalls immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ganz besonderen Dank muss ich meinem Freund Jonas aussprechen, nicht nur für die technische Hilfe, sondern vor allem auch für die moralische Unterstützung. Ohne dich wäre ein so reibungsloser Ablauf niemals möglich gewesen.

Und natürlich danke ich meiner Familie, die immer und ausnahmslos für mich da war und ist.

Vielen Dank.

Lebenslauf

Name Julia Elisabeth Götz
 Anschrift Universitätsstrasse 48, 8006 Zürich, Schweiz
 Geburt 31. Dezember 1982 in München, Deutschland
 Nationalität deutsch
 Familienstand ledig

Berufliche Qualifikationen

- 07/10-2015 **Promotion zum Dr.med.**, *Universität Kiel*, voraussichtlicher Abschluss.
 Titel der Promotion: *Funktionelle und morphometrische Veränderungen in Pallidum und Putamen bei Schreibkrampf*, betreut durch PD Dr. med. Kirsten Zeuner.
- 05/2013 **2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung**, *Universität Kiel*.
- 08/2009 **Bachelor of Science in Neurowissenschaften**, *Universität Köln*.

Berufsausbildung

- 10/09-05/13 **Studium der Humanmedizin**, *Universität Kiel, Deutschland*.
 Abschluss: 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, 05/2013.
- 10/07-09/08 **Studium der Humanmedizin**, *Universität Würzburg, Deutschland*.
 Abschluss: 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, 08/2008.
- 10/05-08/09 **Studium der Neurowissenschaften**, *Universität Köln, Deutschland*.
 Abschluss: Bachelor of Science, 08/2009.
- 04/05-09/05 **Studium der Chemie**, *Universität Köln, Deutschland*.

Berufserfahrung

- seit 12/13 **Assistenzärztin**, *Neurologie, Kantonsspital Aarau, Schweiz*.
- 02/10-07/12 **Wissenschaftliche Hilfskraft**, *Zentrum für Integrative Psychiatrie, Universität Kiel, Deutschland*.

Schulbildung

- 1993-2002 **Windeck-Gymnasium**, *Bühl, Deutschland*.
 Abschluss: Abitur, 06/2002.

Wissenschaftliche Publikationen

- [1] Haussermann P, Boecker H, Perneczky R, Granerte O, Götz J, Valeta M, Feurer R, Grimmer T, Drzezgab A, Förstl H, and Ceballos-Baumann A, *Occipital hypometabolism distinguishes Alzheimer's and Parkinson's disease dementia: a ¹⁸F-FDG-PET study*, under review.
- [2] Zeuner K, Knutzen A, Granert O, Götz J, Wolff S, Jansen O, Dressler D, Hefter H, Hallett M, Deuschl G, van Eimeren T, Witt K, *Increased volume and impaired function: the role of the basal ganglia in writer's cramp*, *Brain and Behavior*, 2014; 0(0).
- [3] Goghari VM, Lang DJ, Khorram B, Götz J, Vandorpe RA, Smith GN, Kopala LC, Barr AM, and Honer WG, *Anterior internal capsule volumes increase in patients with schizophrenia switched from typical antipsychotics to olanzapine*, *Journal of Psychopharmacology* 2011 May;25(5):621-9.