

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus der  
Klinik für Neurologie

**Dysinhibition im sensorischen System  
bei Patienten mit  
zervikaler Dystonie**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von  
Clemens Carl David Vollrath  
aus Halle an der Saale  
2009

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. M. Forsting  
1. Gutachter: Frau Univ.-Prof. Dr. E. Gizewski  
2. Gutachter: Prof. Dr. M. Maschke  
3. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. R. Hilker

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Juli 2010

## **Ergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:**

C. Vollrath, A. de Greiff, H.C. Diener, M. Maschke, M. Obermann: Dysinhibition im sensorischen System bei zervikaler Dystonie. Akt Neurol 2009; 36

Obermann M, Vollrath C, de Greiff A, Gizewski ER, Diener HC, Maschke M.: Sensory disinhibition on passive movement in cervical dystonie. Mov Dis 2009 in print

## **Ergebnisse dieser Arbeit wurden auf folgenden Tagungen vorgestellt:**

Obermann M, Vollrath C, de Greiff A, Diener HC, Maschke M. Sensory disinhibition in cervical dystonia. 61. Annual Meeting of the American Academy of Neurology, 25. April -02. Mai 2009 in Seattle, WA, USA

C. Vollrath, A. de Greiff, H.C. Diener, M. Maschke, M. Obermann: Dysinhibition im sensorischen System bei zervikaler Dystonie. 82. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit Fortbildungsakademien, 23. – 26. September 2009 in Nürnberg, Deutschland

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>- 7 -</b>
1.1 Definition der Dystonie .....	- 7 -
1.2 Geschichte.....	- 7 -
1.3 Klassifikation.....	- 8 -
1.4 Pathophysiologie .....	- 9 -
1.4.1 Sensory tricks .....	- 11 -
1.5 Epidemiologie .....	- 12 -
1.6 Fokale Dystonien.....	- 12 -
1.6.1 Torticollis spasmodicus.....	- 12 -
1.7 Therapie .....	- 13 -
1.8 Funktionelle Anatomie der Basalganglien .....	- 14 -
1.9 Ziel der Arbeit .....	- 17 -
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>- 20 -</b>
2.1 Grundlagen der Magnet-Resonanz-Tomographie.....	- 20 -
2.1.1 Physikalische Grundlagen .....	- 20 -
2.1.2 Gerätetechnik.....	- 21 -
2.1.3 Bilderzeugung .....	- 21 -
2.1.4 Funktionelle MRT (fMRT).....	- 23 -
2.2 Scores .....	- 25 -
2.2.1 TWSTRS und TSUI.....	- 25 -
2.3 Probanden .....	- 26 -
2.4 Einschlusskriterien.....	- 27 -
2.5 Datenerhebung / MR-Parameter .....	- 30 -
2.6 Experimentelles Design.....	- 30 -
2.7 Studienparadigma .....	- 31 -
2.8 Datenanalyse.....	- 32 -
2.8.1 Datenvorverarbeitung .....	- 32 -
2.8.2 First Level Analyse.....	- 33 -
2.8.3 Second Level Analyse .....	- 33 -
<b>3 Auswertung</b> .....	<b>- 35 -</b>
3.1 Ergebnisse Vergleichsanalyse .....	- 35 -
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>- 40 -</b>
4.1 Fehlerquellen.....	- 45 -
<b>5 Zusammenfassung</b> .....	<b>- 47 -</b>

<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>- 48 -</b>
<b>7 Anhang.....</b>	<b>- 56 -</b>
7.1 Abkürzungen .....	- 56 -
7.2 Abbildungsverzeichnis.....	- 57 -
7.3 Tabellenverzeichnis.....	- 58 -
<b>8 Danksagung.....</b>	<b>- 59 -</b>

# **1 Einleitung**

## **1.1 Definition der Dystonie**

Bei der Dystonie, aus dem Griechischen zusammengesetzt aus „dys“ = fehlreguliert und „tonus“ = Spannung, handelt es sich um einen pathologischen Zustand von Tonussteigerungen der Muskulatur.

Bei der Dystonie liegen Störungen des Innervationswechsels zwischen Kontraktion und Relaxation des oder der betroffenen Muskeln vor (Priori et al. 2006). In elektromyographischen (EMG)-Untersuchungen haben sich abnormale Muster gezeigt, die mit simultanen Kontraktionen der antagonistisch wirkenden Muskeln (Tamura et al. 2008) und einer Ausbreitung in benachbarte Muskeln oder Muskelgruppen einhergehen (Hallett 1998). In der Folge kommt es zu unwillkürlichen abnormen bizarren Bewegungen und Haltungen (Fahn et al. 1998). Diese können je nach Art der Dystonie und des betroffenen Gebietes als Drehbewegung des Kopfes zur betroffenen Seite, Bewegung der Extremitäten oder Bewegung des gesamten Rumpfes in Erscheinung treten. Betroffen können auch die Gesichts- und Zungenmuskulatur sein, was dann Probleme in der Ernährung nach sich ziehen kann. Grundsätzlich ist es möglich, dass alle quergestreiften Muskeln des Körpers im dystonen Prozess integriert sein können.

## **1.2 Geschichte**

Es handelt sich bei der Dystonie um eine derzeit ätiologisch nicht vollkommen klare, jedoch schon seit der Antike bekannte Erkrankung. Beschrieben wurde seiner Zeit der vermutlich an einem Torticollis spasmodicus (TC) erkrankte Redner Demosthenes (vgl. Abb. 1). Aus dem 16. Jahrhundert (Jhrt.) ist ein Bildnis eines an einem Blepharospasmus in Kombination mit einer orofazialen Dystonie erkrankten Mannes (vgl. Abb. 2) des Malers Pieter Brueghel erhalten. Heute wird diese Konstellation nach ihrem Beschreiber (Meige 1910) als „Meige-Syndrom“ (syn.: Brueghel-Syndrom) bezeichnet. Zum Ende des 19. Jahrhunderts erschienen die ersten eindeutigen Beschreibungen des Krankheitsbildes durch Wood (1887) und Gowers (1888). Darauf folgten weitere Veröffentlichungen und Fallberichte, u.a. von Thompson 1896 und Destarac 1901 (Thompson 1896). Durch Letzteren wurde der noch heute gebräuchliche Begriff der „gäste antagonistique“ geprägt,



Abbildung 1 zeigt die Darstellung des Demosthenes in Marmor (aus Baumeister 1885)

der die im englischsprachigen Raum als „sensory trick“ bezeichnete Geste beschreibt, bei der es dem Betroffenen durch kleine Handlungen möglich ist, die Dystonie zu unterbrechen. Im Jahre 1911 wurde durch den Neurologen Oppenheim erstmals die *Dystonia musculorum deformans* (Torsionsdystonie) beschrieben, die heute als „generalisierte Dystonie“ bezeichnet wird (Oppenheim 1911). Er sprach darin von hypotonen oder spastischen Muskelantworten, die zu unterschiedlichen Zeiten und unwillentlich aufträten. Da die Dystonie sowohl über hyperkinetische als auch dyskinetische Anteile verfügt, ist eine Zuordnung des Krankheitsbildes weder in die eine noch die andere Gruppe klar vorzunehmen (Crossman et al. 1998). Bereits im Jahre 1929 bezeichnete Wimmer die Dystonie lediglich als ein Syndrom (Wimmer 1929), wohingegen es von Mendel als eigenständiges Krankheitsbild, der Torsionsdystonie, aufgefasst wurde (Mendel 1919). Im Jahre 1944 wurde von Herz die idiopathische Form erstmals als eigenständiges Krankheitsbild definiert (Herz 1944). Zum Ende der 60er-Jahre gelang es erstmals, eine genetische Ursache nachzuweisen (Zeman et al. 1959). Im Jahre 1989 folgte dann durch Ozelius die Bestätigung eines genetischen Fehlers auf Chromosom 9 (Ozelius et al. 1989).



Abbildung 2 zeigt das Gemälde „Der Gähner“ des flämischen Malers Pieter Brueghel (16. Jhrt.)

### **1.3 Klassifikation**

Für eine sinnvolle Einteilung sind drei Basisgruppen heranzuziehen. So wird die Ätiologie, das Erkrankungsalter und die Topologie berücksichtigt (Fahn 1984; Fahn et al. 1998). Ätiologisch unterscheidet man die primären Dystonien von den sekundären (Vitek 2002). Als primär bezeichnet man jene Formen, bei denen sich keine strukturellen Veränderungen im zentralen Nervensystem nachweisen lassen, wie dies bei den genetisch bedingten Formen der Fall ist (Ozelius et al. 1997). Diese Gruppe kommt am häufigsten vor (Vitek 2002) und wird synonym auch als idiopathisch bezeichnet (Fahn et al. 1998). Ein Tremor kann sich als zweites klinisches Korrelat zeigen, ist jedoch nicht bei allen Patienten nachweisbar. Obwohl per definitionem die Dystonie das einzige neurologische Zeichen sein darf, ist hiervon der Tremor ausgeschlossen (Bressman et al. 1998).

Eine Unterteilung des Erkrankungsalters erfolgt in early-onset und late-onset, wobei ein Erkrankungsalter vor dem 28. Lebensjahr als early-onset gilt (late-onset = Erkrankung ab dem 28. Lebensjahr). Nach Fahn et al. (1998) ist nach dieser Unterteilung die beste prognostische Aussage über eine etwaige Ausbreitung der Symptome auf andere Körperteile, was selten der Fall ist (Lim et al. 2001), möglich (Marsden et al. 1976). Eine

ausdifferenzierte Unterteilung des Erkrankungsalters definiert die infantile, juvenile und die adulte Form.

Die topologische Einteilung der primären Dystonien gliedert diese in fokal, segmental, multifokal und generalisiert (Tinazzi et al. 2003). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bei der fokalen Dystonie nur einzelne, immer wieder gleiche Muskeln oder Muskelgruppen betroffen sind (z. B. Schreibkrampf, Blepharospasmus) (Kaji 2001), im Gegensatz zur multifokalen Form, bei der es zwar zu gleichzeitig auftretenden Symptomen, jedoch in unterschiedlichen Bereichen des Körpers kommt. Bei der segmentalen Form (z. B. Meige-Syndrom, Torticollis) sind ganze Körperteile betroffen (Tinazzi et al. 2003). Die generalisierte Form (z. B. DOPA-responsive-Dystonie und Nicht-DOPA-responsive-Dystonie) zeichnet sich durch die Einbeziehung von mindestens einem Bein, des Stammes und eines weiteren Körperteiles aus (Lim et al. 2001).

Bei der „Dopamin-responsiven-Dystonie“ (syn. Segawa-Syndrom), kommt es auf Grund eines Dopamindefizites in den Basalganglien zur klinischen Manifestation der Erkrankung (Hallett 1998). Dies geschieht fast ausschließlich bei Erkrankungsbeginn in jungen Jahren.

Als sekundär gelten Dystonien, deren Ursachen exogen, entweder metabolisch, z. B. durch Medikamente oder andere Gifte, oder strukturell, z. B. durch intrakraniell raumfordernde oder entzündliche Prozesse oder Infarkte, sind. Da sekundäre Dystonien lediglich Folge einer anderen Pathologie sind, werden sie synonym auch als symptomatische Dystonien bezeichnet.

Auch bei den sekundären Formen erfolgt eine topologische Einteilung nach der Art des Auftretens in generalisiert, segmental, multifokal und fokal. Weiterhin werden diesen Formen die Hemidystonien, die in Folge eines Tumors, Schlaganfalles oder anderer Ursachen entstehen, zugerechnet.

Im Falle einer Kombination von Dystoniesyndromen mit anderen Erkrankungen spricht man von einem „Dystonie-plus-Syndrom“. Zu diesen zählen u.a. die Chorea Huntington, die hepatolentikuläre Degeneration, Morbus Wilson und die Hallervorden-Spatz-Erkrankung (Fahn et al. 1998).

Beim Nachweis von zugrunde liegenden progressiven Gehirndegenerationen handelt es sich um heredodegenerative Dystonien (Fahn et al. 1998).

## **1.4 Pathophysiologie**

Wie bereits oben beschrieben, kommt es bei der Dystonie durch die gleichzeitige Aktivität von Agonisten und Antagonisten zu Spasmen bis hin zu bizarren Bewegungen (Kaji 2001). Bereits im Jahre 1944 gelang Herz mit Hilfe von EMG-Studien der Nachweis von langen Aktivitätsperioden in dystonen Muskeln (Herz 1944). Je nach Dauer der Aktivitäten

führen diese zu Tremor, Myoklonie, Myoarrythmie und anderen klinischen Zeichen (Herz 1944; Obeso et al. 1983; Yanagisawa et al. 1971). Diese sind jedoch nicht spezifisch für bestimmte Dystonieformen. Typisch für fokale Dystonien hingegen ist die hohe Aktivität im Agonisten sowie Antagonisten, jedoch eine fehlende willkürliche Aktivierungsfähigkeit des Agonisten (Berardelli et al. 2002). Dies zeigt sich besonders deutlich beim TC, wenn versucht wird, den Kopf entgegen der dystonen Zugrichtung zu drehen.

Weiterhin typisch für fokale Dystonien ist eine Verlängerung des Intervalls beim Hoffmann-Reflex (H-Reflex) um 200 ms (Panizza et al. 1990). Neben dieser Veränderung des H-Reflexes liegt in den betroffenen Muskeln auch eine deutlich verminderte reziproke Hemmung zwischen Agonisten und Antagonisten vor. Zusätzlich zu der verminderten reziproken Hemmung auf Rückenmarksebene (Chen et al. 1995) konnte in EMG-Studien nachgewiesen werden, dass diese auch auf Ebene des Hirnstammes bei primären Dystonien reduziert ist (Tolosa et al. 1988). Im Falle der sekundären Dystonieformen zeigten sich häufig Schäden in den Basalganglien, hier besonders im Putamen. Dies legt die Vermutung nahe, dass es sich bei der Ursache der primären Formen nicht ausschließlich um einen Fehler in den Verschaltungskreisen auf Ebene des Rückenmarkes oder des Hirnstammes handelt, sondern diese durch verminderte kontrollierende Signale der Basalganglien zum Rückenmark und Hirnstamm entstehen. Eine stützende Begründung hierfür findet sich in der Feststellung, dass es bei einer fokalen Läsion der Ganglien zu einem, je nach betroffenem Gebiet, Ausfall der davon innervierten Körperteile bzw. Extremitäten auf kontralateraler Seite kommt. Weiterhin ist auffällig, dass es sich häufig um aufgabenspezifische Störungen handelt, wie z. B. beim Schreibkrampf oder Musikerkrampf (Lim et al. 2001), was die Annahme nahe legt, es handle sich um Fehler in einem häufig gebrauchten, zerebral gespeicherten Bewegungsprogramm (Kaji 2001). Diese Annahme wird durch eine an Primaten durchgeführte Studie unterstützt, bei der es nach mehrfachem bis hundertfachem täglichen Durchführen einer Handlung über Wochen zur Ausprägung einer fokalen Dystonie kam (Byl et al. 1997). Zu einer Generalisation oder einem Übergreifen auf andere Handlungen kommt es selten (Lim et al. 2001). Es wird angenommen, dass es durch eine überhöhte Aktivität der afferenten Bahnen der Basalganglien zu funktionellen Störungen in den Zielgebieten des Kortex kommt (Abbruzzese et al. 2003).

Eidelberg et al. (1998) zeigte, dass sowohl bei symptomatischen als auch bei asymptomatischen DYT1-Gen-Trägern (dystonia-1-torsion-Gen) eine deutliche Steigerung der metabolischen Aktivität im Nucleus (Ncl.) lentiformis (= Putamen + Pallidum), Cerebellum sowie im akzessorischen Motorkortex vorhanden ist. Passend zu dem gesteigerten Metabolismus des Globus pallidus internus zeigte sich, dass es dort auch zu einer Dichteerhöhung der grauen Substanz kommt (Draganski et al. 2003). Diese

Veränderungen lassen Rückschlüsse auf die Aktivität der striatopallidalen Bahnen zu, welche eine deutlich erhöhte Hemmung des Pallidums zur Folge haben. Positronen-Emissions-Tomographie-Studien (PET-Studien) haben gezeigt, dass es bei Dystoniepatienten zu erhöhter Aktivität der motorischen Planungszentren, jedoch zu einer deutlich verringerten metabolischen Aktivität im Thalamus kommt (Vitek et al. 1999). Ein in der Physiologie weitreichend akzeptiertes Konzept ist die Idee der „surround inhibition“. Deren Grundlage ist die Annahme, dass das Gehirn lediglich ein Areal im Kortex, welches für die geplante Bewegung zuständig ist, gezielt aktiviert (Hallett 2004). Es wird angenommen, dass die „surround inhibition“ ähnlich der Kontrastoptimierung der Zellen der Retina funktioniert. Dies würde bedeuten, dass nur das Zielgebiet tatsächlich aktiviert wird, benachbart liegende Bereiche hingegen inhibitorisch wirken (Hallett et al. 1980). In der Folge der gezielten Aktivierung würde dann ein gespeichertes Programm gestartet werden. Dieses benötigt eine in den Basalganglien stattfindende Feinabstimmung (engl. „gating“). Es hat den Anschein, dass diese Feinabstimmung in Form von inhibierenden Signalen der Basalganglien gestört ist (Hallett 2004).

Eine kortexbasierte Ursache der Dystonien wird als unwahrscheinlich angesehen, da sich zum einen bei sekundären Dystonien Veränderungen in den Basalganglien nachweisen ließen und zum anderen bei den DOPA-responsiven-Formen ein Defizit zur klinischen Manifestation der Erkrankung führt (Hallett 1998).

#### **1.4.1 Sensory tricks**

Bei über 70% der von einer zervikalen Dystonie betroffenen Patienten lässt sich der Gebrauch von „sensory tricks“ zur Reduktion der Symptomatik nachweisen (Abbruzzese et al. 2003). Je nach Form der Dystonie variieren die Handlungen. So berühren z. B. Patienten mit TC den Hals bzw. das Kinn, was umgehend zur Reduktion oder gar zum temporären Verschwinden der dystonen Bewegung führt.

Erst wurden diese Handlungen als psychologischer Trick der Patienten betrachtet, mit welchem sie sich ablenkten. Dies wurde jedoch durch umfangreiche EMG-Studien widerlegt (Muller et al. 2001; Wissel et al. 1999). Weiterhin konnte dargestellt werden, dass eine Beeinflussung des dystonen Tremors möglich ist (Abbruzzese et al. 2003).

In PET-Studien wurde gezeigt, dass es bei Ausführen von „sensory tricks“ zu einer Senkung der Aktivität des kontralateralen Motorkortex kommt, hier besonders im supplementär motorischen und im sensomotorischen Kortex. Daraus ist zu schließen, dass es durch die „tricks“ nicht zu einer erhöhten Aktivierung der Antagonisten durch den Motorkortex kommt, was ebenfalls eine Reduktion der Spastik zur Folge hätte (Naumann et al. 2000). Besonders bei zervikalen Dystonien scheint es sich weder um eine ausschließlich sensorische, noch um eine ausschließlich motorische Störung zu handeln.

PET-Studien weisen darauf hin, dass es sich ursächlich um eine Kombination aus beiden, also eine sensomotorische Störung, handelt (Naumann et al. 2000).

Weiterhin gelang es mit Hilfe von PET-Studien, eine ipsilaterale Aktivitätssteigerung der Parietallappen nachzuweisen (Naumann et al. 2000). Es wird vermutet, dass die Aufgabe dieses Kortexareales der integrativen Verarbeitung verschiedener kontralateraler Informationsmodalitäten dient.

## **1.5 Epidemiologie**

Bei der Dystonie handelt es sich um ein Krankheitsbild, bei dem es schwer ist, epidemiologische Daten zu erheben. Zum einen liegt dies daran, dass viele Formen klinisch unauffällig verlaufen bzw. von den Betroffenen nicht gemeldet werden, zum anderen hängt es mit der Definition der Schwere zusammen, ab welchem Grad das Krankheitsbild in die Wertung einbezogen wird (Asgeirsson et al. 2006).

Erhobene Daten weisen eine Prävalenz der fokalen Dystonie von 31,2/100.000 Menschen auf, wobei das Verteilungsverhältnis Männer (m) zu Frauen (w) mit 1:1,8 zeigt, dass Frauen fast doppelt so häufig betroffen sind wie Männer. Bei der zervikalen Dystonie sind Frauen mehr als doppelt so häufig betroffen (m:w = 1:2,3). Bei beiden Subformen, die die höchsten Prävalenzen aufweisen, liegt der Erkrankungsgipfel bei 41,9 Jahren (fokal) bzw. 41,7 Jahren (zervikal) (Asgeirsson et al. 2006). Die bereits in frühen Jahren, durchschnittlich im dritten Lebensjahr, auftretende generalisierte Form der Dystonie hat mit 0,3 auf 100.000 Menschen die niedrigste Prävalenz.

## **1.6 Fokale Dystonien**

Fokale Dystonief Formen zeichnen sich durch eine strenge Fokussierung auf ein bestimmtes Organ aus (Kaji 2001). So zählen zu diesen der Blepharospasmus, der die Augen betrifft, die oromandibuläre Dystonie, welche das Gesicht, den Mund oder den Kiefer betrifft, die laryngeale Dystonie, welche die Stimmbänder umfasst, die Handdystonie, die den Unterarm oder die Hand betrifft und die zervikale Dystonie, welche die Schultern oder den Nacken umfasst.

Diese Formen der Dystonie stellen die häufigsten der existierenden dystonen Bewegungsstörungen dar. Das Auftreten der Erkrankung erfolgt typischer Weise im Alter zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr.

### **1.6.1 Torticollis spasmodicus**

Bei dem auch als Schiefhals bezeichneten TC handelt es sich um die häufigste hyperkinetische Dystonief Form (Placzek et al. 2001). Seine Prävalenz liegt bei 11,5 auf 100.000 Menschen (Asgeirsson et al. 2006).

Es handelt sich um eine segmentale Dystonie des Halses, wobei zwischen den zwei häufigsten Ausprägungen unterschieden wird: der überwiegend tonischen und der überwiegend tremordominanten Form. Jedoch kann sie sich auch in klonischen oder myokloniformen Innervationsstörungen äußern. Frauen sind etwas mehr als doppelt so häufig betroffen wie Männer (w:m = 2,3:1) (Asgeirsson et al. 2006).

Die exakte Ätiologie ist meist unklar. Anamnestisch ergeben sich häufig Jahre zurückliegende enzephalitische Erkrankungen. Gelegentlich ist der TC mit Erkrankungen wie Morbus Wilson oder Chorea Huntington assoziiert und stellt eine beginnende Torsionsdystonie dar. Auffällig ist das Auftreten eines TC in Folge eines stattgehabten Schädel-Hirn-Traumas (SHT) oder eines Hals- bzw. Nackentraumas.

Klinisch äußert sich der TC durch eine Drehbewegung oder Neigung des Kopfes zur erkrankten Seite. Zusätzlich zu dieser als Laterocollis bezeichneten Erscheinungsform kann noch ein Antero- oder Retrocollis auftreten. In einem solchen Falle käme es zu einer ventralen bzw. dorsalen Neigung des Kopfes. Unter emotionalen Einflüssen kann es zu einer Verstärkung der ausgeprägten Symptomatik kommen (Lim et al. 2001). Diese lässt sich von vielen Patienten durch jeweils individuelle Handgriffe (= „sensory tricks“) abmildern (Abbruzzese et al. 2003). Im Schlaf sistieren die Symptome.

Durch die deutlich höhere Belastung der betroffenen Muskulatur kommt es nach Ausbruch der Erkrankung schnell zu einer kompensatorischen Hypertrophie der beteiligten Muskeln. Hiervon sind vorwiegend der vom Nervus (N.) accessorius innervierte Musculus (M.) sternocleidomastoideus und der obere Teil des M. trapezius betroffen, sowie die Musculi (Mm.) splenius capitis und levator scapulae. Sekundär können jedoch auch in wechselndem Maße andere Nacken- und Halsmuskeln betroffen sein. Zu Beginn der Erkrankung sind die Extremitäten nicht betroffen.

Der chronisch progrediente Verlauf der Erkrankung wird bei 1/5 der Patienten durch Remissionen unterbrochen, die zumeist in den ersten fünf Jahren nach Erkrankungsbeginn auftreten. Diese Remissionen können von unterschiedlicher Länge sein, so wie auch die Schwere der Erkrankung über Jahre unverändert sein kann. In höheren Stadien der Erkrankung kommt es zu einer ständigen Fehlstellung des Kopfes unter Einbeziehung des Schultergürtels.

Die Ursachen für die Entstehung eines TC sind weitgehend unklar. Mit Hilfe verschiedener Untersuchungstechniken, wie PET- und EMG-Studien konnten unterschiedliche Zusammenhänge dargestellt werden. Klar ist, dass die Basalganglien eine zentrale Rolle in den Schaltmechanismen eines Bewegungsablaufes einnehmen (Galardi et al. 1996).

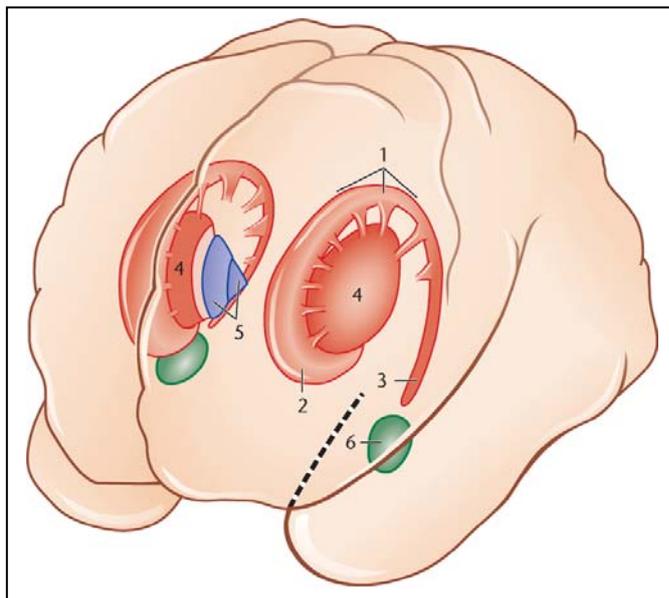
## **1.7 Therapie**

Therapeutisch hat sich bisher die lokale Injektion von Botulinumtoxin Typ A (BoTN-A) als für viele Patienten sehr hilfreich erwiesen. Bei der Injektion kommt es nach einer Latenz

von ein bis zwei Wochen zu einer funktionellen Denervierung des Muskels und in Folge dessen zu einer Reduktion der Überaktivität der betroffenen Muskulatur. Bei komplexen Formen wird die Auswahl der zu injizierenden Muskeln mit Hilfe des EMG getroffen.

## **1.8 Funktionelle Anatomie der Basalganglien**

Die Basalganglien setzen sich aus dem Striatum und dem Pallidum, oder auch Globus pallidus genannt, zusammen. Das Striatum wird von zwei Kernen gebildet, dem Nucleus (Ncl.) caudatus und dem Putamen (vgl. Abb. 3). Nicht anatomisch, jedoch funktionell werden den Basalganglien noch der Ncl. subthalamicus und die Substantia nigra zugerechnet (Kaji 2001).



- 1 – Ncl. caudatus mit
- 2 – Caput nuclei caudate und
- 3 – Cauda nuclei caudati
- 4 – Putamen
- 5 – Pallidum
- 6 – Corpus amygdaloideum

Abbildung 3 zeigt die Lage der Basalganglien und des Corpus amygdaloideum in den Großhirnhemisphären (aus Trepel 2008)

Anatomisch liegen die Basalganglien bilateral zentral in den Großhirnhemisphären zwischen dem Kortex und dem Thalamus (Trepel 2004). Die Cauda nuclei caudati legen sich kranial um die Putamen herum, wodurch sie gleichzeitig die kraniale Wand und das Dach der Seitenventrikel, die Ventrikelböden und einen Teil der ventrikulären Seitenwand bilden. Die zwei Segmente der Pallida legen sich medial an die Putamen an. Zwischen letztgenannten Kernen und dem Thalamus verläuft die Capsula interna, die die wesentlichen afferenten und efferenten Bahnen des Kortex enthält und die ehemals zusammenhängenden Kerne teilt. Jedoch ist diese Teilung nicht vollständig, so dass Ncl. caudatus und Putamen über verbliebene Streifen aus grauer Substanz miteinander in Verbindung stehen (Kaji 2001).

Der komplexe Vorgang einer Bewegung, sei sie auch noch so klein, findet seinen Ursprung vermutlich im limbischen System (vgl. Abb. 4). Von dort wird die Information an den Assoziationskortex geleitet, der aus der Idee ein Bewegungsmuster fertigt. Dieses Muster wird dann an die Basalganglien und das Cerebellum weitergeleitet.

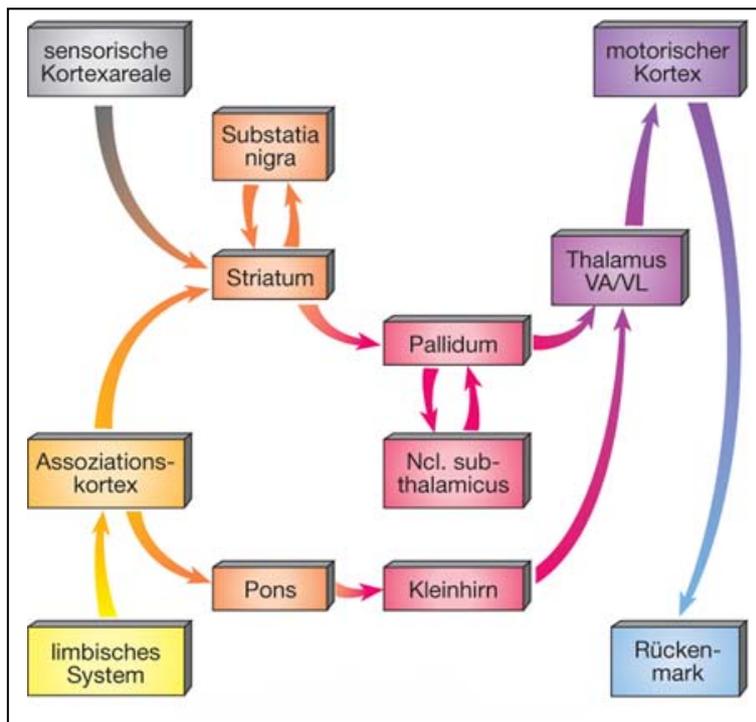


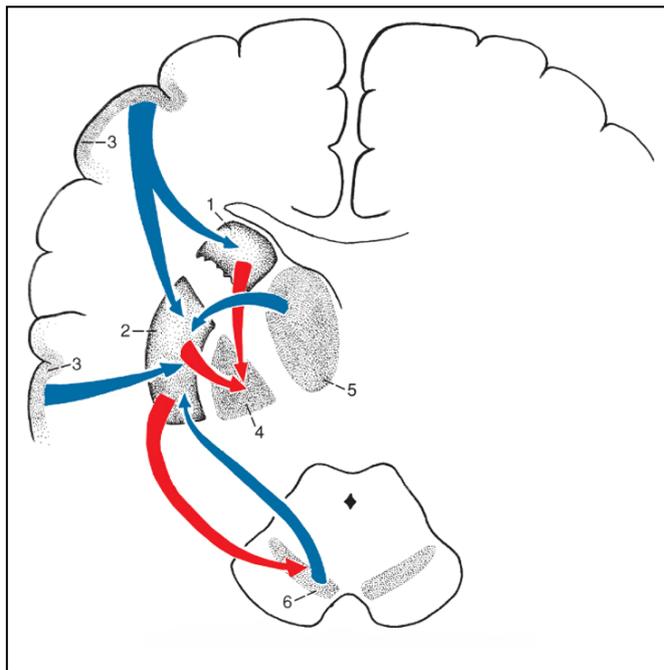
Abbildung 4 zeigt ein vereinfachtes Verschaltungsschema von Basalganglien und Cerebellum im Rahmen der zentralen Regulation der Motorik (aus Trepel 2008)

Im Kleinhirn findet eine Optimierung und Weiterleitung an benötigte Muskeln statt, während in den Basalganglien sowohl eine Inhibition als auch Bahnung der Bewegung erfolgt.

Das Striatum wird von fast allen Großhirnarealen afferent versorgt (vgl. Abb. 5). Vor allem jedoch erhält es Informationen aus dem motorischen, sensorischen und präfrontalen Assoziationskortex. Es stellt somit auch den ersten Filter der ankommenden Information dar. Diese aus der ipsilateralen Hirnhälfte kommenden afferenten Fasern wirken über den Neurotransmitter Glutamat (Glu) erregend (vgl. Abb. 6).

Im Gegensatz dazu entfalten die Afferenzen der Substantia nigra pars compacta über Dopamin (DA) an Dopamin D1- und D2-Rezeptoren ihre hemmende Wirkung auf die über Gamma-Amino-Butter-Säure (GABA), ein inhibitorisch wirkender Neurotransmitter, vermittelnden Efferenzen. Die Substantia nigra entfaltet ihre Wirkung somit auf dem direkten und indirekten Informationsweg. Hierbei gilt als direkter Weg die neuronale Verbindung zwischen dem Putamen und Substantia nigra pars reticularis sowie Globus pallidus internus. Als indirekter Weg wird die Verschaltung des Putamen über den Globus pallidus externus weiter zum Globus pallidus internus und der Substantia nigra pars reticularis betrachtet (Kaji 2001).

Das Striatum selbst, welches in zwei funktionell getrennte Bereiche zu gliedern ist, wirkt wiederum über seine Efferenzen in seinen Projektionszielen, das mediale (= interne) und laterale (= externe) Pallidumsegment sowie die Substantia nigra (Trepel 2004), durch GABA hemmend. Dem medialen Segment kommt in der Folge eine impulsfördernde, dem



- 1 – Ncl. caudatus
- 2 – Putamen
- 3 – Kortex
- 4 – Pallidum
- 5 – Thalamus (v.a. unspezifischer)
- 6 – Substantia nigra

Abbildung 5 zeigt die wichtigsten Afferenzen (blau) und Efferenzen (rot) des Striatums (aus Trepel 2008)

lateralen eine impuls-hemmende Wirkung zu (Hallett 1998). Die impuls-fördernde Wirkung ergibt sich aus der Tatsache, dass GABA, ein inhibitorisch wirkender Neurotransmitter, seine hemmende Wirkung im Ncl. ventralis anterolateralis (VA/VL), einem Thalamuskern, entfaltet, der seinerseits die motorischen Kortexareale aktivierend stimuliert.

Folglich wirkt das mediale Segment hemmend auf motorische Impulse. Im Gegensatz dazu projiziert das laterale Segment in den Ncl. subthalamicus, der seinerseits mit dem Neurotransmitter Glu erregend in das mediale Pallidumsegment projiziert und somit ebenfalls hemmend wirkt. In der Folge wird die motorikinhibierende Wirkung des Pallidums unterstützt. Die inhibitorische Kontrolle des Ncl. subthalamicus erfolgt über das laterale Pallidumsegment, mit dem Ergebnis einer bewegungsfördernden Funktion desselben (Trepel 2004).

Dem Striatum kommt nun die Möglichkeit zu, diese Funktion zu beeinflussen. Dies geschieht über die inhibitorischen Fasern, bei deren Aktivierung es zur Hemmung des Ncl. subthalamicus kommt, in Folge dessen die aktivierende Wirkung auf das mediale Pallidumsegment entfällt. Über GABA kann dieses inhibitorisch den Thalamus beeinflussen.

Die im Cerebellum und den Basalganglien bearbeitete Information wird von beiden zum Thalamus weitergeleitet, der diese umgehend in den motorischen Kortex, im Gyrus precentralis oder primär somatomotorische Rinde, projiziert. Von hier, der Area 4 nach Brodmann (BA), erfolgt die Weiterleitung über die Pyramidenbahn zum Rückenmark und weiter in die peripheren Muskeln.

Aus den komplizierten neuronalen Verknüpfungen ergeben sich verschiedene Krankheitsbilder. Die wichtigsten sind der M. Parkinson und die Hyperkinesien.

Obwohl der Gedanke, dass ein Fehler im Kortex für die Bewegungsstörung der Dystonie

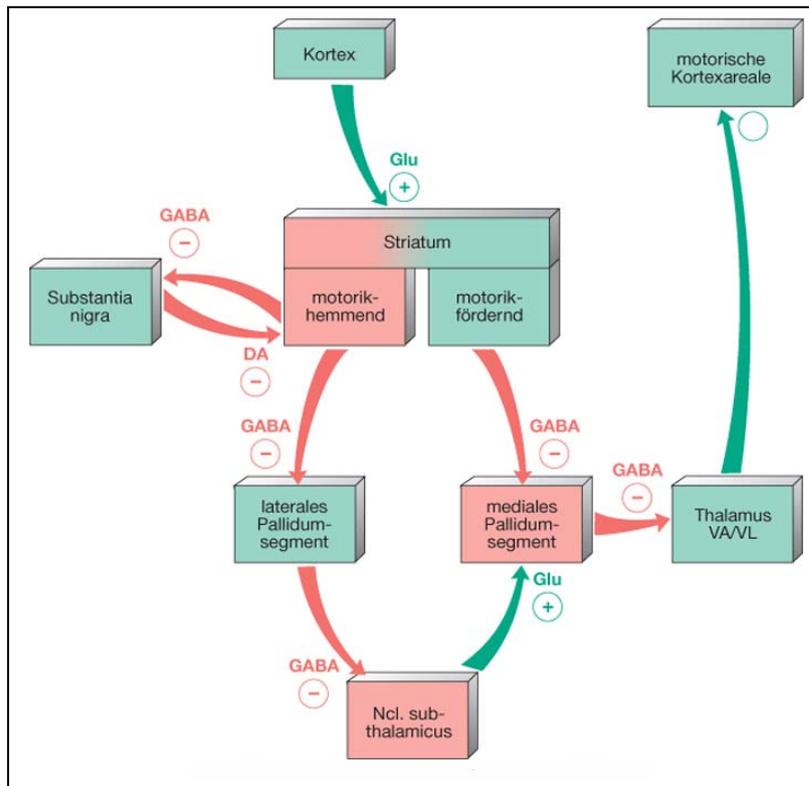


Abbildung 6 zeigt das Verschaltungsmuster der Basalganglien mit den beteiligten Transmittern. „+“ und „-“ geben an, ob die entsprechenden Projektionen hemmend oder erregend sind (hemmende Bahnen: rot, erregende Bahnen: schwarz). Rosa unterlegte Kästchen stellen ein motorikhemmendes, grau unterlegte ein motorikförderndes Zentrum dar. Abkürzungen: DA: Dopamin, GABA: Gamma Amino-Butter-Säure, Glu: Glutamat, VAVL: Nucleus ventralis anterolateralis des Thalamus (aus Trepel 2008)

verantwortlich ist (Hallett 2004), nahe liegt, konnte in klinischen und pathophysiologischen Untersuchungen nachgewiesen werden, dass bei Dystonien eine Veränderung des Kortex-Striatum-Pallidum-Thalamus-Kortex-Schaltkreises vorliegt (Eidelberg et al. 1995). Dies wird durch die Tatsache gestützt, dass Schäden im Putamen, im Ncl. caudatus oder im Thalamus entscheidende Trigger für Dystonien sein können (Hallett 1998). Da die Aufgabe der Basalganglien in der Feinabstimmung eines vom Kortex entworfenen Bewegungsplanes liegt, scheint genau diese Feinabstimmung bei der Dystonie gestört zu sein (Hallett 2004).

### 1.9 Ziel der Arbeit

Obwohl bereits seit mehreren Jahren die Pathophysiologie der fokalen Dystonien mit verschiedenen Techniken wie PET (Hallett 2002; Karbe et al. 1992) und Elektro-Enzephalogramm (EEG) (Fève et al. 1994) sowie auch Magnetresonanztomographie (MRT) (Butterworth et al. 2003; Oga et al. 2002) untersucht wurde, ist es bisher nicht gelungen, die ihnen zugrunde liegende Ursache hinreichend zu verstehen.

Durch die Vielzahl der unterschiedlichen Studien begründet sich auch die reichhaltige Anzahl an Erklärungsansätzen, die für die klinischen Ausprägungen verantwortlich gemacht werden. So wurde von Perlmutter et al. (1997) postuliert, dass es sich um einen Fehler des Dopamin-D2-Rezeptorsystems handelt. Andere vermuteten, ein Fehler auf dem DYT1-Gen bilde die Grundlage (Bressman et al. 1998).

Weiterführende Untersuchungen machten deutlich, dass es möglicherweise eine Verbindung aus sensorischer Störung und einer daraus resultierenden motorischen Symptomatik gibt (Ghika et al. 1993). Dies wurde durch die Untersuchung von Abbruzzese et al. (2003) untermauert, der eine mögliche Ursache im sensorischen Input sowie Fehlern in den zerebralen Verarbeitungszentren postulierte. Weiterhin lieferte diese Untersuchung Hinweise auf einen möglichen Fehler innerhalb der basalganglionären Verarbeitung der zur motorischen Aktivität nötigen Signale, was durch andere Studien untermauert werden konnte (Blood et al. 2004; Ibanez et al. 1999). Berardelli et al. (2002) vermuteten eine gemeinsame Ursache für alle Dystonien in verschiedenen Bereichen des sensomotorischen Systems durch fehlerhafte Inhibition innerhalb der an der Verarbeitung beteiligten Zentren. Diese Dysinhibition könnte ursächlich in einer gestörten lokalen Auflösung auf Ebene der sensorischen Verarbeitung sein (Bertolasi et al. 2003; Hallett 2004). Weiterhin konnte anhand von sekundären Formen der Dystonie gezeigt werden, dass es posttraumatisch zur Ausprägung der Dystonieform kommt, für dessen Körperregion der traumatisch betroffene Bereich zuständig ist (LeDoux et al. 2003). Dies stützt die zerebrale Komponente der Pathologie, konnte jedoch nicht eindeutig erklären, ob die Veränderung im Bereich des Zentralen Nervensystems (ZNS) Ursache oder Folge der dystonen Störung ist (Lim et al. 2001).

In verschiedenen auf die funktionelle MRT (fMRT) gestützten Untersuchungen gelang bereits der Nachweis von Veränderungen im Bereich der Basalganglien, sowohl auf morphologischer (Obermann et al. 2007) sowie auf funktioneller (Obermann et al. 2008) Ebene. Eine Zunahme der grauen Substanz zeigte sich in Bereich des Ncl. caudatus beidseits, wohingegen sich eine Reduktion beidseits im Putamen nachweisen ließ (Obermann et al. 2007). Das Auftreten dieser Veränderungen bei zwei voneinander unabhängigen Ausprägungen von dystonen Störungen, zervikale Dystonie sowie benigner Blepharospasmus unterstützt die These einer möglichen gemeinsamen Pathophysiologie.

Die Paradigmen dieser wie auch anderer Studien konzentrierten sich auf die Durchführung aktiver Handlungen von sowohl direkt durch die Dystonie in Mitleidenschaft gezogener Körperregionen (Butterworth et al. 2003; Preibisch et al. 2001) als auch solcher, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Beeinflussung aufwiesen (Obermann et al. 2008).

Aus diesem Grunde ist das Ziel der hier vorliegenden Studie, mit Hilfe der fMRT unter Verwendung der Blood-Oxygen-Level-Dependency-Technik (BOLD-Technik) Veränderungen in den kortikalen Aktivierungsmustern (Ogawa et al. 1990; Pauling 1935) bei rein sensorischem Input bei Patienten mit TC zu demonstrieren.

Fragestellungen:

1. Zeigen sich unter der Verwendung der BOLD-Technik Veränderungen in den kortikalen Aktivierungsmustern?
2. Wenn sich Veränderungen zeigen,
  - a) welcher Natur sind sie? Findet eine verstärkte oder eine reduzierte Aktivität statt?
  - b) wo befinden sich diese Areale der Aktivitätsveränderung?
  - c) sind diese Areale ausschließlich im Bereich des die Erkrankung repräsentierenden Hirnbereiches lokalisiert?
3. Ist eine positive oder negative Korrelation zwischen möglicher Aktivierung und BoTN-A zu erkennen?
4. Ist eine positive oder negative Korrelation zwischen dem bei den Patienten erhobenen Score des Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) zu erkennen?
5. Worin liegen die Unterschiede der hier vorliegenden Studie zu bereits veröffentlichten ähnlichen Studien?

## **2 Material und Methoden**

In dieser Studie wurden Patienten mit TC und gesunde Probanden mittels fMRT untersucht. Während des Meßvorgangs wurde der linke Unterarm mit Hilfe eines Flaschenzuges passiv in einem Winkel von 30° bewegt. Im Anschluss wurden die Aufnahmen miteinander verglichen.

Die statistische Auswertung der mit Hilfe des fMRT gewonnenen fMRT-Sequenzen erfolgte mit der statistischen Software SPM5 (statistical parametric mapping software; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) für das Betriebssystem Microsoft Windows XP, eingebunden in Matlab 7.0 (Mathworks Inc., USA).

Alle weiteren in dieser Studie erstellten statistischen Angaben wurden mit Hilfe der Analysesoftware SPSS® 14.0 Version 14.0.1 der Firma SPSS Inc. (Chicago, USA) berechnet.

### **2.1 Grundlagen der Magnet-Resonanz-Tomographie**

Mit der MRT, auch Kernspintomographie genannt, steht ein röntgenstrahlungsfreies Verfahren zur Verfügung, das auf der Ausnutzung magnetischer Eigenschaften von Protonen basiert.

Mit Hilfe dieser Technik ist die Erzeugung von Schnittbildern in einer frei wählbaren Raumebene (x, y oder z) sowie die spätere Erzeugung von Bildern aus dem Rohdatenmaterial möglich.

#### **2.1.1 Physikalische Grundlagen**

Die Kernspinresonanz beruht, wie der Name schon sagt, auf der Eigenschaft von Kernen, die naturgemäß über einen Spin verfügen. Das einfachste und gleichzeitig am häufigsten vorkommende Proton des menschlichen Körpers ist das Wasserstoffproton. Es besteht lediglich aus einem einzigen positiv geladenen Proton.

Die charakteristische Eigenschaft der Wasserstoffprotonen ist der Spin. Dies ist die immer gleiche Rotation um die eigene Achse, die nie zum Stillstand kommt. Die Folge dieses Spins ist ein magnetisches Dipolmoment. Die sich im Körper befindenden ungeordneten Magnetfelder neutralisieren sich gegenseitig. Wird ein starkes äußeres Magnetfeld angelegt, so kommt es zur Ausrichtung der Dipole entlang der Magnetfeldlinien. Diese Ausrichtung erfolgt sowohl parallel als auch antiparallel. Die Mehrzahl der Protonen richtet sich energetisch günstiger, parallel der Feldlinien aus. Auf diese Weise entsteht eine messbare Nettomagnetisierung.

Als Präzession bezeichnet man die kreiselnde bzw. schwingende Bewegung des Spins von Protonen mit ungerader Nukleonenzahl um die eigene Längsachse (Hendrix 2003).

Wird nun der Spin einem starken Magnetfeld ausgesetzt, so wird den Protonen die Frequenz vorgegeben, die auch Präzessionsfrequenz oder Larmorfrequenz genannt wird. Diese wird sowohl von einer stoffspezifischen als auch von der Stärke des wirkenden Magnetfeldes bestimmt.

Die durch ein starkes äußeres Magnetfeld mögliche Ausrichtung der Protonen in die gleiche Präzessionsfrequenz macht das Phänomen der Resonanz möglich. Befinden sich die Protonen in der gleichen Frequenz, so ist eine Anregung, d.h. eine Energieübertragung möglich. Diese Anregung geschieht mit Hilfe eines Hochfrequenzimpulses. Dieser Impuls führt zu einer Längsmagnetisierung in einem bestimmten Winkel in der xy-Ebene, d.h. der Ebene quer zu den Feldlinien des äußeren Magnetfeldes. Es entsteht eine messbare Quermagnetisierung.

Wird nun der Impuls wieder abgeschaltet, so geben die Protonen die ihnen übertragene Energie in Form eines magnetischen Impulses umgehend wieder ab. Dieser Impuls ist messbar und Grundlage der dann erfolgenden Bildgebung.

### **2.1.2 Gerätetechnik**

Ein Magnetresonanztomograph setzt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen. Die folgenden vier sind die Wesentlichen: Magnet, Gradientenspulen, Hochfrequenzspulen und Rechnersystem.

Um ein für die Bildgebung ausreichend großes und homogenes Magnetfeld erzeugen zu können, werden supraleitende Magnete benötigt. Durch eine Heliumkühlung wird die verwendete Magnetspule auf  $-363^{\circ}\text{C}$ , nahe zum absoluten Nullpunkt, gekühlt. Bei dieser Temperatur verlieren die verwendeten Magnetspulen ihren elektrischen Widerstand, wobei sowohl der Stromfluss als auch die magnetische Feldstärke nach Energiezufuhr nicht abnehmen (Hendrix 2003).

Gradientenspulen, die eine geringere Magnetfeldstärke als das außen anliegende Magnetfeld erzeugen, dienen der Ortskodierung. Zeitgleich zu den Messsequenzen werden durch die Spulen in allen drei Raumebenen überlagernde Magnetfelder erzeugt.

Mobile, an das MRT anschließbare, Hochfrequenzspulen dienen sowohl der Signalerzeugung als auch dem Signalempfang. Nach Erzeugung eines Hochfrequenzimpulses und folgender Anregung von Protonen in einem definierten Volumen wird das im Folgenden emittierte Signal von der Spule aufgenommen und dem Rechnersystem zugeleitet (Thurn et al. 1998).

### **2.1.3 Bilderzeugung**

Während die durch den Hochfrequenzimpuls messbar gemachte Quermagnetisierung stattfindet, synchronisiert sich gleichzeitig die Präzessionsbewegung. In der Folge haben

die Spins der Protonen nicht nur die gleiche Geschwindigkeit, sondern verfügen auch über Phasengleichheit.

Nach Ausschalten des Hochfrequenzimpulses kehren die angeregten Protonen sofort wieder in ihre energetisch günstigste Lage, also in den Gleichgewichtszustand, zurück. Bei diesem als Relaxation bezeichneten dynamischen Vorgang wird bei der Rückkehr in die Längsmagnetisierung, auch Längsrelaxation genannt, Energie an das Gitter, d.h. die umgebende Gewebestruktur, abgegeben. Bei der Desynchronisation der Präzessionsbewegung, auch als Querrelaxation bezeichnet, findet eine derartige Energieabgabe nicht statt.

Die Relaxation wird mathematisch durch Zeitkonstanten beschrieben. Diese heißen für die Längsrelaxation T1 oder auch Spin-Gitter-Relaxation, und für die Querrelaxation T2 oder auch Spin-Spin-Relaxation. Beide Zeitkonstanten sind gewebespezifisch unterschiedlich zwischen 300 bis 2000 ms für T1 und 30 bis 150 ms für T2 (Hendrix 2003).

Da sowohl T1- als auch T2-gewichtete Sequenzen relativ langsame Sequenzen sind, erhöht sich mit der Dauer der Zeit auch die Anzahl möglicher Bewegungsartefakte, da es nicht allen Patienten möglich ist, lange ruhig zu liegen. Um die Akquisitionszeit zu verkürzen, ist es möglich, Gradienten-Echo-Sequenzen zu verwenden. Diese haben deutlich kürzere Querrelaxationszeiten, da die Protonen ohne den 180°-Impuls, der zur Neutralisation der durch externe Magnetfelder erzeugten Inhomogenitäten führt, schneller außer Phase geraten. Diese nun kürzere Zeit der Dephasierung wird T2\* genannt. Um die durch die kurze Messzeit entstehenden Artefakte zu reduzieren, ist die Anlegung von Flip-Winkeln (meist zwischen 10° und 35°) möglich. Flip-Winkel von  $< 90^\circ$  heben die Longitudinalmagnetisierung nicht vollständig auf und ermöglichen es so, höhere Signalintensitäten zu erreichen.

Die während der Längsrelaxation freigesetzte Energie ist nur sehr gering. Um messbare Werte zu erhalten, ist eine repetitive Hochfrequenzimpulsanregung nötig. Die dann gemessenen Signale werden gemittelt, was als "averaging" bezeichnet wird. Auf diese Weise ist es möglich, das magnetische Rauschen, d.h. viele durch Molekularbewegungen hervorgerufene permanent vorhandene lokal schwankende Magnetfelder, zu eliminieren. Eine derartige Folge von Hochfrequenzimpulsen bezeichnet man als Puls-Sequenz. Die Zeit zwischen den einzelnen Anregungen, oder auch Repetitionszeit, ist frei wählbar. Als Echozeit wird der Zeitraum zwischen Anregung und Signalempfang definiert. Bei der in dieser Untersuchung verwendeten Gradientenechosequenz findet innerhalb der T2\*-Zeit eine Umpolung des Gradientenfeldes statt. Innerhalb dieser Rephasierungszeit wird das Echo gemessen.

Um eine Ortskodierung zu erreichen, muss man das Magnetfeld durch weitere kleine Magnetfelder, die Gradientenfelder, überlagern. Diese ermöglichen es dem Hochfrequenzimpuls, gezielt nur Protonen einer bestimmten Schicht anzuregen. Um die Schichtdicke zu definieren, ergeben sich zwei Möglichkeiten. Zum einen ist es möglich, um den Hochfrequenzimpuls herum in einer bestimmten Bandbreite Nachbarfrequenzen zu senden und so Nachbarbereiche anzuregen. Zum anderen lässt sich die Dicke durch die Gradientenfeldstärke ändern. Ein steileres Gradientenfeld erzeugt hier eine dünnere Schicht, ein schwächeres hingegen eine dickere. Die Schicht ist der definierte Resonanzbereich der Kernspins (Thurn et al. 1998).

#### **2.1.4 Funktionelle MRT (fMRT)**

Die Darstellung der funktionalen Aktivität des Gehirns basiert derzeit auf einer Technik, der Nutzung des BOLD-Effektes.

Die Aktivierung der Neurone geschieht durch externe Stimulation, z. B. optische (Rosengarten et al. 2001) oder akustische Reize. In dieser Arbeit wurde die Stimulation durch das passive frequenzgleiche Bewegen des linken Unterarms bewirkt. Im Zuge einer Steigerung der neuronalen Aktivität im Gehirn kommt es zu einem erhöhten Stoffwechsel in den betroffenen Arealen (Iadecola 1993). In Folge des resultierenden Anstiegs der Kaliumkonzentration im Extrazellulärraum sowie Wasserstoffionen und Stickstoffmonoxid (Iadecola 1993; White et al. 1998) entwickelt sich durch den als „hämodynamische Antwort“ bezeichneten Effekt eine Vasodilatation und eine damit einhergehende Blutflusssteigerung um 20 - 40% (Fox et al. 1986). Zur Auslösung der hämodynamischen Antwort kommt es mit einer zeitlichen Verzögerung, nach welcher der Blutfluss dann jedoch stark ansteigt, kurzzeitig eine Spitze erreicht, um sich dann auf einem konstant niedrigem Niveau zu stabilisieren (Newell et al. 1992).

Für die fMRT von entscheidender Relevanz ist die Sauerstoffmetabolismussteigerung um ca. 5% (Schad 2002). Die Veränderungen der Hämodynamik erfolgen innerhalb weniger Sekunden nach dem neuronalen Ereignis (Buckner 1998). Durch den erhöhten zerebralen Blutfluss kommt es zu einer Verhältnisverschiebung von oxygeniertem diamagnetischen und desoxygeniertem paramagnetischen Hämoglobin (Pauling et al. 1936; Schad 2002). Diese Verhältnisverschiebung wird als Suszeptibilitätsdifferenz bezeichnet und stellt die Grundlage des BOLD-Effektes dar (Ogawa et al. 1990; Schad 2002).

Es kommt aufgrund dieser Differenz zu einer Abnahme des Desoxyhämoglobin, was durch eine damit einhergehende Inhomogenitätenreduktion eine Verlängerung der T2\*-Relaxationszeiten in den aktivierten Arealen zur Folge hat. Dies führt zu einer geringfügigen Signalintensitätsverstärkung der T2\*-gewichteten Sequenzen bei Aktivierung. Durch Subtraktion der Daten während der Aktivierungsphase von Phasen

ohne Aktivierung ergeben sich Bilddaten, die die aktivierten Areale darstellen. Dies setzt eine exakte Einhaltung der Zeitintervalle in Kongruenz zur Datenakquisition voraus.

Um eine derartige Genauigkeit erreichen zu können, muss vor Beginn das inhaltlich-zeitliche Regime, auch als Paradigma bezeichnet, festgelegt werden. Hierbei spielt sowohl die Art und Länge der exogenen Stimulation als auch die Optimierung des zeitlichen Ablaufs eine große Rolle. Für die exogene Stimulation sind zwei Zustände möglich: zum einen die Phase der Ruhe und zum anderen die Phase der Stimulation. In der Ruhephase sollte der Proband weitestgehend von allen exogenen Reizen isoliert sein, wohingegen in der Stimulationsphase ausschließlich der definierte exogene Reiz auf den Probanden wirken sollte, d.h. dass sich die Ruhe- und Aktionsphase lediglich durch den für die Fragestellung entscheidenden Anteil unterscheiden.

Es werden zwei Paradigmen unterschieden, zum einen das ereigniskorrelierte (engl. „event-related“) Design und zum anderen das auch in dieser Untersuchung angewendete Blockdesign.

Letzteres eignet sich besonders gut für den schnellen Nachweis des BOLD-Effektes, was seine klinische Bedeutung unterstreicht. Dies ist auf deutlich höhere Effektstärken zurückzuführen, die auf sich überlagernden hämodynamischen Antworten basieren. Beim Blockdesign werden dem Probanden in festen Zeitintervallen Serien von identischen Stimulationen im Wechsel mit Ruhephasen dargeboten (Buckner 1998).

Auf Grund der häufigen Repetition erhält man für jedes Voxel eine Vielzahl von Messwiederholungen. Diese Messwiederholungen weisen eine Fülle von sowohl stochastischen als auch physiologischen Artefakten auf. Um eine Ergebnisverfälschung zu vermeiden, ist es nach der Datenakquisition nötig, die Rohdatensätze von diesen Artefakten zu befreien. Dies erfolgt durch Bewegungskorrekturen, selektives Filtern und zeitliches wie auch räumliches Glätten. Zum Nachweis lokaler Effekte kommen zwei statistische Verfahren zur Anwendung. Zum einen die „modellbasierten Ansätze“, zum anderen die „modellfreien Ansätze“, welche auch in dieser Studie Anwendung fanden. Diese verwenden keine vorab festgelegten Effektlokalisationen. Sie suchen im mittleren MR-Signalniveau gemäß den im Experiment festgelegten Zeitreihen nach BOLD-evozierten Differenzen.

Obwohl die fMRT auf Grund der nicht-invasiven Bildakquisition gegenüber den invasiven Techniken der PET und Single-Photon-Emission-Computed-Tomographie (SPECT) Vorteile aufweist, ist ihr Anwendungsbereich doch begrenzt. So muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden, dass es aufgrund des Blutabflusses zu einer scheinbaren Verschiebung von mehreren Millimetern der gemessenen Maxima in venöser Richtung kommt, wie es auch bei der PET Untersuchung der Fall ist. Weiterhin haben pathologische neurovaskuläre Veränderungen, wie z. B. Atherosklerose, und

Alterseffekte großen Einfluss auf die Ergebnisse der fMRT (Rosengarten et al. 2001). In Gebieten von pathologischen Ereignissen wie z. B. Tumoren oder Ischämien kommt es zu einer Veränderung der hämodynamischen Antwort auf die neuronale Aktivität. Durch die ggf. ganz ausbleibende vaskuläre Reaktion ist eine negative BOLD-Antwort die Folge, weshalb in pathologisch veränderten Bereichen nur eingeschränkte Aussagen möglich sind. Aufgrund der Eigenschaften von T2\*-gewichteten Pulssequenzen kann es bei sehr hohen Suszeptibilitätsdifferenzen zu Signalauslöschungen kommen, welche dann auch Bereiche des Kortex betreffen können. Zwar ist es möglich, diese sowohl durch eine gezielte Schichtwahl als auch eine Verringerung der Schicht- oder Voxelgröße zu minimieren, eine vollständige Kompensation ist jedoch derzeit nicht möglich.

## **2.2 Scores**

In der Praxis finden zwei verschiedene Verfahren zur weitgehend objektiven Beurteilung der Auswirkungen der Dystonien auf den Betroffenen Anwendung. Im Falle des TC werden überwiegend die validierte TWSTRS von „we move™“ (Comella et al. 1997) und der TSUI-Score verwendet (Tsui 1996).

### **2.2.1 TWSTRS und TSUI**

Beide Scores berücksichtigen unterschiedliche Aspekte der Auswirkungen des TC. So erfasst der TWSTRS sowohl den Härte-, den Behinderungs- als auch den Schmerzgrad des Patienten. Hierbei ist der Subscore des Härtegrades objektiv, da eine Abstufung von Einschränkungsgaden in Punktwerten vergeben wird (vgl. Abb. 8). Anders verhält es sich mit den Subscores des Behinderungs- und Schmerzgrades. Hier wird das vom Patienten subjektiv Empfundene in Zahlenwerte umgesetzt. Der maximal zu erreichende Punktwert von 85 setzt sich aus 35 Maximalpunkten des Härtescores, 30 Punkten des Behinderungs- und 20 Punkten des Schmerzcores zusammen. Hierbei bedeutet ein hoher Punktwert eine entsprechend starke Beeinträchtigung des Patienten durch die Erkrankung.

Um eine höhere Objektivität zu erreichen, wurde in dieser Studie zusätzlich zum TWSTRS der TSUI-Score erhoben. Ähnlich dem TWSTRS ermittelt auch dieser objektiv die Einschränkungen bzw. durch die Erkrankung entstandenen Fehlhaltungen des Kopfes (vgl. Abb. 7). Zusätzlich ermittelt er noch Werte zum Schulterstand sowie Schweregrad und Auftretenshäufigkeit eines Tremors. Der hier zu erreichende Maximalwert beträgt 25 Punkte, wobei sich die Höhe des Punktwertes korrelierend mit dem TWSTRS proportional zum Schweregrad des TC verhält.

Während der Ermittlung beider Scores saß der Patient in aufrechter Position vor dem Untersucher, ohne mit dem Rücken, der Schulter oder dem Kopf anzulehnen.

## 2.3 Probanden

An der Studie haben 34 Probanden teilgenommen. Diese Gruppe teilt sich in 17 Patienten mit TC (13 weibliche und 4 männliche) und 17 gesunde Kontrollen (12 weibliche und 5 männliche).

Vor Beginn der Untersuchung wurden bei allen Probanden in einem kurzen Anamnesegegespräch das Geburtsdatum sowie die Krankengeschichte ermittelt.

Zusätzlich wurde im Patientenkollektiv sowohl der TWSTRS als auch der TSUI-Score erhoben. Das durchschnittliche Alter der weiblichen Patienten lag bei  $60,46 \pm 9,42$  Jahren (45 – 74), das der männlichen Patienten bei  $62,50 \pm 4,51$  Jahren (56 – 66) (vgl. Tab. 3). Die Erkrankungsdauer lag bei den weiblichen Probanden bei durchschnittlich  $7,12 \pm 3,98$  Jahren (0,16 – 13,25) und bei den männlichen bei  $9,66 \pm 4,01$  Jahren (6,58 – 15,08).

	TWSTRS		TSUI		BoTN-A (Dysport®)	
	Mittelwert	Standard-abweichung	Mittelwert	Standard-abweichung	Mittelwert	Standard-abweichung
männlich	38,25	11,75	9,75	2,87	537,50	286,86
weiblich	25,23	13,98	5,92	5,22	537,69	255,51

Tabelle 1: Mittelwert und Standardabweichung der zu Studienbeginn erhobenen Neuroscores und der applizierten BoTN-A-Dosis (Dysport®) der Patientengruppe

Von den 17 Probanden des Patientenkollektivs wurden alle in einem Therapieintervall von  $\geq$  drei Monaten mit BoTN-A behandelt. Es ließ sich hier eine durchschnittliche Behandlungsdauer von  $7,72 \pm 4,01$  Jahren eruieren. Die dabei angewendete durchschnittliche Dosis lag bei  $537,69 \pm 255,51$  (40 – 950) Einheiten BoTN-A (Dysport®) bei den weiblichen und  $537,50 \pm 286,86$  (200 – 800) Einheiten BoTN-A (Dysport®) bei den männlichen Patienten (vgl. Tab. 1). Alle Patienten wurden erst mindestens vier Wochen (ein bis drei Monate) nach der letzten stattgehabten BoTN-A-Injektion in die Studie eingebunden, um eine Artefaktreduktion zu erreichen.

	Mittelwert	Standardabweichung
TC	60,94	8,43
Probanden	59,24	8,97
Signifikanz	0,57	

Tabelle 2: Gegenüberstellung der Altersmittelwerte von Patientengruppe und Probanden

Die 17 Probanden der Kontrollgruppe bestanden aus altersentsprechenden gesunden Personen. Das durchschnittliche Alter der weiblichen Probanden lag bei  $57,83 \pm 9,75$  Jahren (45 – 73), das der männlichen Probanden lag bei  $62,60 \pm 6,38$  Jahren (55 – 71) (vgl. Tab. 3).

	TC		Probanden	
	Mittelwert	Standard-abweichung	Mittelwert	Standard-abweichung
männlich	62,50	4,50	62,60	6,38
weiblich	60,64	9,42	57,83	9,75

Tabelle 3: Gegenüberstellung der Altersmittelwerte und Standardabweichung zwischen Patientengruppe sowie Probanden differenziert nach Geschlecht

## **2.4 Einschlusskriterien**

Voraussetzung zur Teilnahme an dieser Studie war ein Alter zwischen 18 und 80 Jahren. Keiner der nachweislich gesunden Normalprobanden stand unter Einfluss einer das zentrale oder periphere Nervensystem beeinträchtigenden Medikation. Auch in der Vorgeschichte verneinten sie die Einnahme von Neuroleptika, Psychopharmaka oder Muskelrelaxantien. Kein Mitglied des Patientenkollektivs wies zum Untersuchungszeitpunkt neben der Dystonie das Vorliegen einer neurologischen, psychiatrischen oder anderen somatischen Erkrankung auf. Flexion und Extension der Unterarme war sowohl bei den gesunden Probanden als auch bei den Patienten bilateral in vollem Umfang möglich. Eine weitere Voraussetzung des Patientenkollektivs war das Vorliegen des TC.

Alle erstellten konventionellen MRT-Aufnahmen des Neurokraniums wurden ohne vorherige Diagnoseinformation von einem unabhängigen Neuroradiologen als unauffällig befundet. Keine der Aufnahmen wies Anzeichen für kortikale oder subkortikale Läsionen oder das Vorliegen pathologisch-vaskulärer Prozesse auf.

Die Patienten wurden über die Bewegungsstörungen-Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Essen rekrutiert. Die Rekrutierung der gesunden Probanden erfolgte aus der allgemeinen Bevölkerung. Alle Teilnehmer wurden ausführlich aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis gemäß der Deklaration von Helsinki. Das hier verwendete Studienprotokoll wurde durch die Ethik-Kommission der Universität Duisburg-Essen in vollem Umfang genehmigt.

## Rating Scale nach Tsui

### **A Amplitude (= kombinierter Score A)**

#### *Rotation (Torticollis)*

0	kein
1	< 15°
2	15 – 30°
3	> 30°

#### *Kippung (Laterocollis)*

0	kein
1	< 15°
2	15-30°
3	> 30°

#### *Ante- / Retrocollis*

0	kein
1	gering
2	mäßig
3	schwer

### **B Auftreten, Dauer der Bewegung (= Score B)**

1	intermittierend
2	dauernd

### **C Schulterhochstand (= Score C)**

0	kein
1	leicht und intermittierend
2	leicht und konstant oder schwer und intermittierend
3	schwer und konstant

### **D Tremor**

0	Schweregrad
1	leicht
2	schwer

#### *Auftreten*

1	intermittierend
2	dauernd

### **Schweregrad x Auftreten = Score D**

**Gesamtscore = (A x B) plus C plus D = (maximal 25 Punkte)**

#### Legende:

A) Rotation des Kopfes	(0 – 3 Punkte)
A) Kippung	(0 – 2 Punkte)
A) Ante-Retro-Komponente	(0 – 3 Punkte)
B) Dauer der Bewegung	(1 – 2 Punkte)
C) Schulterelevation	(0 – 3 Punkte)
D) Tremor	(0,2 und 4 Punkte)

Abbildung 7 zeigt den verwendeten TSUI-Score

TWSTRS Examination Record <small>[TO BE COMPLETED BY THE EXAMINER]</small>							 <b>WE MOVE</b> <small>WORLDWIDE EDUCATION AND AWARENESS FOR MOVEMENT DISORDERS</small> <small>© WE MOVE™ 2002</small>	
Patient _____				Chart No. _____				
Date _____		MONTH	DAY	YEAR	Time _____		AM	PM
<b>I. Torticollis Severity Scale</b> (MAXIMUM = 35)								
<b>A. Maximal Excursion</b> <small>Rate maximum amplitude of excursion asking patient not to oppose the abnormal movement; examiner may use distracting or aggravating maneuvers. When degree of deviation is between scores, choose the higher of the two.</small>							<b>SCORE</b>	
1. Rotation	0	1	2	3	4	/		
2. Laterocollis	0	1	2	3		/		
3. Anterocollis or Retrocollis						/		
a. Anterocollis	0	1	2	3		/		
b. Retrocollis	0	1	2	3		/		
4. Lateral shift	0	1	/	/	/	/		
5. Sagittal shift	0	1	/	/	/	/		
<b>B. Duration Factor</b> <i>(Weighted x 2)</i>	0	1 <i>(x 2)</i>	2 <i>(x 2)</i>	3 <i>(x 2)</i>	4 <i>(x 2)</i>	5 <i>(x 2)</i>		
<b>C. Effect of Sensory Tricks</b>	0	1	2	/	/	/		
<b>D. Shoulder Elevation/Anterior Displacement</b>	0	1	2	3	/	/		
<b>E. Range of Motion</b>	0	1	2	3	4	/		
<b>F. Time</b>	0	1	2	3	4	/		
							<b>SUBTOTAL SEVERITY</b>	
<b>II. Disability Scale</b> (MAXIMUM = 30)								
<b>A. Work</b>	0	1	2	3	4	5		
<b>B. Activities of Daily Living</b>	0	1	2	3	4	5		
<b>C. Driving</b>	0	1	2	3	4	5		
<b>D. Reading</b>	0	1	2	3	4	5		
<b>E. Television</b>	0	1	2	3	4	5		
<b>F. Activities Outside the Home</b>	0	1	2	3	4	5		
							<b>SUBTOTAL DISABILITY</b>	
<b>III. Pain Scale</b> (MAXIMUM = 20)								
<b>A. Severity of Pain</b> <small>(worst + best + (2*usual))/4</small>	Best ____		Worst ____		Usual ____			
<b>B. Duration of Pain</b>	0	1	2	3	4	5		
<b>C. Disability Due to Pain</b>	0	1	2	3	4	5		
INJECTION RECORD ON REVERSE SIDE							<b>SUBTOTAL PAIN</b>	
							<b>TOTAL TWSTRS SCORE</b>	
_____ PHYSICIAN'S SIGNATURE								

Abbildung 8 zeigt den Toronto-Western-Spasmodic-Torticollis-Rating-Scale (aus Consky et al. 1994)

## **2.5 Datenerhebung / MR-Parameter**

Die Datenakquisition erfolgte mit Hilfe eines Magnetom-Sonata mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla der Firma Siemens (Erlangen, Deutschland) und einer Zirkulär-Polarisierten Kopfspule (CP Head Array).

Zu Beginn jeder Messung wurde mit Hilfe der MPRAGE-Sequenz (magnetization prepared rapid acquisition gradient echo) ein T1-gewichteter 3D-Datensatz zum Gewinn strukturell morphologisch-anatomischer Daten durchgeführt. Hierbei wurden die folgenden Parameter verwendet: Repetition time (TR) 2400 ms, Echozeit (TE) 4,38 ms, Inversion time (TI) 1200 ms, Flip angle 8°, Schichtzahl 160 mit 1mm Schichtdicke, Voxelgröße 1 mm<sup>3</sup> und Field of View (FoV) 256 mm.

Im Anschluss daran wurden zwei T2\*-gewichtete Sequenzen zu je 6 Minuten 59 Sekunden gefahren. Hierbei handelt es sich um eine EPI-Sequenz (echo planar imaging), welches ein Auslesem modul ist, welches je nach Anforderung die Nutzung vielfältiger Kontraste ermöglicht. Jede von diesen enthält 130 Datensätze mit 34 Einzelschichten. Jede Einzelschicht hat eine Dicke von 4 mm, die dazwischen liegenden Schichtlücken haben eine Dicke von 4,40 mm. Zur Anwendung kam eine 64 x 64-Matrix, eine TE von 55 ms, eine TR von 3200 ms mit einem Flip angle von 90° und ein FoV von 384 mm.

## **2.6 Experimentelles Design**

Die Durchführung der passiven Unterarmbewegung geschah mithilfe eines speziell angefertigten, nicht-magnetischen Flaschenzuges (vgl. Abb. 9). Dieser setzte sich aus zwei Teilen zusammen. Der Hauptteil bestand aus einer Kurbel, welcher nur ein fixierter Bewegungsradius von 30° ermöglicht wurde. Durch diese Fixierung war es möglich, eine standardisierte identische Bewegung des linken Unterarms bei jedem Probanden durchzuführen. Nach der Neutral-Null-Methode lag der Startpunkt der Bewegung des Unterarmes bei 20°, der Endpunkt bei 50°. Um bei den liegenden Probanden eine adäquate Beugung erreichen zu können, wurde das Band über den zweiten Teil, einen Führungsarm, annähernd in eine senkrechte Position über den Unterarm gebracht.

Um etwaige Erosionen oder Druckstellen am Handgelenk zu vermeiden, wurde jedem Probanden ein über das Handgelenk hinausreichender druckloser Handschuh angezogen.

Während der Messung lagen die Probanden in Rückenlage in entspannter Position (vgl. Abb. 10). Sie wurden zuvor in das Studienparadigma eingewiesen und angehalten, während der Untersuchung die Augen geschlossen zu halten, weder den Kopf noch den restlichen Körper zu bewegen und keine aktiv unterstützenden oder hemmenden Bewegungen des linken Armes durchzuführen. Zur Tremorhemmung wurde der Kopf der Patienten mit Hilfe zusätzlicher weicher Kissen gepolstert.



Abbildung 9 zeigt den Aufbau des „Flaschenzuges“ sowie des Führungsarmes zur Durchführung der passiven Bewegung

## **2.7 Studienparadigma**

Dieses Experiment wurde im typischen Blockdesign durchgeführt. Die insgesamt zwölf Blöcke teilten sich zu gleichen Teilen auf die zwei T2\*-Sequenzen auf. Jede Sequenz bestand somit aus sechs Blöcken, wovon in jedem eine Phase in Ruhe und eine in Bewegung aufgenommen wurde.

Nach Einstellung der Probanden im MRT erfolgte die strukturelle Aufnahme. Die Probanden wurden instruiert, die passive Bewegung ihres Armes in keiner Weise zu beeinflussen, weder hemmend noch unterstützend. Im Folgenden begann der erste Block mit einer 25,6 Sekunden dauernden B-Phase (Baseline = Phase der Ruhe), gefolgt von der ersten A-Phase (Active = Phase der Bewegung), in welcher der Arm mit einer Frequenz von 1 Hertz für 25,6 Sekunden passiv bewegt wurde. Dieser Rhythmus wurde für sechs Blöcke wiederholt. An den letzten Block schloss sich dann noch einmal eine B-Phase von 25,6 Sekunden an. Nach einer Ruhepause von einer Minute wurde dieses Schema noch einmal in identischer Weise wiederholt. In ihrer Gesamtheit dauerte die Messung ca. 21 Minuten, zweimal 6 Minuten 59 Sekunden plus einmal sieben Minuten zur Gewinnung des Strukturdatensatzes zu Beginn der Messung.



Abbildung 10 zeigt die Position der Studienteilnehmer im MRT mit anliegender 2-Kanal-Schädel-Spule

## **2.8 Datenanalyse**

### **2.8.1 Datenvorverarbeitung**

Die Analyse der akquirierten fMRT-Sequenzen erfolgte mit Hilfe der statistischen Software SPM5 (statistical parametric mapping software; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) für das Betriebssystem Microsoft Windows XP, eingebunden in Matlab 7.0 (Mathworks Inc., USA). Die DICOM-Rohdatensätze wurden mithilfe des Programms MRIconvert version 2.0 beta rev. 53 (Jolinda Smith, Lewis Center for NeuroImaging, University of Oregon) in ein SPM-lesbares Format umgewandelt. Die ersten drei Bilder jeder Untersuchungsserie wurden verworfen, um einen „scan equilibration effect“ zu vermeiden.

Anschließend erfolgte die Datenvorverarbeitung mit SPM5. Diese entsprach bei allen Probanden folgenden Einzelschritten:

- Realignment  
Festlegung des ersten Bildes einer jeden Serie als Referenzvolumen und deckungsgleiche Justierung der Folgebilder

- Normalization

Einbettung der Bilddatensätze der individuellen Hirnanatomie in ein Standardkoordinatensystem des Montreal Institute of Neurology (MNI). Mit Hilfe dieser gängigen Vorlage ist es möglich, in jedem der Bilddatensätze einer definierten morphologischen Struktur eine Koordinate zuzuweisen (Friston et al. 1995).

- Smoothing

Um eine bessere statistische Auswertung zu ermöglichen, erfolgte eine zeitliche und räumliche Glättung der Datensätze (Yerworth et al. 2007). Das Smoothing hat eine Verbesserung des Signal-to-Noise-Ratio zur Folge und erlaubt einen interindividuellen Ausgleich der Unschärfe der gyralen Unterschiede zwischen den Probanden (Turner et al. 1998). Zum Einsatz kam hier ein 8 mm-Gauß-Filter.

Die weitere statistische Auswertung erfolgte mittels des Generellen Linearen Modells (GLM). Mit Hilfe einer multiplen Regressionsanalyse erfolgte die statistische Überprüfung der im Experiment passiv induzierten Aktivierungen.

### **2.8.2 First Level Analyse**

Für jeden an der Studie teilnehmenden Probanden wurden unter Zuhilfenahme des GLM Parameterbilder berechnet. In Abhängigkeit von einem jeweils definierten Kontrast beinhalten die Parameterbilder eine t-Test-Statistik für jeden einzelnen Bildpunkt, d.h. es fand eine „voxelweise“ Berechnung der Bilddaten statt. Jedes Voxel wurde dann durch SPM5 analysiert und auf Signifikanz geprüft.

### **2.8.3 Second Level Analyse**

In der Second Level Analyse wurden die ermittelten Einzelkontraste zur Gruppenanalyse in ein Random-Effects-Model aufgenommen (Friston et al. 1995). Das Ziel lag hier in der Identifizierung von Unterschieden der infolge des durchgeführten Tests stattfindenden Hirnaktivierungen zwischen den gesunden Probanden und den an TC erkrankten Patienten. Unter Zuhilfenahme eines two-sample-t-test wurde ein separater Gruppenvergleich, sowohl für die Probanden als auch für die Patienten, durchgeführt. In der folgenden Subtraktionsanalyse erfolgte der Datenvergleich der Gruppen miteinander mit dem Ergebnis der für den durchgeführten Test jeder Gruppe spezifischen Aktivierungsmuster.

Die räumlichen Schwellenwerte wurden in Abhängigkeit des Vergleichs auf  $p < 0,001$  (unkorrigiert für multiple Vergleiche) definiert und mit Hilfe einer small-volume-correction (SVC) für multiple Vergleiche korrigiert.

Eine SVC beschränkt das Suchvolumen auf einen definierten Bereich (Worsley et al. 1996), optimaler Weise wird die Form einer Kugel (engl. „sphere“) gewählt (Turkheimer et al. 2004). Im Falle dieser Studie wurden die Bereiche der sensorischen Informationsverarbeitung gewählt. Im Einzelnen waren dies der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex, die Inselregion, der Thalamus und der Gyrus cinguli mit einem SVC-Radius von 15 mm. Diese Auswahl erfolgte, da besonders hier Aktivierungsunterschiede zwischen Patienten und Probanden erwartetet wurden.

### 3 Auswertung

In der konventionellen MRT-Aufnahme zeigten sich bei keinem der Studienteilnehmer subkortikale oder kortikale Veränderungen mit pathologischer Relevanz.

#### 3.1 Ergebnisse Vergleichsanalyse

Das Alter des Patienten- und Probandenkollektivs ergab keine signifikanten Differenzen (vgl. Tab. 2).

Zur Erhöhung der Aussagekraft wurden vor Erhebung der Daten verschiedene Werte fest definiert. Hier ist der extent threshold  $\kappa = 9$  zu nennen, welcher gewährleistet, dass jeder berücksichtigte Voxel in allen Ebenen von mindestens einem weiteren Voxel begrenzt ist. Dies sichert die Bedingung, dass die gewählten Voxel nicht randständig und somit ggf. Einzelercheinungen sind. Weiterhin wurde die SVC mit 15 mm definiert. Dies geschah unter Berücksichtigung der apriori-Hypothese, dass eine Aktivierung bei oben beschriebener Aktivität des Armes nur im somatosensorischen System stattfinden wird.

Patienten mit TC zeigen erhöhte Aktivitäten im kontralateralen primären sowie sekundären somatosensorischen Kortex. Diese liegen im primären sensorischen Kortex, dem rechten Gyrus postcentralis (z-Wert 3,17, t-Wert 3,47,  $x=30$ ,  $y=-54$ ,  $z=70$ ) (vgl. Tab. 4).

Gruppenvergleich (two sample t-test) Torticollis spasmodicus - Patienten im Vergleich mit Normalprobanden									
Seite der Aktivierung	anatomische Lokalisation	Cluster Level K	Peak differences		$p < 0,05$ Small-Volume corrected (SVC; radius=15mm)	MNI-coordinates			BA
			T-level	Z-value		x	y	z	
links	Gyrus cinguli	74	4,30	3,79	0,008	-10	6	32	
	Cerebellum	21	3,68	3,33	0,043	-24	-54	-46	
rechts	Insula	63	4,68	4,05	0,011	50	-22	16	40
	Gyrus cinguli	99	4,49	3,92	0,004	12	6	28	
	Gyrus postcentralis	2	3,47	3,17	0,119	30	-54	70	1
	Cerebellum	14	4,31	3,80	0,059	24	-90	-24	

Tabelle 4: Vergleichsanalyse (two sample t-test)

Im stereotaktischen Raum die MNI-Koordinaten  $x$ ,  $y$  und  $z$  = Position der Voxel mit peak-Aktivierung im Verhältnis zur Commissura anterior (AC),  $x$  = laterale Distanz von der Mittellinie (+ rechts, - links),  $y$  = anteroposteriore Distanz von der Commissura anterior (+ anterior, - posterior),  $z$  = Höhe im Verhältnis zur Commissura anterior (+ oberhalb, - unterhalb); BA = Brodmann Areal; extent threshold  $\kappa = 9$  Voxel; SVC = 15 mm

Es finden sich bei der gleichförmigen passiven Bewegung des linken Unterarmes signifikante überschießende Aktivierungen im primären sowie sekundären sensorischen Kortex im Vergleich von Patienten mit gesunden Kontrollprobanden, die im Folgenden dargestellt werden.

Hierbei ist zu erwähnen, dass diese im kranialsten Bereich des Gyrus postcentralis rechts gelegen ist (vgl. Abb. 15), der Region (BA 1), die auch dem angenommenen Hand/Arm-Areal des sensorischen Kortex entspricht. Jedoch traten hier nur zwei Cluster in Erscheinung, was die von uns festgelegte minimale Clusterzahl von  $\kappa=9$  deutlich unterschreitet und daher in der Aussagekraft nur eingeschränkt berücksichtigt werden kann.

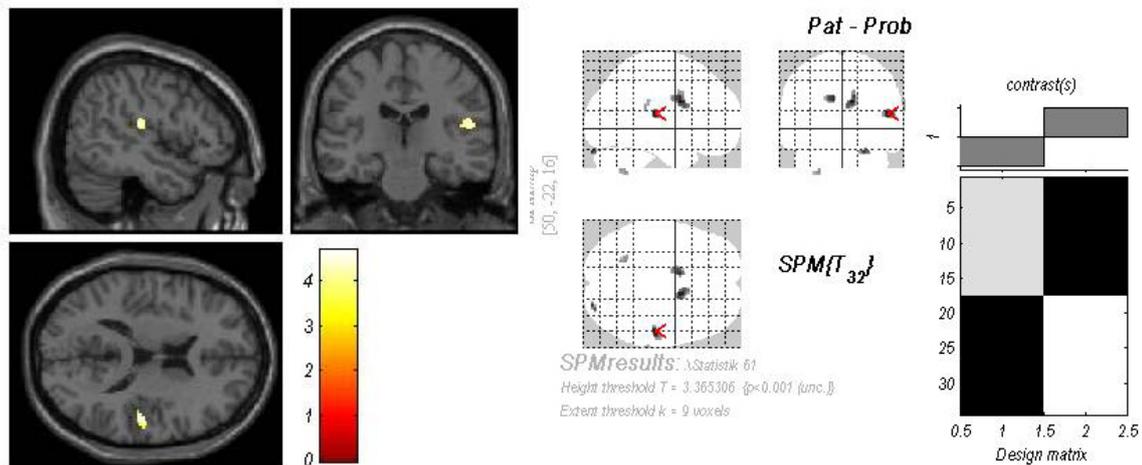


Abbildung 11 zeigt das Aktivierungsareal der Insula rechts bei Patienten mit TC während des Paradigmas der passiven Unterarmbewegung ( $\kappa = 9$ )

Im sekundären somatosensorischen Kortex liegen die Aktivierungen in der Insula (BA 40) rechts (z-Wert 4,05, t-Wert 4,68,  $x=50$ ,  $y=-22$ ,  $z=16$  [vgl. Tab. 1, vgl. Abb. 11]). Zusätzlich finden sich im Gyrus cinguli beidseits erhöhte Aktivierungen bei den TC Patienten (rechts: z-Wert 3,92, t-Wert 4,49,  $x=12$ ,  $y=6$ ,  $z=28$  [vgl. Abb. 12]; links: z-Wert 3,79, t-Wert 4,30,  $x=-10$ ,  $y=6$ ,  $z=32$  [vgl. Abb. 13]). Es hat den Anschein, dass das Corpus callosum ebenfalls aktiviert. Hierbei handelt es sich um ein Anschnitt Phänomen. Die Aktivierung projiziert sich darüber. Weiterhin zeigen sich im Cerebellum beidseits Aktivierungen, wobei diese rechtsseitig jedoch nicht das von uns verlangte Signifikanzniveau erreichen (rechts: z-Wert 3,80, t-Wert 4,31,  $x=24$ ,  $y=-90$ ,  $z=-24$ ; links: z-Wert 3,33, t-Wert 3,68,  $x=-24$ ,  $y=-54$ ,  $z=-46$  [vgl. Abb. 14]).

Die Umrechnung obig verwendeter anatomischer Koordinaten wurde programmintern nach der Formel von Brett in MNI-Koordinaten umgerechnet (Brett 2002). Dieser Algorithmus nimmt die interkommissuralen Bahnen (engl: AC/PC line) als lokale Orientierungslinie.

Für die Punkte oberhalb besagter Linie ( $Z \geq 0$ ) wird mit

$$X' = 0,9900X$$

$$Y' = 0,9688Y + 0,0460Z$$

$$Z' = -0,0485Y + 0,9189Z,$$

für Punkte unterhalb ( $Z < 0$ ) wird mit

$$X' = 0,9900X$$

$$Y' = 0,9688Y + 0,0420Z$$

$$Z' = -0,0485Y + 0,8390Z \text{ (Brett et al. 2002) gerechnet.}$$

Eine Minderaktivierung in obigen Bereichen bei den gesunden Kontrollen lies sich nicht nachweisen.

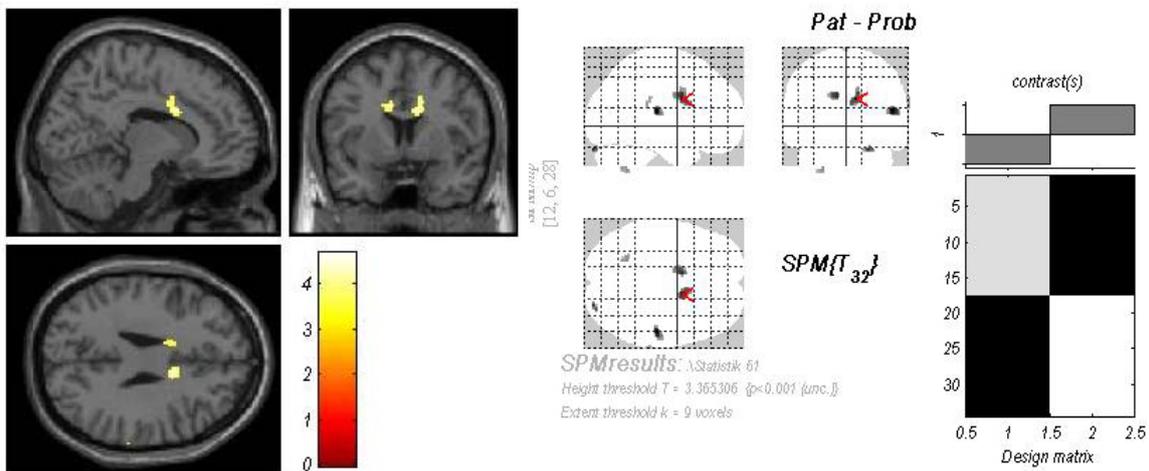


Abbildung 12 zeigt das Aktivierungsareal im Gyrus cinguli rechts bei Patienten mit TC während des Paradigmas der passiven Unterarmbewegung ( $\kappa = 9$ ). Es hat den Anschein, dass das Corpus callosum ebenfalls aktiviert. Hierbei handelt es sich um ein Anschnitt Phänomen. Die Aktivierung projiziert sich darüber.

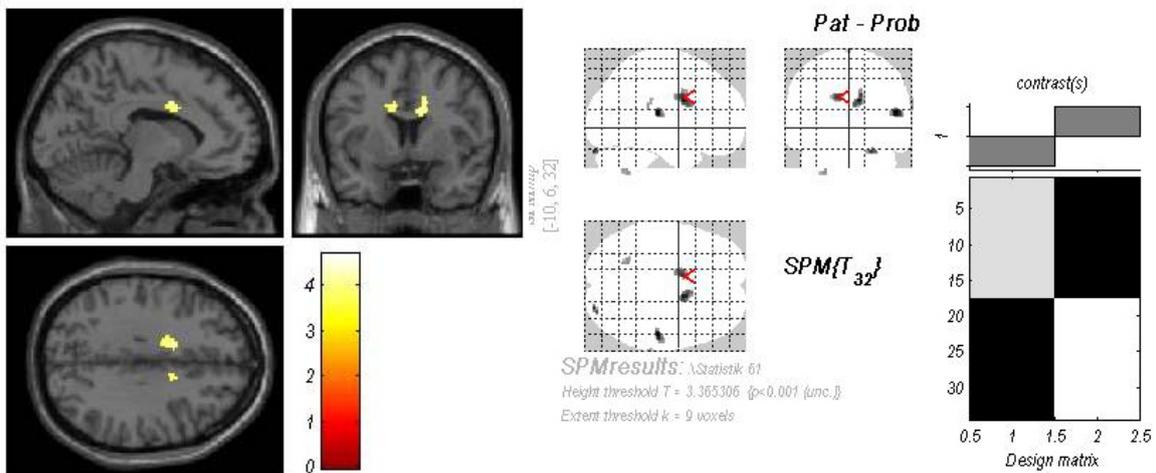


Abbildung 13 zeigt das Aktivierungsareal im Gyrus cinguli links bei Patienten mit TC während des Paradigmas der passiven Unterarmbewegung ( $\kappa = 9$ ). Es hat den Anschein, dass das Corpus callosum ebenfalls aktiviert. Hierbei handelt es sich um ein Anschnitt Phänomen. Die Aktivierung projiziert sich darüber.

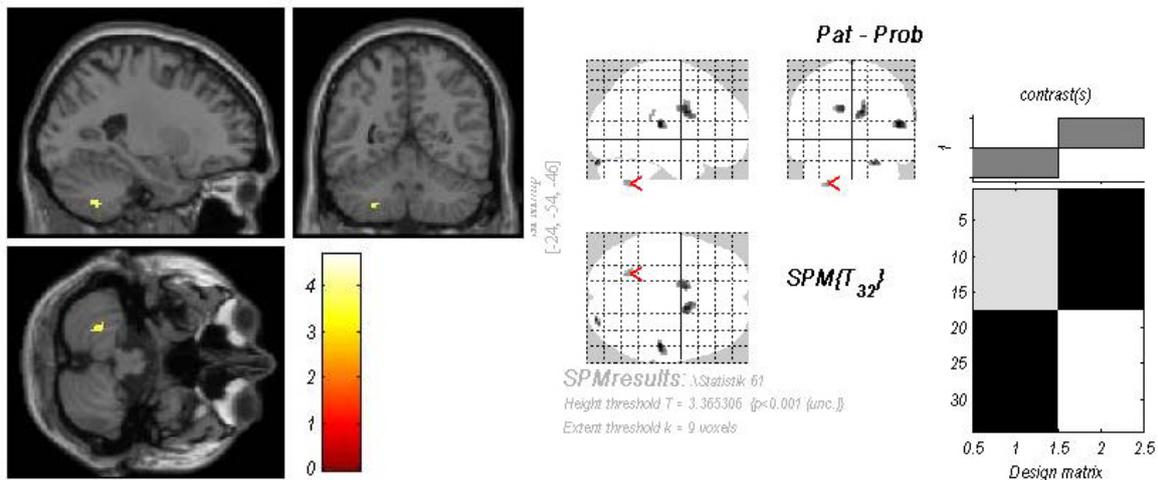


Abbildung 14 zeigt das Aktivierungsareal im Cerebellum links bei Patienten mit TC während des Paradigmas der passiven Unterarmbewegung ( $\kappa = 9$ )

Die Auswertung des TWSTRS ergab bei den Männern einen durchschnittlichen Wert von  $38,25 \pm 11,75$  Punkten (21 bis 47), bei den Frauen von  $25,23 \pm 13,98$  Punkten (7 bis 63). Entsprechend ergab auch die Auswertung des TSUI bei den Frauen einen niedrigeren Durchschnittswert von  $5,92 \pm 5,22$  Punkten (1 bis 19) als bei den Männern mit  $9,75 \pm 2,87$  Punkten (6 bis 12) (vgl. Tab. 1).

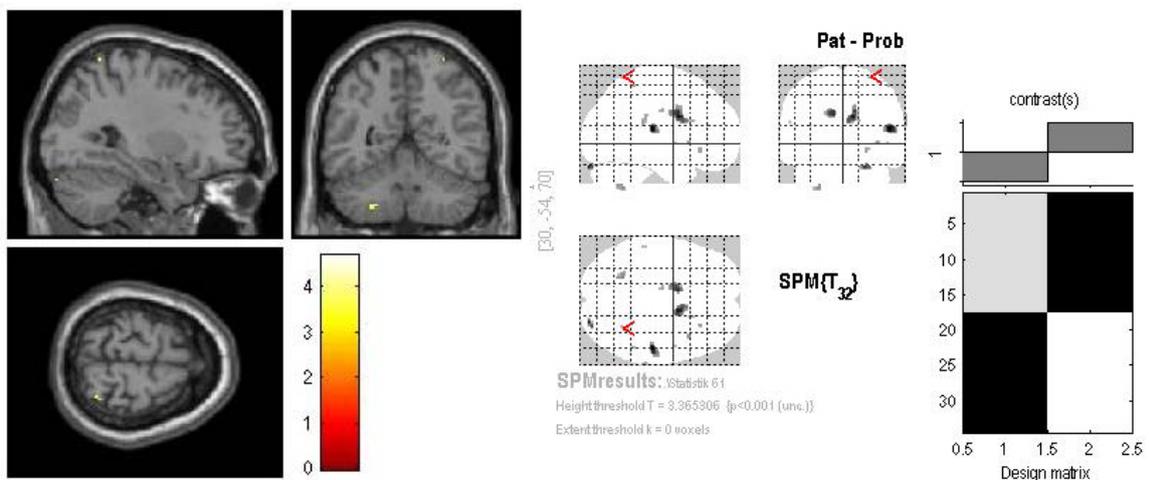


Abbildung 15 zeigt das Aktivierungsareal im Gyrus postcentralis rechts bei Patienten mit TC während des Paradigmas der passiven Unterarmbewegung ( $\kappa = 9$ )

Die Korrelationsanalysen zwischen den eruierten Score-Werten des TWSTRS ergibt einen signifikanten proportionalen Zusammenhang. Bei steigendem Scorewert ist eine deutliche Steigerung in der neuronalen Aktivität festzustellen (vgl. Abb. 15). Weiterhin zeigt die Korrelationsanalyse zwischen der injizierten BoTN-A Dosis einen antiproportionalen Zusammenhang. Bei steigender BoTN-A Dosis ist eine Abnahme der neuronalen Aktivität zu erkennen (vgl. Abb. 16).

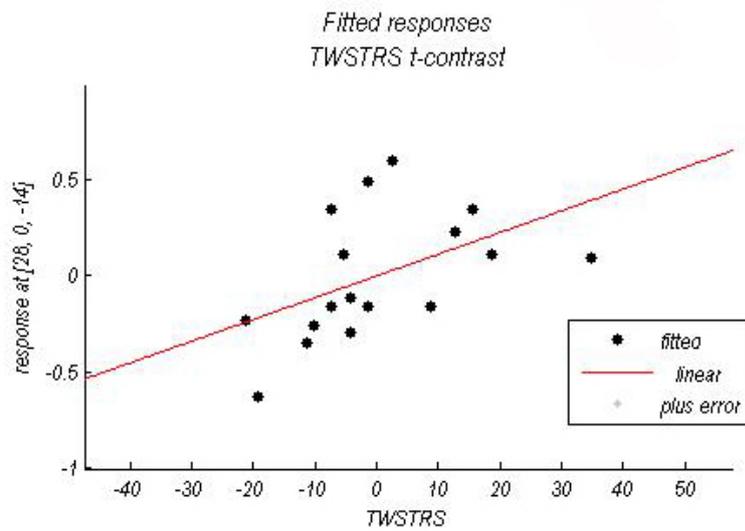


Abbildung 16 zeigt die Korrelationsanalyse zwischen den erhobenen TWSTRS-Werten sowie dem Grad der gemessenen Aktivierung

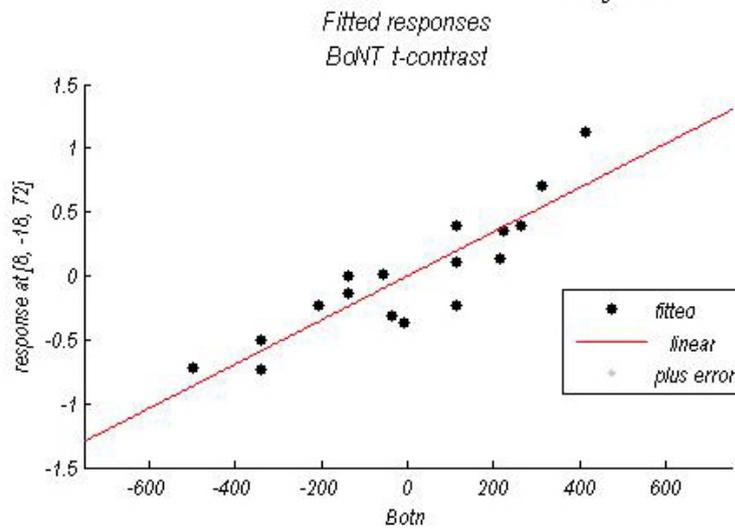


Abbildung 17 zeigt die Korrelationsanalyse zwischen der BoTN-A Dosis sowie dem Grad der gemessenen Aktivierung

## **4 Diskussion**

In der hier vorliegenden Studie gelang der Nachweis einer signifikant erhöhten BOLD-Aktivität im Bereich des kontralateralen primär motorischen Kortex, der kontralateralen Insula, sowie den beidseitigen Gyri cinguli und beidseitigem Kleinhirn bei ausschließlich passiver Bewegung des linken Unterarmes bei Patienten mit Torticollis spasmodicus im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.

Diese Überaktivierung des sensorischen Systems unterstützt die Hypothese, dass die Reduktion der neuronalen Inhibition auf kortikaler und subkortikaler Ebene nicht auf das motorische System beschränkt ist, sondern sich auch auf sensorische Areale ausbreitet und hierbei sogar von der eigentlichen Erkrankung nicht offensichtlich betroffene Hirnregionen umfasst.

Mit den vorliegenden Ergebnissen vergleichbare Resultate finden sich auch in anderen fMRT-Studien. So konnte von Preibisch et al. (2001) bei der Untersuchung von an Schreibkrampf erkrankten Patienten gezeigt werden, dass es zu einer signifikant erhöhten Aktivität im Bereich des kontralateralen Thalamus, sensomotorischen Kortex, supplementär-motorischen Kortex sowie dem ipsilateralen Cerebellum bei Ausführung einer vorgegebenen motorischen Handlung der Hand kam. Die Interpretation dieser Ergebnisse sahen die Forscher in einer möglichen fehlerhaften Verarbeitung innerhalb der Basalganglien, die in einer zeitgleichen Aktivierung agonistisch sowie antagonistisch wirkender Muskeln resultiert. Ursache dieser inadäquaten basalganglionären Verarbeitung ist möglicherweise eine sensorische Verarbeitungsstörung, die zu einer basalganglionären Dysinhibition führt. Eine solche basalganglionäre Aktivitätssteigerung ließ sich bei den gesunden Normalprobanden bei Durchführung der identischen Handlung nicht nachweisen (Preibisch et al. 2001). Im Vergleich mit unseren Ergebnissen scheint die Quelle der sensorischen Signale jedoch nicht ausschließlich der von der Dystonie betroffene Bereich zu sein, da in unserer Studie zum einen ein nicht von der Erkrankung betroffener Bereich bewegt wurde, zum anderen diese Bewegung lediglich passiv geschah, es jedoch dennoch zu signifikant höheren Aktivierungen in vergleichbaren Bereichen kam.

Obwohl in der Gegenüberstellung von Patienten mit zervikaler Dystonie mit gesunden Probanden vergleichbare Bewegungsmuster der Hand nachweisbar sind, so konnten verschiedene Arbeitsgruppen in ihren fMRT-Studien bereits das Vorliegen von veränderten Aktivierungsmustern in nicht betroffenen Arealen in der Patientengruppe zeigen (de Vries et al. 2008; Obermann et al. 2008). Dies würde erklären, warum oben erwähnte Ausbreitung der Erkrankung von betroffenen Bereichen auf noch nicht

betroffene, jedoch morphologisch eventuell schon veränderte Bereiche möglich ist. Dies legt die Vermutung nahe, dass das Auftreten einer bestimmten Dystonieform lediglich Ausdruck einer Variation einer gemeinsamen Grunderkrankung ist (Molloy et al. 2003). Gestützt wird diese These auch von Untersuchungen der sensorischen Verarbeitung vibratorischer Signale mit Hilfe der PET, die bei unterschiedlichen Formen der Dystonie annähernd identische Veränderungen im Sinne einer Reduktion des Blutflusses in den kortikalen Repräsentationsgebieten nachweisen konnten (Feiwell et al. 1999). Weiterhin könnte das Vorliegen von „prä-dystonen“ Bereichen erklären, warum es häufig zur Ausprägung einer Dystonieform infolge eines ggf. nur milden Traumas in der jeweils von dem betroffenen Gebiet repräsentierten Körperregion kommt (Jankovic 1994). Unklar bleibt jedoch weiterhin, wie diese „prä-dystonen“ Bereiche entstehen. Mehrere Mechanismen wären denkbar: zum einen ist eine sich entwickelnde morphologische Veränderung einer ggf. vorliegenden genetischen Prädisposition durch bestimmte, immer wieder identische Handlungen möglich, zum anderen besteht die Möglichkeit eines pränatalen strukturellen Defizits, in dessen Folge sich eine Dystonie bei entsprechendem Trigger, z. B. einem Trauma, entwickeln kann.

In früheren PET-Studien zeigte sich eine Erhöhung des Blutflusses im Bereich der supplementär-motorischen Areale wenige Sekunden nach Initiierung einer vorgegebenen Handlung, sowie einer reduzierten Durchblutung im Bereich des sensomotorischen Kortex (Buckner 1998; Lerner et al. 2004). Gegensätzlich hierzu zeigten Dettmers et al. (1995) sowie de Vries et al. (2008) eine Durchblutungssteigerung des Gyrus cinguli, des supplementär-motorischen Kortex und des Cerebellums, sowie einen direkten Zusammenhang zwischen aufzubringendem Kraftaufwand und Durchblutung, die sich proportional zueinander verhalten (Dettmers et al. 1995). Durch die Untersuchung von Weiller et al. (1996) an gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass es zu fast identischen Aktivierungsmustern bei aktiver und passiver Bewegung des Ellbogens sowohl im supplementär-motorischen als auch im sensorischen Kortex kommt. Die aktivierten Gebiete haben einen sehr engen Bezug zu den motorischen Arealen, die für die entsprechende Bewegung zuständig sind. Diese regionale Nähe eröffnet die Möglichkeit des postulierten Übergreifens der gestörten Dysinhibition auf von der Erkrankung nicht betroffene kortikale Bereiche. Weiterhin könnte das oben erwähnte mögliche Vorliegen einer prä-dystonen Zone ein derartiges Übergreifen erleichtern, wenn nicht gar fördern, da in diesem Falle die normalen zellulären Strukturen aufgehoben und mögliche Schutzmechanismen der Membranae in ihrer Funktion eingeschränkt oder vollkommen aufgehoben wären.

Welchen Stellenwert sensorische Signale bei der Ausprägung von Dystonien einnehmen, konnte bereits durch PET-Studien gezeigt werden. Hierbei wurde bei der Applikation von

Vibrationen eine Reduktion des zerebralen Blutflusses sowohl im sensorischen als auch im supplementär-motorischen Kortex demonstriert (Tempel et al. 1993). Obwohl Ibanez et al. (1999) eine deutliche Reduktion der Aktivität bei anhaltender Kontraktion zeigen konnten, interpretieren sie diese Ergebnisse als ein Resultat einer reduzierten aktiven Inhibition und daraus resultierend eine Reduktion des zerebralen Blutflusses (Ibanez et al. 1999). Die Möglichkeit einer unzureichenden Aktivierung des somatosensorischen Kortex durch insuffiziente Afferenzen schließen sie aus, da mit somatosensorisch evozierten Potentialen (SEPs) das N20-Potential als regelrecht nachweisbar war. Ursache der Dysinhibition könnten mangelhafte basalganglionäre Signale sein (Ibanez et al. 1999), welche einen sensomotorischen Integrationsfehler zur Folge haben (Odergren et al. 1996). Dieser Integrationsfehler könnte sich durch eine auf häufigen Wiederholungen einer Bewegung basierenden Verlangsamung bzw. verspäteten kortikalen Erregbarkeit zeigen, wie dies von Abbruzzese et al. (2001) demonstriert werden konnte. Entsprechend unten aufgeführten Veränderungen der kortikalen Repräsentation (Butterworth et al. 2003; Byl et al. 1997) würde eine Veränderung der Verarbeitung der afferenten Signale zu einer fehlerhaften Aktivierung des inhibitorischen Systems führen, was in der Konsequenz zu einer erhöhten Aktivität des motorischen Systems führt, mit dem Ergebnis unkontrollierbarer Muskelaktivitäten.

Nachteil dieser Untersuchungsmethode ist zum einen die nur sehr geringe lokale Eingrenzungsmöglichkeit, da die Durchblutung in einem größeren Hirngebiet als dem für diese Handlung verantwortlichem Areal mit einer deutlich reduzierten Kontrastschärfe ansteigt, was seinerseits zu einer Fehlinterpretation des Datenmaterials führen kann. Zum anderen ist hierdurch lediglich eine indirekte Messung der neuronalen Aktivität möglich (Tinazzi et al. 2003).

Karbe et al. (1992) zeigte Hypometabolismusraten für den Glucosestoffwechsel innerhalb der Basalganglien sowie des Thalamus. Verschiedene Studien kamen jedoch zu gegensätzlichen Ergebnissen, in denen sich Erhöhungen der Metabolismusrate in diesen Gebieten zeigten (Galardi et al. 1996; Hallett 2002) oder keine signifikante Veränderung zu eruieren war (Stoessl et al. 1986). Eine erhöhte Metabolismusrate würde zu der in unserer Studie gefundenen Aktivitätssteigerung passen, da diese Aktivitätssteigerung möglicherweise auf mangelnde kortikale Kontrolle zurückzuführen wäre. Jedoch ist keine klare Aussage darüber zu treffen, ob diese eine Ursache oder eine kompensatorische Folge der dystonen Störung ist.

Wie sich in verschiedenen Studien zeigte, ist es häufig möglich, eine Linderung der Ausprägungsstärke der Dystonie zu erreichen, wenn bereits oben erwähnte „sensory tricks“ zur Anwendung kommen (Schramm et al. 2004). Dies legt die Vermutung nahe, dass die sensorischen Effekte ein höheres Gewicht bei der Ausprägung bzw. der

Beeinflussung der Erkrankung haben als motorische. Möglicherweise zeigt sich dies auch in der von uns gefundenen erhöhten Aktivität im Bereich des primären sowie sekundären somatosensorischen Kortex, welche sich in der Untersuchung von Preibisch et al. (2001) bei Durchführung einer aktiven Handlung ebenfalls zeigten. Weiterhin untermauert diese Übereinstimmung der Aktivitätsareale die mögliche gemeinsame Ursache der fokalen Dystonien, da Preibisch et al. (2001) ihre Studie mit der Unterstützung von an Schreibkrampf erkrankten Patienten durchführten, in unserer Studie jedoch der TC die klinische Manifestation der Dystonie war.

Bei „sensory tricks“ handelt es sich nicht um einen Ausgleich der Zugwirkung des betroffenen Muskels durch Gegendruck, sondern um ein leichtes Anlegen z. B. der Hand oder weniger Finger in die Nähe der betroffenen Region, im Falle der zervikalen Dystonie den Hals oder das Kinn. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass es durch das Ausführen eines „sensory trick“ bzw. der „gäste antagonistique“ zu einer zeitweiligen Deaktivierung des dystonen Effektes kommt (Naumann et al. 2000). Da es sich bei der Dystonie nicht um eine Erkrankung nur eines bestimmten Muskels oder einer bestimmten Muskelgruppe handelt, lässt sich vermuten, dass es sich bei der Ursache um einen Fehler im Programmablauf handeln könnte (Tinazzi et al. 2000). Dies wäre problemlos mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie in Einklang zu bringen.

Dies als Grundlage genommen lässt vermuten, dass es bei der Durchführung der „sensory tricks“ möglicherweise zu einer Korrektur fehlerhaft geplanter Bewegungsabläufe kommt (Murase et al. 2000).

Einen weiteren Hinweis auf eine sensorische Ursache lieferte Zeuner et al. (2002) bei dem Nachweis einer durch Training erreichbaren Linderung der Einschränkung bei fokaler Handdystonie. Diese Ergebnisse lassen sich gut mit unserer apriori-Hypothese einer über das betroffene Gebiet hinausreichenden kortikalen Dysinhibition in Einklang bringen. Bereits in früheren Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine Ausbreitung der Manifestationssymptomatik bei fokalen Dystonien möglich ist (de Vries et al. 2008). In diesem Fall best nde die Möglichkeit, dass das Gebiet erhöhter Aktivität, welches bei Dystoniepatienten über das für den erkrankten Bereich zuständige hinausreicht, durch Training der entsprechenden Muskelgruppen in seiner Ausdehnung reduzierbar wäre. Dies wirft jedoch die Frage auf, warum sich durch das extrem häufige Ausführen einer exakt identischen Handlung eine Dystonie auslösen lässt. Man kann vermuten, dass dies bei fast jeder Person möglich ist, es gleichzeitig jedoch unwahrscheinlich ist, dass alle diese Personen „zufällig“  ber die gleiche Prädisposition verfügen.

Es wurde u.a. auch postuliert, dass der Phänotyp der dystonen Störung von den peripheren propriozeptiven Signalen abhängt, die bei diversen Haltungen in die somatosensorischen Verarbeitungszentren eingehen (Odergren et al. 1996). Die lässt

eine nicht muskelspezifische Ursache für die Pathologie der Dystonien vermuten. Weiterhin liefert es einen Hinweis auf eine Störung in übergeordneten Verarbeitungszentren, basierend auf sensorischen Signalen.

Eine an Primaten durchgeführte Studie konnte zeigen, dass es bei der häufigen Wiederholung einer motorischen Handlung zu einer deutlichen Reduktion der Repräsentation der betroffenen bzw. benutzten Muskeln im somatosensorischen Kortex kommt (Byl et al. 1997). Dies ist zwar zu den obigen Ergebnissen passend, muss jedoch sehr kritisch betrachtet werden. Es handelt sich hierbei zwar um dem Menschen ähnliche, jedoch nicht gleiche Lebewesen. Weiterhin handelt es sich um eine Studie mit nur zwei Testprimaten, welche verständlicher Weise nicht in der Lage sind, ihre Erfahrungen zu verbalisieren. Dennoch untermauert auch diese Studie auf Grund der Speziesähnlichkeit die Veränderlichkeit im Bereich des Kortex unter dystonieähnlichen Verhältnissen. Einen weiteren Nachweis erbrachten Butterworth et al. (2003). Sie wiesen eine Reduktion der kortikalen Repräsentationsgebiete der Finger von an fokaler Dystonie erkrankter Patienten nach. Dies könnte Probleme im Filtrationsprozess erklären, die die gezielte Ansteuerung bestimmter Muskeln erschweren. Diese Defizite scheinen in den Basalganglien lokalisiert zu sein (Obermann et al. 2008), was sich jedoch in der von uns durchgeführten Untersuchung nicht zeigen ließ. Das klinische Korrelat wäre in diesem Falle die gleichzeitige Ansteuerung von antagonistisch arbeitenden Muskeln. In der hier vorliegenden Studie ließ sich ausschließlich die aus dem basalganglionären Defizit resultierende Übererregbarkeit der rein sensorischen kortikalen Repräsentationszentren nachweisen. Diese Zentren standen nicht in direktem Zusammenhang mit der dystonen Symptomatik der Patienten.

Bisher ist jedoch nicht klar, ob es sich bei Dystonien um eine für sich allein stehende Erkrankung oder um eine Kombination von vielen kleineren Störungen handelt, welche je nach Zusammensetzung unterschiedliche Schweregrade bzw. differenzierte Ausprägungen aufweisen (Tamura et al. 2008).

In ihrer Studie konnten Murase et al. (2000) mit Hilfe SEPs darlegen, dass es zu deutlichen Veränderungen im „gating“, d.h. dem Prozess der Bewegungsbahnung, kommt. Hierbei zeigte sich, dass es lediglich bei den gesunden Probanden zu einer adäquaten Filtration der sensorischen Signale und deren Modulation kam. Diese Ergebnisse sind jedoch nur im sensorischen Abschnitt mit unseren Ergebnissen zu vergleichen, da in ihrer Studie auch aktive motorische Elemente im Paradigma enthalten waren, die sich als normal erwiesen. Dennoch unterstützen sie die Theorie einer gemeinsamen Ursache der dystonen Variationen, da die festgestellte Störung bereits in der prämotorischen Phase auftrat. Die in unserer Studie entdeckte Überaktivität des sensorischen Kortex würde der

von Murase et al. (2000) postulierten Fehlinterpretation der propriozeptiven Signale entsprechen. Jedoch muss einschränkend berücksichtigt werden, dass es in unserer Studie zu einer tatsächlichen rein passiven Bewegung einer Extremität kam, in anderen Studien jedoch lediglich zu einer Simulation in Form von elektrisch applizierten Potenzialen bzw. einer Mischhandlung. Dennoch muss die von Oga et al. (2002) festgestellte deutliche Reduktion der Aktivität sowohl des sensomotorischen Kortex sowie des supplementär-motorischen Kortex Beachtung finden, welche auf eine Störung in der sensorischen Verarbeitungsschleife schließen lässt. Im Vergleich mit den von uns gefundenen Ergebnissen würde dies bedeuten, dass es bei rein passiver Bewegung, und somit rein propriozeptiven Afferenzen zu einer inadäquaten Hemmung und damit Filtration der Signale kommt. Einen Hinweis darauf liefert die Untersuchung von Bertolasi et al. (2003), in welcher ein Ausbleiben der Antagonistenhemmung in der Patientengruppe nach Reizapplikation als Fehlinterpretation im Bereich der sensomotorischen Verarbeitungsschleife gewertet wurde. Diese Fehlinterpretation basiert möglicherweise auf einer reduzierten räumlichen Trennung der sensiblen peripheren Signale (Tinazzi et al. 2000).

Eine Reihe von EMG-Studien war in der Lage, den Nachweis für erhöhte Aktivierungen bzw. einen Mangel an entsprechender Hemmung der betroffenen Muskeln zu belegen (Obeso et al. 1983; Yanagisawa et al. 1971).

Ein zur Geltung kommender Nachteil der in dieser Studie verwendeten BOLD-Technik ist jedoch, dass auch hier, vergleichbar mit den bereits oben erwähnten Blutfluss-Studien, nur eine indirekte Messung der stattfindenden Aktivität möglich ist. Auch ist es nicht möglich, eine Angabe zur absoluten Perfusionsveränderung und damit der Richtung der Varianz zu treffen (Preibisch et al. 2001).

#### **4.1 Fehlerquellen**

Die hier vorliegende Studie wurde im Blockdesign durchgeführt, um den bei der BOLD-Technik vorliegenden Effekt der verzögerten Aktivierung der zerebralen Gebiete auszugleichen. Dieser entsteht durch die zwei Sekunden nach neuronaler Aktivität steigende Durchblutung (Buckner 1998) sowie einem Anstieg des Oxygenierungslevels (Preibisch et al. 2001) in den Zielgebieten. Zudem ist mit der von uns verwendeten Technik eine sehr gute lokale Auflösung zu erreichen, was im Falle einer PET-Untersuchung nicht der Fall ist.

Die im Verhältnis zu anderen Studien geringere Ausprägung der Aktivierungsmuster ist möglicherweise auf die Insuffizienz des von uns verwendeten 1,5T-MRT zurückzuführen. Von anderen Studiengruppen wurde bereits die Vermutung geäußert, dass ein 1,5T-MRT nicht sensitiv genug ist, um bereits geringe, jedoch vorhandene Aktivitätsmuster zu zeigen

(Preibisch et al. 2001). Diese waren jedoch bei gleichem Studiendesign in PET-Untersuchungen sowie in einem 3T-MRT deutlich erkennbar, was die Vermutung nahe legt, dass höhere Feldstärken weiterreichende Daten offen legen könnten.

Die von uns angefertigten MRT-Bilder wurden von einem über die Pathologie der Probanden nicht informierten erfahrenen Neuroradiologen beurteilt. Dieser diagnostizierte keine zerebralen Läsionen oder pathologischen Veränderungen bei unseren Probanden. In unsere Studie wurden ausschließlich Patienten mit fokaler Dystonie eingeschlossen, um ein homogenes Probandengut zu erstellen.

Um einen möglichen bestehenden BoTN-A-Einfluss auf die sensorische Integration weitestgehend zu verhindern wurden unsere Probanden jeweils nur zum Ende ihres jeweiligen Behandlungsintervalls in die Untersuchung eingeschlossen. Weiterhin betrachtete diese Studie ausschließlich Muskelgruppen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht von der Erkrankung in Mitleidenschaft gezogen waren. Dennoch lässt sich eine mögliche, ggf. nur geringe modulative Wirkung des BoTN-A nicht vollständig ausschließen. Auch besteht die Möglichkeit nicht erwähnter medikamentöser Einwirkungen, die im Zuge der Anamnese keine Erwähnung fanden, jedoch einen beeinflussenden Effekt auf die in dieser Studie untersuchten sensorischen Verarbeitungszentren haben könnten.

Trotz genauer Beobachtung ist es ebenfalls nicht möglich, eine aktive Bewegung der Probanden während der Datenerhebung komplett auszuschließen. Im Falle von offensichtlicher oder bemerkter aktiver Bewegung wurden diese Daten bereits im Vorhinein von der Analyse ausgeschlossen.

## **5 Zusammenfassung**

Die Pathophysiologie der fokalen Dystonien ist noch weitgehend ungeklärt. Als Lösungsansätze wurden eine defekte Filterfunktion der Basalganglien, eine fehlerhafte Inhibition des motorischen Kortex sowie eine unzureichende Integration des sensomotorischen Systems vorgeschlagen. In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass die sensorische Rückmeldung von Bewegung und Gegenbewegung bei fokaler Dystonie von besonderer Wichtigkeit zu sein scheint. Einige Experten betrachten sogar eine mögliche Fehlfunktion des sensorischen Systems als den Hauptfaktor für die Entstehung von fokalen Dystonien. In der hier dargelegten Arbeit wurde die Aktivierung des Gehirns bei rein passiver Unterarmbewegung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patienten mit Torticollis (zervikaler Dystonie; N=17) im Vergleich zu alters- und geschlechtskompatiblen gesunden Kontrollprobanden (N=17) untersucht.

Patienten mit Torticollis zeigten signifikant erhöhte Aktivierungsmuster im Bereich des kontralateralen primär motorischen Kortex, der kontralateralen Insula, sowie dem Gyrus cinguli und dem Kleinhirn beidseits. Eine verminderte Aktivierung konnte für keine Hirnregion nachgewiesen werden. Es fand sich allerdings eine ausgeprägte positive Korrelation der Aktivierung im fMRT mit der Botulinum Toxin A (BoTN-A) Dosierung der Patienten im supplementär motorischen Kortex (SMA) sowie eine ausgeprägte negative Korrelation der fMRT Aktivierung mit der Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) einer validierten klinischen Beurteilungsskala für die Schwere der Erkrankung im gleichen Kortexareal, dem SMA.

Es zeigt sich eine rein sensorische Dysinhibition bei Torticollis in primären und sekundären sensorischen Verarbeitungszentren des Gehirns, welche über die vom Torticollis eigentlich betroffenen Muskelgruppen bzw. deren afferenten oder sensorischen Teil hinausgeht. Diese Ergebnisse untermauern die These einer globalen Störung der sensomotorischen Integration bei Patienten mit fokaler Dystonie und belegen eine Ausweitung der zugrunde liegenden pathophysiologischen Veränderungen auf angrenzende Kortexareale. Darüber hinaus weist das bilaterale Auftreten dieser Dysinhibition ebenfalls auf eine wahrscheinliche Generalisation in der sensomotorischen Verarbeitungsschleife hin. Der SMA scheint eine Regulationsfunktion innerhalb dieser neuronalen Verbindungen zu haben. Er unterstützt neuronale Überaktivität bei fehlender oder unzureichender Rückmeldung der durch BoTN-A gelähmten Muskeln, während er eine verminderte Aktivität bei besonders schwer betroffenen Patienten zeigt, bei denen ein besonders hoher Muskeltonus anzunehmen ist.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Abbruzzese, G., Marchese, R., Buccolieri, A., Gasparetto, B., and Trompetto, C. (2001):  
Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study.  
Brain 124, 537 - 545.
2. Abbruzzese, G. and Berardelli, A. (2003):  
Sensorimotor integration in movement disorders.  
Mov Disord. 18, 231 - 240.
3. Asgeirsson, H., Jakobsson, F., Hjaltason, H., Jonsdottir, H., and Sveinbjornsdottir, S. (2006):  
Prevalence study of primary dystonia in Iceland.  
Mov Disord. 21, 293 - 298.
4. Berardelli, A. and Curra, A. (2002):  
Pathophysiology and treatment of cranial dystonia.  
Mov Disord. 17 Suppl 2, S70 - S74.
5. Bertolasi, L., Romito, S., Tinazzi, M., Rizzuto, N., and Priori, A. (2003):  
Impaired heteronymous somatosensory motor cortical inhibition in dystonia.  
Mov Disord. 18, 1367 - 1373.
6. Blood, A. J., Flaherty, A. W., Choi, J. K., Hochberg, F. H., Greve, D. N., Bonmassar, G., Rosen, B. R., and Jenkins, B. G. (2004):  
Basal ganglia activity remains elevated after movement in focal hand dystonia.  
Ann. Neurol. 55, 744 - 748.
7. Bressman, S. B., de Leon D., Raymond, D., Greene, P. E., Brin, M. F., Fahn, S., Ozelius, L. J., Breakefield, X. O., Kramer, P. L., and Risch, N. J. (1998):  
The role of the DYT1 gene in secondary dystonia.  
Adv. Neurol. 78, 107 - 115.
8. Brett, M., (2002):  
Converting MNI coordinates to Talairach coordinates.  
Online-Publikation:  
<http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach>
9. Buckner, R. L. (1998):  
Event-related fMRI and the hemodynamic response.  
Hum. Brain Mapp. 6, 373 - 377.
10. Butterworth, S., Francis, S., Kelly, E., McGlone, F., Bowtell, R., and Sawle, G. V. (2003):  
Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study.  
Mov Disord. 18, 673 - 682.
11. Byl, N. N., Merzenich, M. M., Cheung, S., Bedenbaugh, P., Nagarajan, S. S., and Jenkins, W. M. (1997):  
A primate model for studying focal dystonia and repetitive strain injury: effects on the primary somatosensory cortex.  
Phys. Ther. 77, 269 - 284.
12. Chen, R. S., Tsai, C. H., and Lu, C. S. (1995):  
Reciprocal inhibition in writer's cramp.  
Mov Disord. 10, 556 - 561.

13. Comella, C. L., Stebbins, G. T., Goetz, C. G., Chmura, T. A., Bressman, S. B., and Lang, A. E. (1997):  
Teaching tape for the motor section of the Toronto Western Spasmodic Torticollis Scale.  
*Mov Disord.* 12, 570 - 575.
14. Consky, E. S. and Lang, A. E., Jankovic, J. and Hallett, M. (1994):  
Therapy with botulinum toxin: Clinical assessments of patients with cervical dystonia.  
New York: Marcel Dekker, Inc.; 211 - 237.
15. Crossman, A. R. and Brotchie, J. M. (1998):  
Pathophysiology of dystonia.  
*Adv. Neurol.* 78, 19 - 25.
16. de Vries, P. M., Johnson, K. A., de Jong, B. M., Gieteling, E. W., Bohning, D. E., George, M. S., and Leenders, K. L. (2008):  
Changed patterns of cerebral activation related to clinically normal hand movement in cervical dystonia.  
*Clin. Neurol. Neurosurg.* 110, 120 - 128.
17. Dettmers, C., Fink, G. R., Lemon, R. N., Stephan, K. M., Passingham, R. E., Silbersweig, D., Holmes, A., Ridding, M. C., Brooks, D. J., and Frackowiak, R. S. (1995):  
Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain.  
*J. Neurophysiol.* 74, 802 - 815.
18. Draganski, B., Thun-Hohenstein, C., Bogdahn, U., Winkler, J., and May, A. (2003):  
"Motor circuit" gray matter changes in idiopathic cervical dystonia.  
*Neurology* 61, 1228 - 1231.
19. Eidelberg, D., Moeller, J. R., Ishikawa, T., Dhawan, V., Spetsieris, P., Przedborski, S., and Fahn, S. (1995):  
The metabolic topography of idiopathic torsion dystonia.  
*Brain* 118 (Pt 6), 1473 - 1484.
20. Eidelberg, D., Moeller, J. R., Antonini, A., Kazumata, K., Nakamura, T., Dhawan, V., Spetsieris, P., deLeon, D., Bressman, S. B., and Fahn, S. (1998):  
Functional brain networks in DYT1 dystonia.  
*Ann. Neurol.* 44, 303 - 312.
21. Fahn, S. (1984):  
The varied clinical expressions of dystonia.  
*Neurol. Clin.* 2, 541 - 554.
22. Fahn, S., Bressman, S. B., and Marsden, C. D. (1998):  
Classification of dystonia.  
*Adv. Neurol.* 78, 1 - 10.
23. Feiwell, R. J., Black, K. J., Gee-Minnich, L. A., Snyder, A. Z., MacLeod, A. M., and Perlmuter, J. S. (1999):  
Diminished regional cerebral blood flow response to vibration in patients with blepharospasm.  
*Neurology* 52, 291 - 297.
24. Feve, A., Bathien, N., and Rondot, P. (1994):  
Abnormal movement related potentials in patients with lesions of basal ganglia and anterior thalamus.  
*J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 57, 100 - 104.

25. Fox, P. T. and Raichle, M. E. (1986):  
Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83, 1140 - 1144.
26. Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J. B., Frith, C. D., and Frackowiak, R. S. J. (1995):  
Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach.  
*Hum. Brain Mapp.* 2, 189 - 210.
27. Friston, K. J., Holmes, A. P., Poline, J. B., Grasby, P. J., Williams, S. C., Frackowiak, R. S., and Turner, R. (1995):  
Analysis of fMRI time-series revisited.  
*Neuroimage.* 2, 45 - 53.
28. Galardi, G., Perani, D., Grassi, F., Bressi, S., Amadio, S., Antoni, M., Comi, G. C., Canal, N., and Fazio, F. (1996):  
Basal ganglia and thalamo-cortical hypermetabolism in patients with spasmodic Torticollis.  
*Acta Neurol. Scand.* 94, 172 - 176.
29. Ghika, J., Regli, F., and Growdon, J. H. (1993):  
Sensory symptoms in cranial dystonia: a potential role in the etiology?  
*J. Neurol. Sci.* 116, 142 - 147.
30. Gowers, W. R. Gowers WR (1888):  
A manual of diseases of the nervous system.  
Philadelphia: P. Blakiston: Gowers WR; 1357 - 1357.
31. Hallett, M. and Khoshbin, S. (1980):  
A physiological mechanism of bradykinesia.  
*Brain* 103, 301 - 314.
32. Hallett, M. (1998):  
Physiology of dystonia.  
*Adv. Neurol.* 78, 11 - 18.
33. Hallett, M. (2002):  
Blepharospasm: recent advances.  
*Neurology* 59, 1306 - 1312.
34. Hallett, M. (2004):  
Dystonia: abnormal movements result from loss of inhibition.  
*Adv. Neurol.* 94, 1 - 9.
35. Hendrix, Alexander (2003):  
Magnete, Spins und Resonanzen - Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie.  
Erlangen: Siemens AG
36. Herz, E. (1944):  
Dystonia I, II & III.  
*Arch. Neurol. Psychiatr.* 51, 52, 305; 20 - 355; 26.
37. Iadecola, C. (1993):  
Regulation of the cerebral microcirculation during neural activity: is nitric oxide the missing link?  
*Trends Neurosci.* 16, 206 - 214.
38. Ibanez, V., Sadato, N., Karp, B., Deiber, M. P., and Hallett, M. (1999):  
Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp.  
*Neurology* 53, 96 - 105.

39. Jankovic, J. (1994):  
Post-traumatic movement disorders: central and peripheral Mechanisms.  
*Neurology* 44, 2006 - 2014.
40. Kaji, R. (2001):  
Basal ganglia as a sensory gating devise for motor control.  
*J. Med. Invest* 48, 142 - 146.
41. Karbe, H., Holthoff, V. A., Rudolf, J., Herholz, K., and Heiss, W. D. (1992):  
Positron emission tomography demonstrates frontal cortex and basal ganglia hypometabolism in dystonia.  
*Neurology* 42, 1540 - 1544.
42. LeDoux, M. S. and Brady, K. A. (2003):  
Secondary cervical dystonia associated with structural lesions of the central nervous system.  
*Mov Disord.* 18, 60 - 69.
43. Lerner, A., Shill, H., Hanakawa, T., Bushara, K., Goldfine, A., and Hallett, M. (2004):  
Regional cerebral blood flow correlates of the severity of writer's cramp symptoms.  
*Neuroimage.* 21, 904 - 913.
44. Lim, V. K., Altenmuller, E., and Bradshaw, J. L. (2001):  
Focal dystonia: current theories.  
*Hum. Mov Sci.* 20, 875 - 914.
45. Marsden, C. D., Harrison, M. J., and Bunday, S. (1976):  
Natural history of idiopathic torsion dystonia.  
*Adv. Neurol.* 14, 177 - 187.
46. Meige, H. (1910):  
Les convulsion de le face, une forme clinique de convulsion faciale biletérale et médiane.  
*Revue Neurologique (Paris)*, 437 - 443.
47. Mendel, K. (1919):  
Torsionsdystonie.  
*Monatsschr. Psychiatr. Neurol.* 46, 309 - 361.
48. Molloy, F. M., Carr, T. D., Zeuner, K. E., Dambrosia, J. M., and Hallett, M. (2003):  
Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia.  
*Brain* 126, 2175 - 2182.
49. Muller, J., Wissel, J., Masuhr, F., Ebersbach, G., Wenning, G. K., and Poewe, W. (2001):  
Clinical characteristics of the geste antagoniste in cervical dystonia.  
*J. Neurol.* 248, 478 - 482.
50. Murase, N., Kaji, R., Shimazu, H., Katayama-Hirota, M., Ikeda, A., Kohara, N., Kimura, J., Shibasaki, H., and Rothwell, J. C. (2000):  
Abnormal premovement gating of somatosensory input in writer's cramp.  
*Brain* 123 (Pt 9), 1813 - 1829.
51. Naumann, M., Magyar-Lehmann, S., Reiners, K., Erbguth, F., and Leenders, K. L. (2000):  
Sensory tricks in cervical dystonia: perceptual dysbalance of parietal cortex modulates frontal motor programming.  
*Ann. Neurol.* 47, 322 - 328.
52. Newell, D. W. and Aaslid, R. (1992):  
Transcranial Doppler: clinical and experimental Uses.  
*Cerebrovasc. Brain Metab Rev.* 4, 122 - 143.

53. Obermann, M., Yaldizli, O., de, Greiff A., Lachenmayer, M. L., Buhl, A. R., Tumczak, F., Gizewski, E. R., Diener, H. C., and Maschke, M. (2007): Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia  
*Mov Disord.* 22, 1117 - 1123.
54. Obermann, M., Yaldizli, O., de, Greiff A., Konczak, J., Lachenmayer, M. L., Tumczak, F., Buhl, A. R., Putzki, N., Vollmer-Haase, J., Gizewski, E. R., Diener, H. C., and Maschke, M. (2008): Increased basal-ganglia activation performing a non-dystonia-related task in focal dystonia.  
*Eur. J. Neurol.*
55. Obeso, J. A., Rothwell, J. C., Lang, A. E., and Marsden, C. D. (1983): Myoclonic dystonia.  
*Neurology* 33, 825 - 830.
56. Odergren, T., Iwasaki, N., Borg, J., and Forsberg, H. (1996): Impaired sensory-motor integration during grasping in writer's cramp.  
*Brain* 119 (Pt 2), 569 - 583.
57. Oga, T., Honda, M., Toma, K., Murase, N., Okada, T., Hanakawa, T., Sawamoto, N., Nagamine, T., Konishi, J., Fukuyama, H., Kaji, R., and Shibasaki, H. (2002): Abnormal cortical mechanisms of voluntary muscle relaxation in patients with writer's cramp: an fMRI study.  
*Brain* 125, 895 - 903.
58. Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., and Tank, D. W. (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87, 9868 - 9872.
59. Oppenheim, H. (1911): Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum deformans).  
*Neurol. Centralblatt* 30, 1090 - 1107.
60. Ozelius, L., Kramer, P. L., Moskowitz, C. B., Kwiatkowski, D. J., Brin, M. F., Bressman, S. B., Schuback, D. E., Falk, C. T., Risch, N., de, Leon D., and (1989): Human gene for torsion dystonia located on chromosome 9q32-q34.  
*Neuron* 2, 1427 - 1434.
61. Ozelius, L. J., Hewett, J. W., Page, C. E., Bressman, S. B., Kramer, P. L., Shalish, C., de, Leon D., Brin, M. F., Raymond, D., Corey, D. P., Fahn, S., Risch, N. J., Buckler, A. J., Gusella, J. F., and Breakefield, X. O. (1997): The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein.  
*Nat. Genet.* 17, 40 - 48.
62. Panizza, M., Lelli, S., Nilsson, J., and Hallett, M. (1990): H-reflex recovery curve and reciprocal inhibition of H-reflex in different kinds of dystonia.  
*Neurology* 40, 824 - 828.
63. Pauling, L. (1935): The Oxygen Equilibrium of Hemoglobin and Its Structural Interpretation.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 21, 186 - 191.
64. Pauling, L. and Coryell, C. D. (1936): The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 22, 210 - 216.

65. Perlmutter, J. S., Stambuk, M. K., Markham, J., Black, K. J., Gee-Minnich, L., Jankovic, J., and Moerlein, S. M. (1997):  
Decreased [18F]spiperone binding in putamen in idiopathic focal dystonia.  
*J. Neurosci.* 17, 843 - 850.
66. Placzek, M. R., Misbahuddin, A., Chaudhuri, K. R., Wood, N. W., Bhatia, K. P., and Warner, T. T. (2001):  
Cervical dystonia is associated with a polymorphism in the dopamine (D5) receptor gene.  
*J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 71, 262 - 264.
67. Preibisch, C., Berg, D., Hofmann, E., Solymosi, L., and Naumann, M. (2001):  
Cerebral activation patterns in patients with writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study.  
*J. Neurol.* 248, 10 - 17.
68. Priori, A., Cogiamanian, F., and Mrakic-Sposta, S. (2006):  
Pathophysiology of spasticity.  
*J. Neurol. Sci.* 27, 307 - 309.
69. Rosengarten, B., Huwendiek, O., and Kaps, M. (2001):  
Neurovascular coupling in terms of a control system: validation of a second-order linear system model.  
*Ultrasound Med. Biol.* 27, 631 - 635.
70. Schad, L. R. (2002):  
[Functional magnetic resonance tomography (fMRI). 1: Basic principles and measuring techniques].  
*Radiologe* 42, 659 - 666.
71. Schramm, A., Reiners, K., and Naumann, M. (2004):  
Complex mechanisms of sensory tricks in cervical dystonia.  
*Mov Disord.* 19, 452 - 458.
72. Stoessl, A. J., Martin, W. R., Clark, C., Adam, M. J., Ammann, W., Beckman, J. H., Bergstrom, M., Harrop, R., Rogers, J. G., Ruth, T. J., and . (1986):  
PET studies of cerebral glucose metabolism in idiopathic torticollis.  
*Neurology* 36, 653 - 657.
73. Tamura, Y., Matsushashi, M., Lin, P., Ou, B., Vorbach, S., Kakigi, R., and Hallett, M. (2008):  
Impaired intracortical inhibition in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia.  
*Mov Disord.* 23, 558 - 565.
74. Tempel, L. W. and Perlmutter, J. S. (1993):  
Abnormal cortical responses in patients with writer's cramp.  
*Neurology* 43, 2252 - 2257.
75. Thompson, J. H. (1896):  
A wry-necked family.  
*Lancet* ii, 24 - 24.
76. Thurn, Peter, Bücheler, Egon, Lackner, Klaus-Jürgen, and Thelen, Manfred (1998):  
Einführung in die radiologische Diagnostik. 10. Auflage.  
Stuttgart:  
Georg Thieme Verlag; 47.

77. Tinazzi, M., Priori, A., Bertolasi, L., Frasson, E., Mauguiere, F., and Fiaschi, A. (2000):  
Abnormal central integration of a dual somatosensory input in dystonia. Evidence for sensory overflow.  
*Brain* 123 (Pt 1), 42 - 50.
78. Tinazzi, M., Rosso, T., and Fiaschi, A. (2003):  
Role of the somatosensory system in primary dystonia.  
*Mov Disord.* 18, 605 - 622.
79. Tolosa, E., Montserrat, L., and Bayes, A. (1988):  
Blink reflex studies in focal dystonias: enhanced excitability of brainstem interneurons in cranial dystonia and spasmodic Torticollis.  
*Mov Disord.* 3, 61 - 69.
80. Trepel, M. (2004):  
*Neuroanatomie – Struktur und Funktion. 3. Auflage.*  
München, Stuttgart (usw.):  
Urban & Fischer; 192 - 201
81. Trepel, M. (2008):  
*Neuroanatomie - Struktur und Funktion. 4. Auflage.*  
München, Stuttgart (usw.):  
Urban & Fischer; 220 - 230.
82. Tsui, J. K. (1996):  
Botulinum toxin as a therapeutic agent.  
*Pharmacol. Ther.* 72, 13 - 24.
83. Turkheimer, F. E., Aston, J. A., and Cunningham, V. J. (2004):  
On the logic of hypothesis testing in functional imaging.  
*Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 31, 725 - 732.
84. Turner, R., Howseman, A., Rees, G. E., Josephs, O., and Friston, K. (1998):  
Functional magnetic resonance imaging of the human brain: data acquisition and analysis.  
*Exp. Brain Res.* 123, 5 - 12.
85. Vitek, J. L., Chockkan, V., Zhang, J. Y., Kaneoke, Y., Evatt, M., DeLong, M. R., Triche, S., Mewes, K., Hashimoto, T., and Bakay, R. A. (1999):  
Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus.  
*Ann. Neurol.* 46, 22 - 35.
86. Vitek, J. L. (2002):  
Pathophysiology of dystonia: a neuronal model.  
*Mov Disord.* 17 Suppl 3, S49 - S62.
87. Weiller, C., Juptner, M., Fellows, S., Rijntjes, M., Leonhardt, G., Kiebel, S., Müller, S., Diener, H. C., and Thilmann, A. F. (1996):  
Brain representation of active and passive movements.  
*Neuroimage.* 4, 105 - 110.
88. White, R. P., Deane, C., Vallance, P., and Markus, H. S. (1998):  
Nitric oxide synthase inhibition in humans reduces cerebral blood flow but not the hyperemic response to hypercapnia.  
*Stroke* 29, 467 - 472.
89. Wimmer, A. (1929):  
Le spasme de torsion.  
*Revue Neurologique (Paris)* 36, 904 - 915.

90. Wissel, J., Muller, J., Ebersbach, G., and Poewe, W. (1999):  
Trick maneuvers in cervical dystonia: investigation of movement- and touch-related changes in polymyographic activity.  
*Mov Disord.* 14, 994 - 999.
91. Wood, H. C. (1887):  
*Nervous Diseases and their diagnosis.*  
Philadelphia: Lippincott
92. Worsley, K. J., Marrett, S., Neelin, P., Vandal, A. C., Friston, K. J., and Evans, A. C. (1996):  
A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation.  
*Hum. Brain Mapp.*, 58 - 73.
93. Yanagisawa, N. and Goto, A. (1971):  
Dystonia musculorum deformans. Analysis with electromyography.  
*J. Neurol. Sci.* 13, 39 - 65.
94. Yerworth, R. J., Zhang, Y., Tidswell, T., Bayford, R. H., and Holder, D. S. (2007):  
Use of statistical parametric mapping (SPM) to enhance electrical impedance tomography (EIT) image sets.  
*Physiol Meas.* 28, S141 - S151.
95. Zeman, W., Kaelbling, R., Pasamanick, B., and Jenkins, J. T. (1959):  
Idiopathic dystonia musculorum deformans. I. The hereditary pattern.  
*Am. J. Hum. Genet.* 11, 188 - 202.
96. Zeuner, K. E., Bara-Jimenez, W., Noguchi, P. S., Goldstein, S. R., Dambrosia, J. M., and Hallett, M. (2002):  
Sensory training for patients with focal hand dystonia.  
*Ann. Neurol.* 51, 593 - 598.

## **7 Anhang**

### **7.1 Abkürzungen**

AC	Comissura anterior
BA	Brodmann Areal
BOLD	Blood-Oxygenation-Level-Dependent
BoTN-A	Botulinumneurotoxin A
DA	Dopamin
DTI	Diffusions-Tensor-Imaging
DYT1	dystonie-1-torsion
EEG	Elektroenzephalographie / -gramm
EMG	Elektromyographie / -gramm
EPI	echo planar imaging
fMRT	funktionelle Magenet-Resonanz-Tomographie
FoV	Field of View
GABA	Gamma-Amino-Butter-Säure / engl.: Gamma-Amino-Butter-Acid
GLM	Generelles Lineares Modell
Glu	Glutamat
H-Reflex	Hoffmann-Reflex
Jhrt	Jahrhundert
m	männlich / Männer
M	Musculus
Mm	Muskuli
MNI	Montreal Institute of Neurology
MPRAGE	Magnetization prepared rapid acquisition gradient echo
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
N	Nervus
Ncl	Nucleus
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SEPs	somatosensorisch evozierte Potenziale
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SPECT	Single-Photon-Emission-Computed-Tomographie
SPM	Statistical-Parametric-Mapping
SVC	Small-volume correction
TC	Torticollis spasmodicus
TE	Echozeit / engl.: Echo time
TI	Inversion time

TR	Repetition time
TWSTRS	Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale
VAVL	Ncl. ventralis anterolateralis des Thalamus
w	weiblich / Frauen
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **7.2 Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1	- 7 -
Demosthenes; aus Baumeister (aus Denkmäler des klassischen Altertums. 1885. Band I., Seite 425)	
Abbildung 2	- 8 -
Gemälde „Der Gähner“ des flämischen Malers Pieter Brueghel aus dem 16. Jahrhundert (aus <a href="http://www.klinik.uni-frankfurt.de/znn/neurologie/epbs/images/gaehner2.jpg">http://www.klinik.uni- frankfurt.de/znn/neurologie/epbs/images/gaehner2.jpg</a> )	
Abbildung 3	-14 -
Lage der Basalganglien und des Corpus amygdaloideum in den Großhirnhemisphären (aus Trepel 2008, Seite 222)	
Abbildung 4	-15 -
Vereinfachtes Verschaltungsschema von Basalganglien und Cerebellum im Rahmen der zentralen Regulation der Motorik (aus Trepel 2008, Seite 229)	
Abbildung 5	-16 -
Die wichtigsten Afferenzen und Efferenzen des Striatums (aus Trepel 2008, Seite 224)	
Abbildung 6	- 17 -
Verschaltungsmuster der Basalganglien mit den beteiligten Transmittern. „+“ und „-“ geben an, ob die entsprechenden Projektionen hemmend oder erregend sind (hemmende Bahnen: rot, erregende Bahnen: schwarz). Rosa unterlegte Kästchen stellen ein motorikhemmendes, grau unterlegte ein motorikförderndes Zentrum dar. Abkürzungen: DA: Dopamin, GABA: Gamma Amino-Butter-Säure, Glu: Glutamat, VAVL: Nucleus ventralis anterolateralis des Thalamus (aus Trepel 2008, Seite 227)	
Abbildung 7	- 28 -
TSUI-Score	
Abbildung 8	- 29 -
Toronto-Western-Spasmodic-Torticollis-Score (aus Consky et al. 1994)	
Abbildung 9	- 31 -
Versuchsaufbau des „Flaschenzuges“ sowie des Führungsarmes zur Durchführung des passiven Bewegung	

Abbildung 10	Position der Studienteilnehmer im MRT mit anliegender Kopfspule	- 32 -
Abbildung 11	Aktivierungsareal der Insula rechts bei Patienten mit Torticollis spasmodicus während des Paradigmas der passiven Unterarmbewegung ( $\kappa = 9$ )	- 36 -
Abbildung 12	Aktivierungsareal im Gyrus cinguli rechts bei Patienten mit Torticollis spasmodicus während des Paradigmas der passiven Unterarmbewegung ( $\kappa = 9$ ). Es hat den Anschein, dass das Corpus callosum ebenfalls aktiviert. Hierbei handelt es sich um ein Anschnitt Phänomen. Die Aktivierung projiziert sich darüber.	- 37 -
Abbildung 13	Aktivierungsareal im Gyrus cinguli links bei Patienten mit Torticollis spasmodicus während des Paradigmas der passiven Unterarmbewegung ( $\kappa = 9$ ). Es hat den Anschein, dass das Corpus callosum ebenfalls aktiviert. Hierbei handelt es sich um ein Anschnitt Phänomen. Die Aktivierung projiziert sich darüber.	-37 -
Abbildung 14	Aktivierungsareal im Cerebellum links bei Patienten mit Torticollis spasmodicus während des Paradigmas der passiven Unterarmbewegung ( $\kappa = 9$ )	- 38 -
Abbildung 15	Aktivierungsareal im Gyrus postcentralis rechts bei Patienten mit TC während des Paradigmas der passiven Unterarmbewegung ( $\kappa = 9$ )	- 38 -
Abbildung 16	Korrelationsanalyse zwischen den erhobenen TWSTRS-Werten sowie dem Grad der gemessenen Aktivierung	- 39 -
Abbildung 17	Korrelationsanalyse zwischen der BoTN-A Dosis sowie dem Grad der gemessenen Aktivierung	- 39 -

### **7.3 Tabellenverzeichnis**

		Seite
Tabelle 1	Mittelwert und Standardabweichung der zu Studienbeginn erhobenen Neuroscores und der applizierten BoTN-A-Dosis der Patientengruppe	- 26 -
Tabelle 2	Gegenüberstellung der Altersmittelwerte von Patientengruppe und Probanden	- 26 -
Tabelle 3	Gegenüberstellung der Altersmittelwerte und Standardabweichung zwischen Patientengruppe sowie Probanden differenziert nach Geschlecht	-27 -
Tabelle 4	Vergleichsanalyse (two sample t-test)	- 35 -

## **8 Danksagung**

Diese Dissertation wurde an der Klinik für Neurologie der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg – Essen in der Zeit von 2006 – 2009 erstellt.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Matthias Maschke für die Überlassung des Themas, die wissenschaftliche Unterstützung und gute Betreuung während der gesamten Studiendauer bedanken.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. C. Diener für die Möglichkeit, unter ausgezeichneten Arbeitsbedingungen an seiner Klinik zu promovieren.

Meine Dankbarkeit gilt meinem Betreuer, Herrn Priv.-Doz. Dr. Mark Obermann, für die ausgezeichnete Betreuung und inspirierenden Diskussionen und Ratschläge bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ich danke allen Mitarbeitern des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, insbesondere Herrn Prof. Dr. Michael Forsting, Frau Prof. Dr. Elke Gizewski und Herrn Dr. Armin de Greiff für die gute Zusammenarbeit.

Ohne das Mitwirken aller Probanden wäre eine Umsetzung dieser Studie nicht möglich gewesen. Aus diesem Grunde ein herzliches Dankeschön an all jene, die bereit waren, an dieser Studie teilzunehmen.

Meiner Familie und meinen Freunden möchte ich ganz herzlich danken für ihre Unterstützung und Geduld während der Fertigstellung meiner Dissertationsarbeit.