

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss der tiefen Hirnstimulation auf Parameter kortikaler
Erregbarkeit bei zervikaler und tardiver Dystonie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Daniel Kroneberg

aus Halle

Datum der Promotion: 09.12. 2016

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abstract | i |
| Abstrakt | ii |
| 1. Einleitung | 3 |
| 1.1 Dystonie – Definition, Epidemiologie und Klassifikationen | 3 |
| 1.2 Zervikale Dystonien | 4 |
| 1.3 Tardive Dystonien | 5 |
| 1.4 Pathophysiologie der Dystonien | 6 |
| 1.4.1 Pathophysiologie der tardiven Dystonie | 11 |
| 1.5 Therapie der Dystonien | 11 |
| 1.5.1 Tiefe Hirnstimulation bei Dystonien | 12 |
| 1.5.2 Wirkmechanismus der Tiefen Hirnstimulation | 13 |
| 1.6 Transkranielle Magnetstimulation | 14 |
| 1.6.1 Physikalische Grundlagen der TMS | 14 |
| 1.6.2 Spulentypen, Stimulatoren und deren Wirkungsweisen | 15 |
| 1.6.3 Klinische Anwendung | 16 |
| 1.6.4 Sicherheitsaspekte, Kontraindikationen und unerwünschte Wirkungen der TMS | 17 |
| 1.6.4.1 Besondere Sicherheitsmaßnahmen bei Patienten mit Hirnschrittmacher | 18 |
| 1.7 Grundlagen kortikaler Erregbarkeit | 18 |
| 1.8 Fragestellung | 20 |
| 2. Methoden | 22 |
| 2.1 Studienkollektiv | 22 |
| 2.1.1 Patienten mit zervikaler Dystonie | 22 |
| 2.1.2 Patienten mit tardiver Dystonie | 22 |
| 2.1.3 Probanden | 23 |
| 2.1.4 Ausschlusskriterien | 23 |
| 2.1.5 Abbruchkriterien | 23 |
| 2.1.6 Ethik | 23 |
| 2.2 Versuchsdurchführung | 23 |
| 2.2.1 Transkranielle Magnetstimulation | 24 |
| 2.2.1.1 Motorisch evozierte Potentiale | 24 |
| 2.2.1.2 Spulenposition und Hotspot | 24 |
| 2.2.1.4 Bestimmung der motorischen Schwellen | 25 |
| 2.3 Parameter kortikaler Erregbarkeit | 26 |
| 2.3.1. Stimulus-Antwort-Kurven | 26 |
| 2.3.2. Intrakortikale Inhibition kurzer Latenz - SICl | 26 |
| 2.3.3. Gepaarte assoziative Stimulation – PAS | 27 |
| 2.3.4. Kortikale Innervationsstille - CSP | 28 |
| 2.4 Ablauf der Untersuchung | 28 |
| 2.5 Statistische Auswertung | 29 |

| | |
|--|-----------|
| 3. Ergebnisse | 29 |
| 3.1 Studienkollektiv | 31 |
| 3.2 Ergebnisse der Patienten mit zervikaler Dystonie | 34 |
| 3.2.1 Motorische Schwellen | 34 |
| 3.2.2 Stimulus-Antwort-Kurven..... | 35 |
| 3.2.3 Gepaarte assoziative Stimulation (PAS) | 37 |
| 3.2.3.1 Korrelationen mit klinischen Scores..... | 38 |
| 3.2.4 Intrakortikale Inhibition kurzer Latenz (SICI)..... | 40 |
| 3.2.5 Kortikale Innervationsstille (CSP) | 41 |
| 3.3 Ergebnisse der Patienten mit tardiver Dystonie | 43 |
| 3.3.1 Motorische Schwellen | 43 |
| 3.3.2 Stimulus-Antwort-Kurven..... | 44 |
| 3.3.3 Gepaarte assoziative Stimulation (PAS) | 45 |
| 3.3.4 Intrakortikale Inhibition kurzer Latenz (SICI)..... | 47 |
| 3.3.5 Kortikale Innervationsstille (CSP) | 48 |
| 3.4 Langzeitverläufe von zwei Patienten mit tardiver Dystonie | 50 |
| 3.4.1 Veränderung der kortikalen Funktionen durch tiefe Hirnstimulation | 50 |
| 3.4.1.1 PAS | 50 |
| 3.4.1.2 SICI | 50 |
| 3.4.1.3 CSP | 51 |
| 3.4.2 Veränderung der kortikalen Funktionen nach Abschalten der tiefen Hirnstimulation | 51 |
| 3.4.2.1 PAS | 51 |
| 3.4.2.2 SICI | 52 |
| 3.4.2.3 CSP | 53 |
| 4. Diskussion | 54 |
| 4.1 Methodische Aspekte | 54 |
| 4.2 Referenzwerte der Kontrollgruppe im Vergleich mit der bestehenden Literatur | 55 |
| 4.3 Kortikale Funktionen bei Patienten mit zervikaler Dystonie | 56 |
| 4.4 Kortikale Funktionen bei Patienten mit tardiver Dystonie | 61 |
| 4.5 Limitationen und methodische Aspekte | 68 |
| 4.7 Evaluation der Arbeitshypothesen | 70 |
| 5. Zusammenfassung | 71 |
| Abkürzungsverzeichnis | 72 |
| Literaturverzeichnis | 73 |
| Abbildungsverzeichnis | 84 |
| Tabellenverzeichnis | 85 |
| Eidesstattliche Versicherung | 86 |
| Curriculum Vitae | 88 |
| Publikationsliste | 89 |
| Danksagung | 90 |

Abstract

Background: Pallidal deep brain stimulation (GPi-DBS) for therapy-refractory generalized, cervical (CD) and tardive dystonia (TD) is an effective treatment, yet its mechanism of action is only partially understood. Cortical abnormalities contributing to manifestation of generalized dystonia comprise maladaptive plasticity and deficient intracortical inhibition which can both be assessed using transcranial magnetic stimulation. Both are renormalized by deep brain stimulation, yet timecourses of clinical improvement and neurophysiological changes are not congruent. We sought to investigate short- and long-term effects of DBS on the aforementioned electrophysiological markers in patients with cervical and tardive dystonia.

Methods: 9 patients with CD and one patient with TD were assessed preoperatively, 1-4 days and three months after activation of DBS using common transcranial magnetic stimulation paradigms PAS and SICl. Clinical changes were documented using TWSTRS severity subscore and correlated with the changes of electrophysiological markers. Furthermore, 9 patients with tardive dystonia were assessed with the same protocol with DBS ON and OFF. 15 healthy subjects were measured as a control group.

Results: While SICl and PAS were not significantly aberrant in patients with CD preoperatively and did not change significantly following DBS, individual clinical response to DBS expressed as change of TWSTRS-severity score correlated with changes of PAS ($p=0.0096$). Also, preoperative PAS correlated with preoperative symptom severity ($p=0.020$) and preoperative PAS was significantly higher in patients with a better clinical outcome ($p=0.0066$). No significant changes of electrophysiological markers were observed in patients with TD after deactivation of DBS.

Conclusion: Although the investigated cortical functions do not show significant differences compared to healthy subjects, individual variability of susceptibility to plastic changes might contribute to the pathogenesis and clinical manifestation of dystonia. On the other hand, neuromodulatory therapies as DBS seem to be more efficient when plasticity is increased. Individual PAS-response may be a useful predictor of clinical outcome in patients with CD who are evaluated for DBS.

Abstrakt

Einleitung: Die tiefe Hirnstimulation (THS) im Globus pallidus internus (GPi) ist ein etabliertes Therapieverfahren für generalisierte, zervikale (CD) und tardive Dystonien (TD) wenn medikamentöse Therapieoptionen ausgeschöpft sind. Der Wirkmechanismus der THS ist bislang nur in Ansätzen verstanden. Für generalisierte Dystonien konnte jedoch gezeigt werden, dass durch THS eine Renormalisierung pathologisch erhöhter kortikaler Plastizität und defizitärer intrakortikaler Inhibition bewirkt wird. Diese kortikalen Funktionen können mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) untersucht werden. Die Zeitverläufe von klinischer Verbesserung und der Veränderung der elektrophysiologischen Marker sind jedoch nicht kongruent. Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist eine Untersuchung des kurz- und längerfristigen Einflusses der THS auf die genannten kortikalen Funktionen bei Patienten mit zervikaler und tardiver Dystonie.

Methoden: 9 Patienten mit CD und ein Patient mit TD konnten präoperativ sowie 1-4 Tage und 3 Monate nach Einschalten der THS mittels transkranieller Magnetstimulation untersucht werden, wobei gebräuchliche Standardprotokolle (PAS und SICl) zur Bestimmung von kortikaler Plastizität und intrakortikaler Inhibition verwendet wurden. Die klinischen Veränderungen wurden mit dem TWSTRS severity-Score dokumentiert und mit den elektrophysiologischen Veränderungen korreliert. Bei 9 Patienten mit TD konnten die elektrophysiologischen Marker jeweils im Stimulations-ON und -OFF gemessen werden. Weiterhin wurden 15 gesunde Kontrollprobanden rekrutiert.

Ergebnisse: SICl und PAS waren bei Patienten mit CD präoperativ nicht signifikant gegenüber der Kontrollgruppe verändert und wurden auch durch THS nicht signifikant moduliert. Die individuelle klinische Verbesserung, ausgedrückt als Differenz des severity-subscores des TWSTRS korrelierte jedoch mit der Veränderung der PAS-Antwort durch THS ($p=0.0096$). Die präoperative Krankheitsschwere korrelierte mit der präoperativ ermittelten Plastizität ($p=0.020$) und Patienten mit einer höheren präoperativ gemessenen Plastizität zeigten ein besseres klinisches Ansprechen ($p=0.0066$). Bei Patienten mit TD fanden sich keine signifikanten Veränderungen der elektrophysiologischen Marker nach Abschalten der THS oder gegenüber der gesunden Kontrollgruppe.

Schlussfolgerung: Wenngleich sich die untersuchten kortikalen Funktionen bei den Patientengruppen nicht in dem Ausmaß verändert zeigten, das für Patienten mit generalisierter Dystonie beschrieben ist, tragen die individuellen Unterschiede in der Suszeptibilität für plastische Veränderungen möglicherweise zur klinischen Manifestation der Dystonie bei. Zugleich kann eine höhere Plastizität möglicherweise für neuromodulatorische

Therapieverfahren wie THS vorteilhaft sein. Die individuelle PAS-Antwort könnte als ein präoperativer Prädiktor für das klinische Outcome in den Evaluationsprozess vor der Entscheidung über THS genutzt werden.

1. Einleitung

1.1 Dystonie – Definition, Epidemiologie und Klassifikationen

Das Krankheitsbild der Dystonien beinhaltet ein breites und heterogenes Spektrum von Bewegungsstörungen, deren Erstbeschreibung als eigenständige Krankheitsentität als „dystonia musculorum deformans“ im Jahre 1911 durch Hermann Oppenheim erfolgte.

Definiert ist die Dystonie als eine *„durch anhaltende oder intermittierende Muskelkontraktionen gekennzeichnete Bewegungsstörung, die abnormale, oft repetitive Bewegungen, Haltungen oder beides verursacht. Weiterhin folgen dystone Bewegungen typischen Mustern, beinhalten Verdrehungen und können mit einem Tremor einhergehen. Dystonie wird oft durch willkürliche Bewegung initiiert oder verschlimmert und ist mit einer überfließenden Muskelaktivierung assoziiert.“*^{1,2}

Die Klassifikation der Dystonien wurde in den vergangenen Jahrzehnten vielfach überarbeitet und erweitert. Sie erfolgt mehrachsig nach Ätiologie, Alter bei der Manifestation der Bewegungsstörung und nach topischer Verteilung der betroffenen Muskeln oder Muskelgruppen.

Ätiologisch wird gemäß der aktuellsten Klassifikation nach erblichen, erworbenen und idiopathischen Dystonien unterschieden. Zu den erblichen Dystonien zählt man jene mit bekannten genetischen Mutationen als Ursache der Bewegungsstörung. Das wichtigste Beispiel hierfür ist die Mutation des TOR1A-Gens, welche bei etwa 60% aller generalisierten Dystonien nachgewiesen werden kann.³

Erworbene Dystonien sind Folge von Verletzungen, Infektionen, Ischämien, strukturellen Läsionen, Intoxikationen, Stoffwechselerkrankungen oder chronischer Medikamenteneinnahme.¹

Schließlich werden zu den idiopathischen Dystonien diejenigen gezählt, deren Ursache bislang unbekannt ist.

Eine weitere Einteilung erfolgt entsprechend dem begleitenden Auftreten von weiteren neurologischen Defiziten, wie beispielsweise einer über die Dystonie hinausgehende Bradykinese, oder psychiatrischen Begleitsymptomen. Dementsprechend werden „isolated dystonia“ und Dystonie-Plus Syndrome voneinander abgegrenzt.

1. Einleitung

Je nach Anzahl und Verteilungsmuster der betroffenen Körperregionen werden fokale, multifokale, segmentale oder generalisierte Dystonien unterschieden. Während bei fokalen Dystonien nur ein Körperteil oder eine Muskelgruppe betroffen ist, treten die Symptome bei der generalisierten Form im Körperstamm und weiteren Bereichen auf. Bei einer Hemidystonie ist das Auftreten dystoner Muskelaktivität auf nur eine Körperhälfte beschränkt.

Entsprechend dem Zeitpunkt der Erstmanifestation wird zwischen early-onset-Dystonien, die sich bereits im Kindesalter manifestieren, und late-onset-Dystonien unterschieden.¹ Die aktuellste Klassifikation unterteilt die Lebensabschnitte in Kleinkindalter (0-2 Jahre), Kindheit (3-12 Jahre), Adoleszenz (13-20 Jahre), frühes (21-40 Jahre) und spätes Erwachsenenalter (>40 Jahre)¹.

Zur Quantifizierung und Objektivierung, Beurteilung des Schweregrades und Vergleichbarkeit im Langzeitverlauf sowie zwischen Patienten wird bei Dystonien die zweiteilige *Burke-Fahn-Marsden-Dystonia-Rating-Scale* (BFMDRS) angewandt⁴, bei der maximal 120 Punkte für die motorischen Symptome und weitere 30 Punkte für funktionelle Behinderung vergeben werden.

1.2 Zervikale Dystonien

Ist die Hals- oder Nackenmuskulatur betroffen, wird die Dystonie als *zervikale Dystonie* (CD) bezeichnet. Gemäß der eingangs eingeführten Klassifikation handelt es sich hierbei lediglich um eine Beschreibung der Lokalisation.

Zervikale Dystonien können ohne strukturelles Defizit oder Assoziation mit Medikamenteneinnahme sowohl idiopathisch als auch sekundär als isolierte Dystonie, sowie weiterhin als Symptom im Rahmen einer anderen Grunderkrankung (z.B. Multisystematrophie) auftreten. Phänomenologisch zeigen sich tonische, phasische oder tremoröse Hals- und Nackenmuskelkontraktionen.⁵ Je nach Zugrichtung und resultierender Stellung von Hals und Kopf beschreibt man diese als Torticollis, Laterocollis, Antecollis, Retrocollis oder – sofern nur der Kopf betroffen ist – entsprechend als Torticaput, Laterocaput, Antecaput und Retrocaput.

Die CD ist mit einer Prävalenz von etwa 1:10.000 die häufigste fokale idiopathische isolierte Dystonie. Charakteristisch ist die sogenannte „geste antagoniste“ - ein sensorisches Manöver, mit dem die Betroffenen durch bloßes Berühren des Kinns mit einem Finger die unwillkürlichen Muskelkontraktionen durchbrechen können.

1. Einleitung

Zur Quantifizierung der Symptomschwere zervikaler Dystonien stehen gesonderte Skalen zur Verfügung: die Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)⁶ mit einer Höchstpunktzahl von 85 Punkten und Unterkategorien für Schwere, Behinderung und Schmerz zur Verfügung sowie der TSUI-Score.

1.3 Tardive Dystonien

Die längerfristige Einnahme von Dopaminrezeptor-Antagonisten, zu denen typische und atypische Neuroleptika zählen, kann extrapyramidal-motorische Bewegungsstörungen verursachen, die man als tardive Dystonien oder Dyskinesien klassifiziert und die 1973 erstmals als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben wurden⁷. Es wird zwischen tardiven Dystonien und Dyskinesien differenziert, da sich diese in Phänomenologie, Alters- und Geschlechterverteilung sowie ihrem Ansprechen auf Anticholinergika unterscheiden.

Nach Burke beinhalten die diagnostischen Kriterien der tardiven Dystonien⁸:

1. Das Syndrom der Dystonie - wie eingangs definiert - muss vorliegen.
2. Die Dystonie muss während oder bis 3 Monate nach Einnahme von Neuroleptika aufgetreten sein.
3. Die Kupferspeicherkrankheit Morbus Wilson, die sich phänomenologisch ähnlich präsentieren kann, muss durch entsprechende laborchemische Untersuchungen ausgeschlossen werden.
4. Das Vorliegen anderer Ursachen für eine sekundäre Dystonie muss ausgeschlossen sein.
5. Es darf keine positive Familienanamnese für Dystonien vorliegen.

Tardive Dystonien sind rein phänomenologisch von idiopathischen Dystonien nicht zu unterscheiden und können sich klinisch an jeder Körperpartie manifestieren. Angaben zur Prävalenz von TD schwanken stark und sind von der Zusammensetzung der untersuchten Population abhängig. Eine Metaanalyse von van Haarten et al. fasste 1999 die Daten von 9 Prävalenzstudien mit insgesamt 4242 Patienten zusammen, von denen letztlich im 3% nach der chronischen Einnahme von Neuroleptika eine tardive Dystonie entsprechend der Definition von Burke entwickelten. Je nach Studie reicht das Spektrum hier jedoch von 0,4% bis 21,6%, abhängig von weiteren verwendeten Kriterien, dem untersuchten Patientenkollektiv und vor allem vom Neuroleptikum. Für klassische Neuroleptika der ersten Generation wird sogar eine Prävalenz tardiver extrapyramidaler Bewegungsstörungen von bis zu 32% angegeben.⁹

Entgegen der weitläufig verbreiteten Lehrmeinung konnten mehrere großangelegte retrospektive^{10,11} als auch prospektive¹² Studien nicht bestätigen, dass die Einnahme

1. Einleitung

moderner, atypischer Neuroleptika grundsätzlich ein geringeres Risiko für tardive Bewegungsstörungen birgt. So ist die Inzidenz und Prävalenz tardiver Dyskinesien gegenüber den 1980er Jahren nicht signifikant verändert, obwohl heute vermehrt moderne, atypische Neuroleptika im klinischen Alltag verwendet werden.¹² Für einige Substanzen, wie beispielsweise Clozapin, scheint das Risiko für tardive Dyskinesien jedoch geringer zu sein.

1.4 Pathophysiologie der Dystonien

Die Pathophysiologie der Dystonien ist nicht vollständig verstanden, wenngleich in den vergangenen Jahren bedeutende Erkenntnisse gewonnen werden konnten.

Aktuelle Hypothesen zur Krankheitsentstehung gehen von einem Zusammenspiel kortikaler und subkortikaler Dysfunktionen aus. Entsprechend wird die Dystonie heute als Netzwerkerkrankung verstanden, die nicht zwingend mit einem strukturellen Korrelat einhergeht, sondern bei der "funktionelle Läsionen" zu einer pathologischen Signalprozessierung in der Basalganglien-Kortex Schleife führen und die motorische Defizite verursachen oder Kompensationsmechanismen verhindern. Hierbei werden neurophysiologische Veränderungen auf allen Ebenen des Zentralnervensystems – also spinal, im Hirnstamm, den Basalganglien und kortikal – nachgewiesen. Zum Entstehungszeitpunkt dieser Arbeit werden folgende Faktoren als die Wesentlichen angesehen:¹³

Genetik

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche neue Gen-Loci identifiziert, deren Mutationen mit der Manifestation von Dystonien assoziiert sind¹⁴. Es sind 11 Mutationen bekannt, bei denen ein Zusammenhang mit der Entstehung einer Dystonie gesichert ist.

Hier seien exemplarisch die Genloci DYT1 (auch DYT-TOR1A) und DYT6 (auch THAP1), deren Mutation zu autosomal-dominant vererbten Formen¹⁵ der generalisierten Dystonie führt. Bei 60% aller generalisierten Dystonien kann eine Mutation des DYT-TOR1A-Gens nachgewiesen werden, jedoch führt die Mutation nur etwa bei 30% aller Genträger zur Ausprägung der Bewegungsstörung.³

Verminderte Aktivität inhibitorischer Neurone

Elektromyographische Untersuchungen bei fokalen Dystonien zeigten eine abnormal verlängerte Aktivität der betroffenen Muskeln, parallele Ko-Kontraktionen von agonistisch und antagonistisch wirkenden Muskeln sowie einen Überfluss von Aktivität („overflow“) in andere Muskeln oder Muskelgruppen.^{13,16}

1. Einleitung

Ursächlich hierfür ist möglicherweise die verminderte Aktivität inhibitorischer neuronaler Netzwerke, die bei primären Dystonien auf verschiedenen Ebenen des Nervensystems nachgewiesen wurde.¹⁷

Neben dysfunktionaler Inhibition im Hirnstamm¹⁷ konnte in zahlreichen Studien mit transkranieller Magnestimulation eine verminderte Aktivität inhibitorischer Neurone auch auf kortikaler Ebene nachgewiesen werden.^{18,19} Diese verminderte Inhibition konnte selbst für streng fokale Dystonien in beiden Hemisphären nachgewiesen werden und wurde daher als globales Phänomen charakterisiert, welches letztlich in einer unzureichenden Unterdrückung ungewollter Muskelaktivität resultiert.²⁰⁻²³

Die verminderte Inhibition ist jedoch nicht spezifisch für Dystonien und kann auch bei anderen Erkrankungen des Nervensystems gefunden werden.²⁴

Abnorme Signalübertragung in der Kortex- Basalganglien-Schleife

Die Basalganglien sind eine Gruppe von Hirnkernen, die durch parallele Schleifen an der Verarbeitung von Bewegungen, Emotion und kognitiven Prozessen beteiligt sind.

In einem stark vereinfachten Modell unterscheidet man die „direkte“ von der „indirekten“ Schleife (engl. „pathway“). Um eine gezielte Bewegung auszuführen wird die direkte Schleife rekrutiert, bei der über eine striatal vermittelte verstärkte Hemmung des selbst tonisch-hemmenden GPi eine Disinhibition – also eine Hemmung der Hemmung – des thalamokortikalen Outputs erreicht wird.

Entgegengesetzt dazu führt die indirekte Schleife über eine Hemmung des Globus pallidus externus (GPe) zu einer Disinhibition des Nucleus subthalamicus (STN), der nun eine verstärkte Aktivität des GPi und somit eine Hemmung der Bewegung bzw. nicht zielführender Bewegungen bewirkt. Die Aktivität von GPi und GPe kann weiterhin durch den Nucleus subthalamicus moduliert werden, der über eine hyperdirekte Schleife mit dem Kortex verbunden ist. Unklar ist bislang, ob bei Dystonien insgesamt eine Überaktivität des direkten oder eine Unteraktivität des indirekten Pathways vorliegt.

Die Rolle des GPi als motorischer Ausgangskern der Basalganglien erklärt seine Rolle als Zielpunkt für die Tiefe Hirnstimulation zur Therapie der Dystonien. (Abbildung 1.2)

Ableitungen der lokalen Aktivität des GPi bei Patienten mit generalisierter Dystonie über Elektroden zur Tiefen Hirnstimulation konnten eine erhöhte oszillatorische Aktivität und Synchronisation im Frequenzbereich zwischen 3 und 12 Hz nachweisen, deren Ausmaß mit der im EMG messbaren Überaktivierung der Muskulatur korreliert.^{25,26}

Diese „pathologische Aktivität“ führt zu einer Beeinträchtigung der räumlichen und zeitlichen Verarbeitung von sensorischem Input und motorischem Output, wodurch letzterer verstärkt wird.²⁷

1. Einleitung

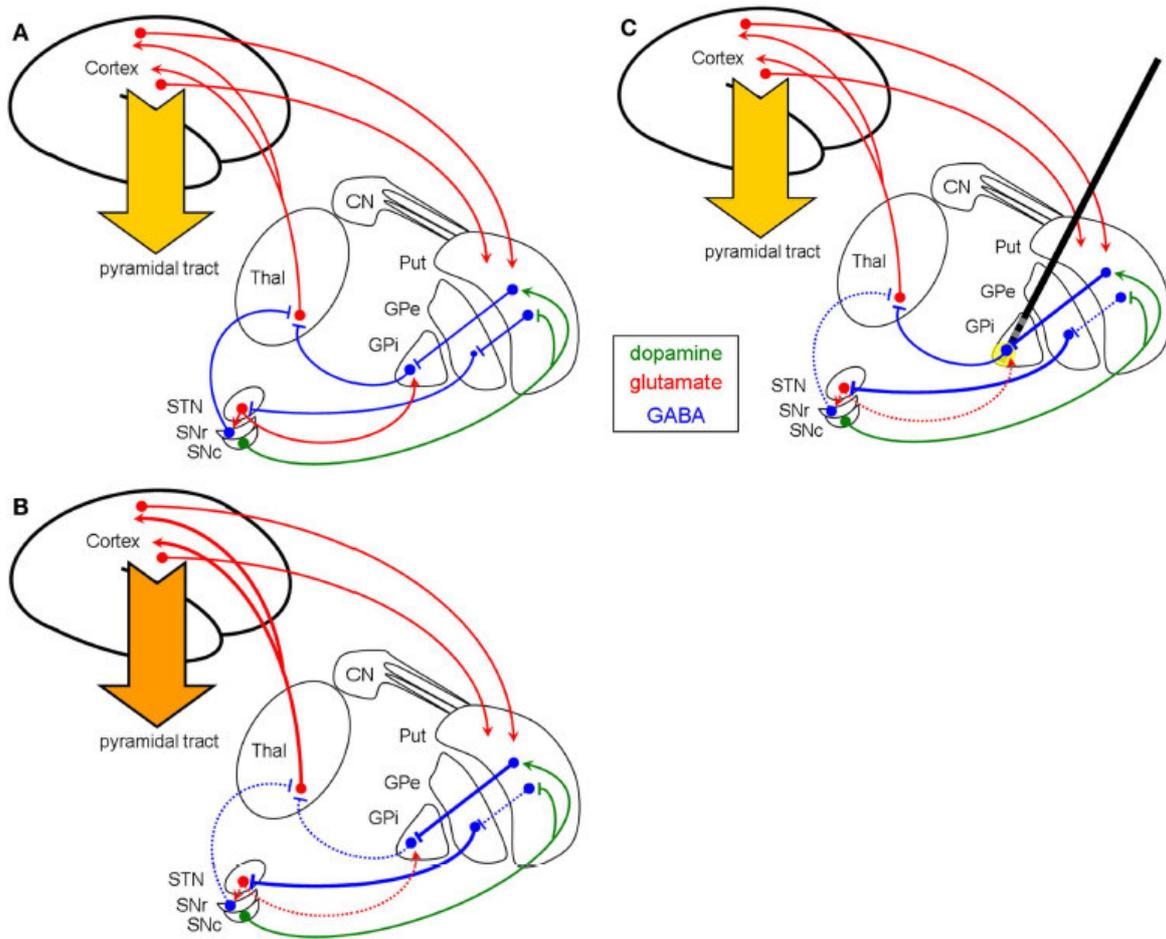


Abbildung 1.1 zeigt eine schematische Darstellung der Basalganglienfunktion bei **A)** Gesunden und **B&C)** bei Dystonie. Eine Aktivierung des direkten Pathway durch Inhibition des GPi und konsekutiv eine Disinhibition des Thalamus führt ebenso zu einem gesteigerten thalamokortikalen Output wie eine reduzierte Aktivität des indirekten Pathways, wo über eine verminderte Inhibition des GPe dieser zu einer Disinhibition des STN führt, der seinerseits nun vermindert exzitatorisch auf den GPi wirkt und somit ebenfalls eine Disinhibition des Thalamus bewirkt. Abb. 1.1-C stellt einen mutmaßlichen Wirkmechanismus der THS dar, welche die Inhibition des GPi auf den Thalamus renormalisiert und somit den thalamokortikalen Output vermindert. (Übernommen und modifiziert: modifiziert aus: Amtage et al., Front Neurol 2013.)

Sensomotorische Defizite

Die pathophysiologischen Veränderungen bei Dystonien sind nicht auf das motorische System beschränkt. Vor dem Auftreten motorischer Symptome werden oft auch sensible Defizite, Schmerzen oder Missempfindungen beobachtet. Bara-Jimenez et al. wiesen für fokale Dystonien eine verminderte räumliche und zeitliche Diskrimination nach, die bemerkenswerterweise generalisiert über das betroffene Körperteil hinaus auftreten.²⁸⁻³⁰ Weiterhin konnte eine abnorme Somatotopie in kortikalen und subkortikalen Arealen gezeigt werden.^{31,32}

Die Interaktion von sensorischem und motorischem System wird bei der sogenannten „Geste antagonist“ deutlich. So bezeichnet man den „sensorischen Trick“, der durch bloße Berührung des Kinns mit einem Finger eine Unterbrechung der dystonen Muskelaktivität bei Patienten mit zervikaler Dystonie bewirkt.

Dysfunktionale Regulation von Plastizität

Plastizität beschreibt die Fähigkeit des Nervensystems, die Effektivität der Übertragung in neuronalen Netzwerken zu modulieren³³ und die somit Lernen ermöglicht und nach Verletzungen oder ischämischen Läsionen Dysfunktionen kompensieren kann. Bei Fehlfunktion der zugrundeliegenden Regulationsmechanismen können jedoch auch inadäquate Verknüpfungen von sensorischen und motorischen neuronalen Netzwerken resultieren. Ein Beispiel dafür sind tätigkeitsspezifische Dystonien wie der Schreibkrampf und die Dystonie bei Musikern, die nur bei der Ausführung hochspezifischer Tätigkeiten auftreten, welche vorher exzessiv trainiert oder durchgeführt wurden. So führen Schreibbewegungen zu unwillkürlichen Verkrampfungen, obwohl die betroffene Hand ähnliche Bewegungen in einem anderem Kontext normal ausführen kann.³⁴

Eine sogenannte „maladaptive“, da überschießende Plastizität, wird mittlerweile als Charakteristikum der idiopathischen Dystonien angesehen.

Im Tiermodell konnte für fokale Dystonien infolge von exzessivem Training einer monotonen Bewegung eine unverhältnismäßig verstärkt ausgeprägte Verknüpfung von sensorischem und motorischem Kortex gezeigt werden. Eine schlechtere Differenzierung der kortikalen somatotopen Repräsentation von Handmuskeln mit teilweise überlappenden Arealen führte entsprechend zu fehlerhafter Ko-Aktivierung bei willkürlich induzierten Bewegungen.³⁵

Mit Transkranieller Magnetstimulation kann die kortikale Plastizität mittels *gepaarter assoziativer Stimulation* untersucht werden. Eine ausführliche Beschreibung der auch in dieser Arbeit angewandten Methode folgt in Kapitel 2.3.3. Mehrere Studien konnten ein deutlich verstärktes Ansprechen auf Stimuli nachweisen, die eine Induktion von Plastizität

1. Einleitung

bewirken. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigt sich nach Stimulation eine erhöhte Plastizität im gesamten sensomotorischen Kortex sowie eine aufgehobene räumliche Spezifität des Stimulationseffektes über dem stimulierten Areal.³⁶

Während die Induktion von Plastizität durch assoziative Stimulation beim Gesunden ausschließlich auf das spezifische sensomotorische kortikale Areal beschränkt ist, welches stimuliert wird, wurde bei Patienten mit Schreibkrampf eine gesteigerte kortikale Erregbarkeit auch in umliegenden Muskelarealen und somit eine dysfunktionale sensomotorische Integration nachgewiesen.^{33,37}

Eine erhöhte Plastizität muss nicht zwangsläufig pathologisch sein. Rosenkranz et al. fanden eine gesteigerte kortikale Erregbarkeit und Plastizität bei Berufsmusikern ohne Dystonie. Offenbar scheint auch bei Personen, die hochspezifischen Tätigkeiten nachgehen, die neuronale Plastizität erhöht zu sein.³⁸

Die physiologischen Grundlagen der gestörten Plastizität sind noch unverstanden. Das Modell der homöostatischen Plastizität nach Bienenstock³⁹ beschreibt die Selbstregulation der Effektivität der Übertragung als umgekehrt proportional von der postsynaptischen Erregung abhängig. Eine gesteigerte Aktivität der Postsynapse würde demzufolge über negative Rückkopplung eine weitere Verstärkung der synaptischen Verknüpfung unterbinden. Dieser Feedback-Mechanismus scheint bei Dystonien im gesamten sensomotorischen System gestört zu sein.^{40,41}

Da die Dystonien eine heterogene Gruppe von Krankheitsentitäten sind, ist bisher nicht geklärt, ob jeweils ein Zusammenspiel aller genannten Faktoren die Krankheitsmanifestation begünstigt oder spezifische Zusammenhänge zwischen bestimmten Dystonieformen und Pathomechanismen bestehen.

So entwickeln beispielsweise nur etwa 40% aller DYT1-Träger klinische Symptome, obwohl auch bei klinisch unauffälligen Mutationsträgern eine verminderte intrakortikale Inhibition gefunden werden kann, während die Plastizität nicht pathologisch erhöht ist⁴². Dies legt nahe, dass weitere, bisher unbekannte Mechanismen und Faktoren an der Krankheitsentstehung- und Manifestation beteiligt sein müssen.

Unbekannt ist, inwiefern die genannten Faktoren und pathophysiologischen Veränderungen in verschiedenen Teilen des motorischen und sensorischen Systems zusammenwirken oder sich gegenseitig bedingen. Weiterhin ist ungeklärt, ob die Veränderungen kausal, kompensatorisch oder nur epiphänomenal zu deuten sind.¹³ Es wird jedoch deutlich, dass die Ätiopathologie der Dystonien komplex ist und Dystonien Netzwerkerkrankungen sind.

1.4.1 Pathophysiologie der tardiven Dystonie

Die Pathophysiologie der tardiven Dystonie ist ebenfalls weitgehend unverstanden. Hypothesen vermuten eine Hypersensitivität der postsynaptischen Dopaminrezeptoren im nigrostriatalen System, die durch die chronische Dopaminrezeptorblockade mit Neuroleptika verursacht wird. Da typische Neuroleptika vornehmlich den D2-Rezeptor blockieren, bildet sich diese Hypersensitivität für die D1-Rezeptoren aus, die weiterhin durch endogen produziertes Dopamin besetzt werden können. Diese sind vermehrt auf Projektionen des direkten Pathways exprimiert, weshalb eine Aktivierung von D1-Rezeptoren im Striatum zu einer vermehrten Hemmung des GPi führt.⁴³⁻⁴⁵

Eine im Tierversuch nachgewiesene Überexpression von D2-Rezeptoren auf Neuronen des indirekten Pathways nach Applikation von Dopaminrezeptorantagonisten führt – über eine Disinhibition des STN zu einer verstärkten Hemmung des GPi und somit phänomenologisch zu Überbewegungen.⁴⁶

Ergänzende Hypothesen vermuten eine Dysfunktion GABAerger Interneurone des Striatums, die physiologisch durch eine Vorwärtshemmung für die Balance des direkten und indirekten Pathways sorgen und ebenfalls an der Umfeldinhibition zur fokussierten Ausführung von Bewegungen beteiligt sind.⁴⁷ Eine selektive Blockade dieser Interneurone kann Dyskinesien verursachen und so zur Manifestation einer Bewegungsstörung beitragen.⁴⁸

Ein weiterer Erklärungsansatz bemüht neurodegenerative Prozesse durch erhöhten oxidativen Stress, da bei einem erhöhten Dopaminstoffwechsel der striatalen Interneurone größere Mengen freier Radikale anfallen. MRT-Studien, die eine potentielle Neurotoxizität atypischer Antipsychotika untersuchten, erbrachten jedoch widersprüchliche Ergebnisse. Eine PET-Studie konnte eine bilaterale relative kortikale Überaktivität in präfrontalen und prämotorischen Arealen bei Patienten mit TD nachweisen, die durch tiefe Hirnstimulation des GPi moduliert werden konnte.⁴⁹

Zum Zeitpunkt der Datenakquise für diese Arbeit lagen keine Publikationen über Untersuchungen der kortikalen Funktionen mittels TMS für Patienten mit tardiver Dystonie vor, sodass unbekannt ist, ob auch kortikale Funktionen an der Krankheitsentstehung beteiligt sind.

1.5 Therapie der Dystonien

Die symptomatische Therapie der Dystonien ist in der Regel schwierig, langwierig und für den Patienten oft unbefriedigend. Das Verteilungsmuster der Dystonie bestimmt die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen.

Injektionen mit Botulinum-Neurotoxin A (BoNT-A) in den betroffenen Muskel sind bei fokalen und segmentalen Dystonien die Beschwerden sehr effektiv und Therapie der ersten Wahl.

1. Einleitung

Das Toxin wird vom Bakterium *Clostridium botulinum* produziert und bewirkt eine selektive Chemodenervierung der neuromuskulären Übertragung durch eine Blockade der Acetylcholinfreisetzung an der motorischen Endplatte. Die Wirkung hält 2 bis 6 Monate an, dann muss die Injektion wiederholt werden. Für die Therapie generalisierter Dystonien ist Botulinumtoxin jedoch ungeeignet.

Zur Pharmakotherapie werden Dopaminrezeptorantagonisten wie Tiapridex und Tetrabenazin eingesetzt, die als Nebenwirkung ihrerseits eine potentielle Verschlechterung der Dyskinesien bewirken können. Weitere Optionen sind Anticholinergika, Benzodiazepine und Muskelrelaxantien.

Die DYT5-Dystonie spricht zudem gut auf eine Behandlung mit L-Dopa an und wird daher auch als „L-Dopa-responsive Dystonie“ bezeichnet.

1.5.1 Tiefe Hirnstimulation bei Dystonien

Tiefe Hirnstimulation (THS) ist eine etablierte Therapieoption vor allem für schwer betroffene, sonst therapieresistente Fälle von generalisierter, segmentaler oder zervikaler Dystonie.⁵⁰ Sie wurde Ende der 1980er Jahren aus der ablativen Neurochirurgie entwickelt⁵¹, bei der zur Therapie von Bewegungsstörungen stereotaktisch irreversible Läsionen in den Basalganglien, dem Corpus callosum, dem Nucleus ventralis intermedius thalami oder weiteren tiefen Hirnkernen gesetzt wurden. Das Prinzip der Tiefen Hirnstimulation ist eine funktionelle Läsion durch gezielte elektrische Stimulation strategisch bedeutsamer Hirnkerne, die durch aberrierende Entladungsmuster bei der Krankheitsentstehung eine Schlüsselrolle spielen. Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch noch in großen Teilen unverstanden und vermutlich deutlich komplexer, da die stimulierten Areale als Teile von neuronalen Netzwerken und Schleifen mit motorischen und nicht-motorischen Systemen wechselwirken und auch längerfristige Auswirkungen auf Neuroplastizität eine entscheidende Rolle spielen. Für Dystonien ist das Zielgebiet der Stimulation der GPI, für den eine Renormalisierung der pathologisch veränderten Aktivität und somit des thalamokortikalen Outputs angestrebt wird.²⁵ Ein Teil dieser Wechselwirkung, nämlich der Einfluss der THS auf kortikale Funktionen, soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

In einer prospektiven, randomisierten Studie konnte eine signifikante Verbesserung der motorischen Symptome gegenüber einer Scheinstimulation demonstriert werden⁵⁰. Folgestudien stützen diese Daten und belegen eine anhaltende Wirkung über Jahre.⁵² Auch wenn der klinische Erfolg der THS im Einzelfall zum Zeitpunkt der Implantation nicht vorhersagbar ist, existieren prädiktive Faktoren, die mit einem guten Ansprechen auf die THS korrelieren. Neben einer kurzen Erkrankungsdauer sind dies vor allem junges Alter, ein niedriger Grad der Behinderung sowie der Nachweis einer DYT1-Mutation.^{53,54}

1. Einleitung

Zervikale Beteiligung im Rahmen einer segmentalen oder generalisierten Dystonie ist ebenfalls der Therapie durch THS zugänglich⁵⁵⁻⁵⁸, sodass bei besonders schweren Fällen und Wirkungslosigkeit von Medikamenten die Indikation für eine Hirnstimulation gerechtfertigt ist.⁵⁸

Aus der Gruppe der erworbenen Dystonien sind tardive Dystonien die wichtigste Indikation für THS. Zahlreiche Fallserien berichten über deutliche Verbesserung, die im Ausmaß oftmals die Wirksamkeit bei primären Dystonien deutlich übertrifft.^{45,59-61} Eine Metaanalyse von Spindler et al. zeigt eine durchschnittliche Reduktion der motorischen Symptome um 71% innerhalb von 3 bis 76 Monaten nach Implantation der THS, gemessen am motorischen Teil des BFMDRS.^{62,63} Zahlreiche Fallberichte dokumentieren jedoch noch dramatischere Verbesserungen mit nahezu vollständiger Remission der Symptome.^{64,65}

Da Patienten mit tardiver Dystonie definitionsgemäß eine positive Anamnese für psychiatrische Erkrankungen haben, muss nach Implantation der THS besonders auf stimulationsinduzierte neuropsychiatrische Komplikationen geachtet werden. Eine Metaanalyse von Mentzel et al. über insgesamt 50 Patienten⁶⁶ berichtet über einen Fall von stimulationsassoziiertes klinischer Verschlechterung einer Depression sowie einen weiteren Fall der Exazerbation einer Psychose. Ein Auftreten neuer Symptome wurde bei keinem Patienten beobachtet.

Tardive und generalisierte Dystonien unterscheiden sich hinsichtlich der Latenz des Wirkeintritts. Langzeitbeobachtungen bei generalisierter Dystonie zeigten, dass der Effekt graduell über Wochen bis Monate zunimmt und dann anhaltend besteht.^{67,68} Für Patienten mit tardiver Dystonie existieren jedoch zahlreiche Fallberichte, die über einen sofortigen Eintritt einer Wirkung innerhalb von Sekunden⁶⁹ bis wenigen Tagen^{45,59,62,70} berichten. Dieser schnelle, unmittelbare Wirkeintritt scheint charakteristisch für TD zu sein.

Wesentliche Vorteile der Tiefen Hirnstimulation gegenüber einem ablativen neurochirurgischen Verfahren sind vor allem die Reversibilität und die Möglichkeit der individuellen Anpassung der Stimulationsparameter an den klinischen Verlauf.

1.5.2 Wirkmechanismus der Tiefen Hirnstimulation

Der Wirkmechanismus der Tiefen Hirnstimulation ist komplex, in großen Teilen nur in Ansätzen verstanden und erfordert eine getrennte Betrachtung der Kurz- und Langzeiteffekte.

Für das idiopathische Parkinson-Syndrom sowie für Dystonien wurden in zahlreichen Studien durch Ableitungen lokaler Feldpotentiale im Nucleus subthalamicus respektive dem Globus pallidus internus eine erhöhte Synchronisation neuronaler Entladungen in spezifischen Frequenzbändern nachgewiesen, deren Auftreten mit dem Vorhandensein krankheitsspezifischer Symptome korreliert.^{25,71-74} Durch tiefe Hirnstimulation werden diese –

1. Einleitung

möglicherweise krankheitsspezifischen Oszillationen – sowie die klinischen Symptome supprimiert.⁷⁵ Ein Modell des Wirkmechanismus der THS erklärt den Effekt daher durch eine funktionelle Ablation über eine Suppression pathologischer Aktivität des entsprechenden Basalganglien-Kerns. Für Dystonien konnte ein Zusammenhang zwischen phasischen dystonen Bewegungen und der Reduktion der Oszillationen im Frequenzband zwischen 4-10 Hz gezeigt werden.⁷⁵ Da sich bei Dystonien oftmals ein klinischer Effekt erst mit Verzögerung von Wochen bis gar Monaten einstellt^{50,76} und dieser von einer messbaren Veränderung neurophysiologischer Parameter wie der kortikalen Plastizität und intrakortikalen Inhibition begleitet wird⁷⁷, muss neben dem ablativen Effekt auch ein weiterer Effekt als Wirkmechanismus diskutiert werden, durch den möglicherweise die Induktion oder Reorganisation plastischer Verbindungen bewirkt wird.

1.6 Transkranielle Magnetstimulation

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist ein nicht-invasives elektrophysiologisches Verfahren zur Stimulation oberflächlicher Hirnareale durch die Schädelkalotte hindurch.

Im Jahre 1985 wurde erstmals von Barker et al. ein Verfahren vorgestellt, das als Grundlage der modernen transkraniellen Magnetstimulation angesehen werden kann und welches das Auslösen zentral generierter motorischer evozierter Potentiale (MEPs) ermöglichte.⁷⁸ Ausgehend davon wurden bis heute eine Vielzahl verschiedener Magnetstimulatoren und Spulen entwickelt, die bisweilen auch in hoher Frequenz von bis zu 50 Hz Magnetpulse abgeben können, wodurch sich vielfältige diagnostische und therapeutische Anwendungsmöglichkeiten ergeben.

1.6.1 Physikalische Grundlagen der TMS

In der Umgebung eines stromdurchflossenen Leiters wird ein magnetisches Feld erzeugt; umgekehrt wird in einem Leiter, der in einem Magnetfeld bewegt wird, ein Stromfluss induziert. Die Stärke des Magnetfeldes ist proportional zum Stromfluss I [Ampère] im Leiter.

In einer kreisförmigen Leiterschleife mit n Windungen und dem Radius r gilt für die magnetische Feldstärke H

$$H = \frac{(I \cdot n)}{2r}$$

Befindet sich ein elektrischer Leiter in diesem Magnetfeld, so wird in diesem ein Stromfluss induziert. Die Stärke des induzierten elektrischen Stromes ist dabei abhängig von der Änderungsgeschwindigkeit des Magnetfeldes und räumlichen Bewegung des Leiters sowie dessen Abstand von der Leiterschleife (=Spule). Induktion B und Magnetische Feldstärke H

1. Einleitung

sind über den Proportionalitätsfaktor μ_0 , die magnetische Feldkonstante, voneinander abhängig. Ihr Wert beträgt

$$\mu_0 = 1,257 \cdot 10^{-5} \frac{Vs}{Am}$$

Die magnetische Induktion beträgt somit

$$B = \mu_0 \cdot \mu_r \cdot H$$

Einheit der Induktion B ist Tesla, welche sich aus der magnetischen Feldstärke H und der magnetischen Feldkonstante ergibt.

$$[B] = [\mu_0 \cdot H] = \left[\mu_0 \cdot \frac{I \cdot n}{2n} \right] = \frac{Vs \cdot A}{Am \cdot m} = \frac{Vs}{m^2} = \text{Tesla}$$

Wird der im magnetischen Feld befindliche Leiter nicht bewegt, ist die induzierte Spannung abhängig von der zeitlichen Änderung der Induktion B sowie dem Winkel zwischen dem unbewegten Leiter und den magnetischen Feldlinien.

$$U_{ind} \approx \frac{dB}{dt} \sin\alpha$$

Daraus ergeben sich folgende Implikationen für die transkranielle Magnetstimulation am Menschen:

- Die Stärke des im Gewebe – also dem Gehirn – induzierten Stromes ist also direkt vom Abstand der Spule zum Gewebe abhängig. Dies limitiert die maximale Eindringtiefe der Stimulation ins Hirngewebe.⁷⁹
- Der induzierte Strom ist am stärksten, wenn das Magnetfeld senkrecht zur Schädeldecke ($\sin 90^\circ = 1$) ausgerichtet, also die Spulenebene parallel zur Schädeldecke ist. Um eine Erregung im Kortex auszulösen muss der Stromfluss im Gehirn außerdem die Depolarisationsschwelle der kortikalen Axone und kortikospinalen Neurone überschreiten.⁷⁸

1.6.2 Spulentypen, Stimulatoren und deren Wirkungsweisen

Der Aufbau der verwendeten Spule entscheidet über Stärke und räumliche Ausdehnung des entstehenden Magnetfeldes. Eine einfache kreisförmige Spule lässt ein torusförmiges Magnetfeld entstehen. Weiterhin werden Doppelspulen in Form einer „8“ verwendet, die eine wesentlich präzisere Fokussierung des Magnetfeldes ermöglichen, da sich die maximale Feldstärke punktförmig unter dem Mittelpunkt beider Spulenflügel aufbaut. Dies ermöglicht eine räumliche Auflösung von etwa $0,5\text{cm}^2$.^{80,81}

1. Einleitung

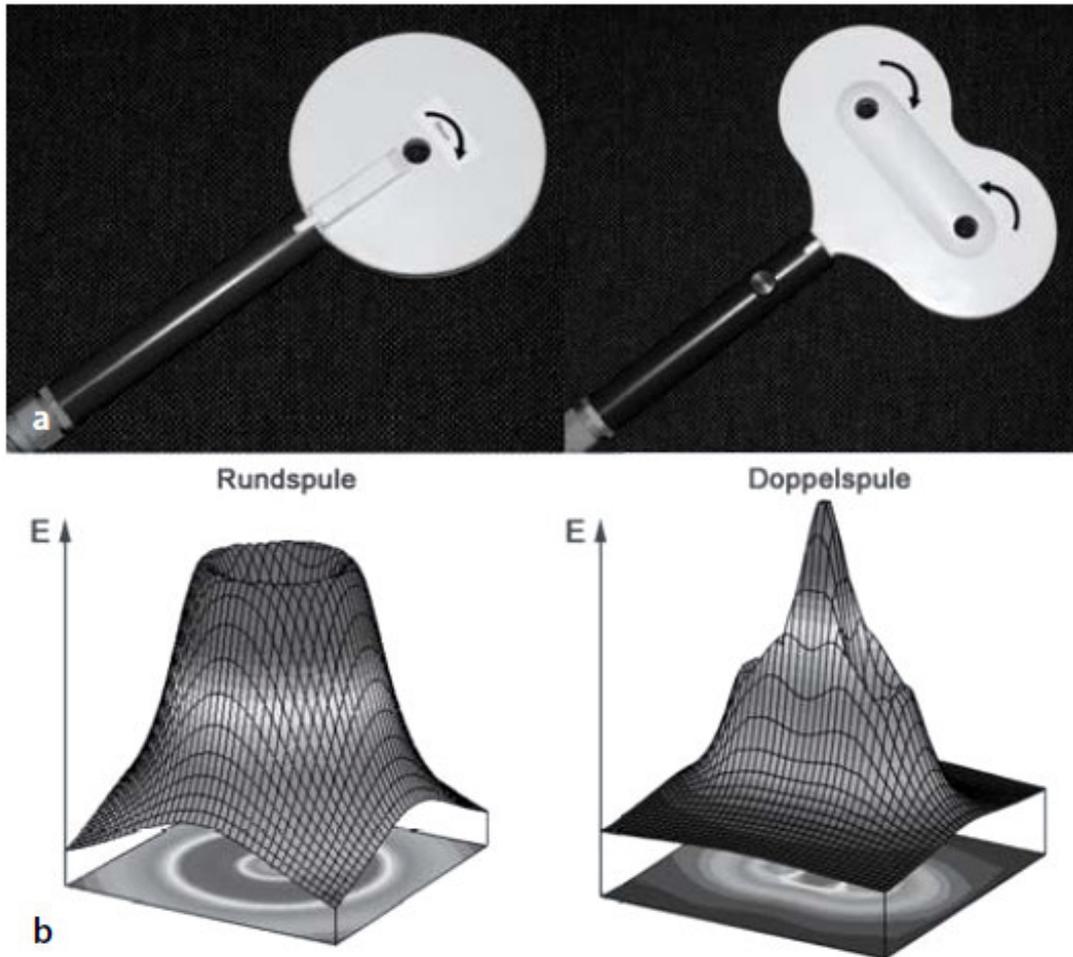


Abbildung 1.2: Rundspule mit torusförmigem magnetischem Feld; Doppelspule mit kegelförmigem Feld, das eine präzisere Stimulation erlaubt. Entnommen und modifiziert aus: „Das TMS-Buch“, H. Siebener (Hrsg.), 2007, Springer Verlag.

1.6.3 Klinische Anwendung

Die transkranielle Magnetstimulation hat ihren festen Platz in der klinischen neurologischen Diagnostik und wird in Kombination mit der Ableitung eines oberflächlichen Elektromyogramms zur Untersuchung von kortikospinalen Leitungsbahnen durch die Bestimmung der Latenz und Amplitude der motorisch evozierten Potentiale (MEP) verwendet. Ist die Nervenleitgeschwindigkeit durch Demyelinisierung der Nervenfasern verringert, wie beispielsweise bei der Multiplen Sklerose, verlängert sich die Latenz, nicht aber die Amplitude des MEPs.

Bei gestörter Weiterleitung der Erregung, wie beispielsweise bei einer Polyneuropathie, werden insgesamt weniger Nervenfasern erregt, was zu einer geringeren Amplitude des MEP führt, das jedoch mit normaler Latenz auftritt. Oft liegen auch Mischformen von

1. Einleitung

Demyelinisierung und axonaler Schädigung vor. Diagnostische Anwendung findet die TMS auch bei Rückenmarkschädigungen, Amyotropher Lateralsklerose, nach Ischämien, Radikulopathien und zur Differentialdiagnostik von funktionellen und psychogenen Paresen.

Therapeutisch wird die repetitive TMS bei Krankheitsbildern genutzt, bei denen durch hochfrequente Stimulation funktionelle Läsionen gewünscht sind. Dazu gehören u.a. Depression⁸² Schizophrenie⁸³, chronisches Schmerzsyndrom⁸⁴ und Zwangsstörungen⁸⁵. Nach Schlaganfällen wird zudem die plastizitätsinduzierende Wirkung der TMS zur Neurorehabilitation genutzt⁸⁶.

Das große, auch in der vorliegenden Studie genutzte Potential der TMS liegt in der nicht-invasiven Stimulation des Kortex, was eine experimentelle Untersuchung von Plastizität, Konnektivität und funktionalen Netzwerken ermöglicht.

1.6.4 Sicherheitsaspekte, Kontraindikationen und unerwünschte Wirkungen der TMS

Der im Gewebe induzierte Stromfluss bewirkt eine lokale Erwärmung, die sich jedoch im Milliwatt-Bereich bewegt und angesichts der deutlich höheren endogenen Wärmeproduktion des Gehirns vernachlässigbar ist.

Die wesentlichste und gefährlichste Nebenwirkung der TMS ist das Auslösen epileptischer Anfälle bei Personen mit vorbestehender erhöhter kortikaler Erregbarkeit, weshalb Patienten und Probanden vor der Applikation daher unbedingt hinsichtlich einer bekannten Epilepsie oder stattgehabter epileptische Anfälle in der Krankengeschichte zu anamnestizieren und gegebenenfalls von der TMS-Untersuchung auszuschließen sind.

Weitere, subjektiv als unangenehm empfundene, jedoch ungefährliche Nebenwirkungen sind Parästhesien und Kontraktionen von Hautmuskeln durch Ko-Stimulation sensibler und motorischer Hautnerven.

Die Einzel- bzw. Doppelpuls-TMS ist bei gesunden Personen grundsätzlich eine sichere Untersuchungsmethode, wobei die größte Erfahrung hierbei für Stimulation des primären motorischen Kortex vorliegt.

Das epileptogene Potential der TMS hängt vor allem von der Frequenz der applizierten Pulse ab und ist bei Einzelreiztestungen sehr gering. Ist durch strukturelle oder funktionelle Schädigungen des Kortex, wie beispielsweise durch Tumoren, frische Sinusvenenthrombosen oder eben eine Epilepsie die Erregbarkeit erhöht, können jedoch theoretisch bereits Einzelreize eine generalisierte Entladung und somit einen epileptischen Anfall triggern. Auch nach jahrzehntelanger Anwendung in Klinik und Forschung sind diese Fälle jedoch sehr rar. Claßen et al. berichten beispielsweise über einen Patienten, bei dem durch Stimulation Anfälle reproduzierbar ausgelöst werden konnten.⁸⁷

1. Einleitung

Anders als bei Einzel- oder Doppelpuls-TMS ist das Risiko für die Auslösung eines epileptischen Anfalles bei repetitiver TMS (rTMS) durch die sukzessive Zunahme der kortikalen Erregbarkeit durch die hohe Zahl und Frequenz der Stimuli deutlich erhöht. Da diese Methode in dieser Arbeit nicht zur Anwendung kommt, soll hier nur auf die Sicherheitsrichtlinien für rTMS verwiesen, die Grenzwerte für Stimuluszahl, Intensität und Frequenz festlegen.⁸⁸

1.6.4.1 Besondere Sicherheitsmaßnahmen bei Patienten mit Hirnschrittmacher

Pulsgeneratoren älterer Bauart können durch Entladungen der TMS-Spule in unmittelbarer Nähe (<10cm) beschädigt oder in ihren Stimulationsparametern verstellt werden.^{89,90} Sicherheitsuntersuchungen mit neueren Modellen (Medtronic Activa PC/RC) haben gezeigt, dass die in den Elektroden durch die Magnetpulse induzierten Ströme keine potentiell schädlichen Stromspitzen in die Pulsgeneratoren weitergeleitet werden. Auch Batterielebenszeit und Stimulationseinstellungen werden durch TMS über den Kopfelektroden nicht negativ beeinflusst.⁹¹

Durch eine 10cm dicke, physische Barriere wird die potentielle Gefahr einer Beschädigung des Stimulators durch akzidentelle Entladung der Spule eliminiert. Praktisch wird dies beispielsweise durch das Anlegen einer Schwimmweste während der TMS erreicht.

1.7 Grundlagen kortikaler Erregbarkeit

Aus den physikalischen Grundlagen in Kapitel 1.6.1 geht hervor, dass die Stimulation mit einer Doppelspule bei entsprechender Reizstärke zu einer Depolarisation von Neuronen führen muss, die perpendikulär unter dem Mittelpunkt der Spule liegen. Die räumliche Auflösung dieser Depolarisation beträgt 0,5cm², die Eindringtiefe je nach Stimulationsintensität 1 bis 6 cm.⁹²

Im motorischen Kortex befinden sich dichte Neuronenpopulationen, sowohl vom exzitatorischen Typ (beispielsweise die Pyramidenzellen) als auch zahlreiche inhibitorische Interneurone. Hinzu kommt die sekundäre transsynaptische Aktivierung primär nicht überschwellig erregter Neurone. Hieraus ergeben sich zahlreiche Implikationen für den Nettoeffekt der TMS.

1. Die Erregbarkeit der Neuronenverbände kann durch modulierende Faktoren deutlich beeinflusst werden. Dazu gehören zentral-nervös wirksame Substanzen wie Benzodiazepine oder Neuroleptika, die durch eine verstärkte GABA-Aerge Aktivität inhibitorischer Interneurone die Erregbarkeit verringern.
2. Eine Steigerung der Erregbarkeit kann durch Bahnungseffekte, wie beispielsweise die tonische Voraktivierung entsprechender Muskeln, erreicht werden.

1. Einleitung

3. Für inhibitorische Interneurone und Pyramidenzellen gelten allein durch ihre Größendifferenz unterschiedliche Depolarisationsschwellen. Es existiert demzufolge ein Schwellenwert der Magnetsimulation, bei dem inhibitorische Interneurone gerade noch, die Pyramidenzellen jedoch noch nicht erregt werden können.
4. Die transsynaptische Ausbreitung auf andere Kortexareale kann genutzt werden, um die Interaktion verschiedener kortikaler Areale mittels Doppelpulsstimulation zu untersuchen.
5. Nicht zuletzt spielt die exakte Spulenausrichtung eine wesentliche Rolle, da die im Gewebe induzierte Stromstärke linear vom Sinus des Winkels zwischen Leiter und Magnetfeldlinien abhängt. ($\sin 90^\circ = 1$, daher findet die stärkste Induktion perpendicular zur Spule statt)

Untersuchung kortikaler Funktionen

Das wissenschaftliche Hauptanwendungsgebiet der transkraniellen Magnetstimulation ist die Erforschung kortikaler Erregungsabläufe und ihrer Modulierbarkeit. Zur Beurteilung kortikaler Funktionen wird das motorisch evozierte Potential (MEP) über einem Zielmuskel abgeleitet. Dieses stellt ein Muskelsummenaktionspotential der erregten Muskelfasern dar. Von jedem MEP kann Amplitude und Latenz bestimmt und hierüber bei Verwendung entsprechender Stimulationsprotokolle eine Aussage zu verschiedenen kortikalen Funktionen wie Inhibition und Plastizität getroffen werden (detaillierte Ausführungen folgen im Methodenteil):

- **Motorische Schwellen** - diese sind ein Maß für die allgemeine Erregbarkeit der Motoneurone in Ruhe und unter Voraktivierung.
- **Stimulus-Antwort-Kurve** – diese bilden den Anstieg der MEP-Amplitude bei steigender Stimulationsintensität ab und sind ein Maß für Erregbarkeit und Konnektivität der stimulierten Motoneurone.
- **Intrakortikale Inhibition** – hierbei wird mittels Applikation von zwei Pulsen in kurzer Folge die Funktion von inhibitorischen Interneuronen gemessen.
- **Plastizität** - hier wird durch Kombination von peripheren und zentralen Stimuli die Stärke der synaptischen Transduktion moduliert und somit eine erhöhte transiente Plastizität induziert.
- **Kortikale Innervationsstille** – diese kortikale Funktion wird sowohl durch die Hyperpolarisation der Motoneurone als durch eine Aktivierung inhibitorischer Interneurone vermittelt.

1. Einleitung

Für verschiedene Dystonieformen wurden ausführliche Untersuchungen mit TMS durchgeführt, die zeigen konnten, dass multiple Faktoren zur Manifestation von Dystonien beitragen. Für zervikale Dystonie, fokale Dystonien der oberen Extremitäten, L-Dopa-responsive Dystonien und selbst bei nichtsymptomatischen Trägern der DYT1-Mutation konnte eine verminderte intrakortikale Inhibitionstiefe festgestellt werden.⁹³⁻⁹⁶ Die kortikale Plastizität wurde bei Patienten fokalen Dystonien Extremität sowie bei Patienten mit generalisierten Dystonien als pathologisch erhöht gemessen.^{36,77,96} Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die tiefe Hirnstimulation nach mehreren Monaten eine erhöhte Plastizität renormalisiert.⁷⁷

Die alleinige Beschreibung der veränderten kortikalen Funktionen lässt jedoch noch keinen Schluss über die Pathophysiologie zu - beispielsweise kann eine verminderte intrakortikale Inhibition sowohl Ausdruck maladaptiver Plastizität als auch einer fehlerhaften sensomotorischen Verknüpfung oder der Dysfunktion spezifischer intrakortikaler Netzwerke sein. Weiterhin ist eine defizitäre intrakortikale Inhibition nicht spezifisch für Dystonien und kann auch bei anderen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen nachgewiesen werden. Die Variabilität der Inhibitionstiefe ist auch bei klinisch Gesunden sehr groß und bei Betroffenen korreliert eine abnormale intrakortikale Inhibition nicht mit der Schwere der Erkrankung.^{97,98}

Für Patienten mit tardiver Dystonie wurden bisher keine Untersuchungen der genannten Parameter mittels transkranieller Magnetstimulation publiziert. (Stand: Mai 2016)

1.8 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss der THS auf die mit der transkraniellen Magnetstimulation messbaren kortikalen Funktionen *Erregbarkeit*, *intrakortikale Inhibition*, *kortikale Innervationsstille* und *Plastizität* bei Patienten mit zervikaler und tardiver Dystonie zu untersuchen und – sofern möglich - mit Veränderungen der klinischen Symptome zu korrelieren.

Da sich die Dystonieformen nach Implantation der Tiefen Hirnstimulation untereinander hinsichtlich der Dynamik und Wirksamkeit im Ansprechen unterscheiden, sollen die Vergleiche zwischen Patienten mit zervikaler und tardiver Dystonie sowie zu Gesunden erfolgen.

Die Patienten sollen daher entweder präoperativ und nach Aktivierung der Stimulation mehrmals postoperativ gemessen werden. Alternativ erfolgt eine Messung mit jeweils ein- und ausgeschaltetem Stimulator.

1. Einleitung

Die **Arbeitshypothesen** sind:

H1: Intrakortikale Inhibition und Plastizität sind bei den untersuchten Dystonieformen gegenüber Gesunden verändert.

H2: Die tiefe Hirnstimulation bewirkt eine Normalisierung der untersuchten kortikalen Funktionen, insbesondere der Plastizitätsparameter.

H3: Die Modulation der kortikalen Funktionen durch THS korreliert mit der Veränderung der klinischen Symptome.

2. Methoden

2.1 Studienkollektiv

2.1.1 Patienten mit zervikaler Dystonie

Patienten mit diagnostisch gesicherter zervikaler Dystonie, die für die Implantation eines THS-Systems positiv evaluiert worden waren, wurden rechtzeitig vor dem geplanten OP-Termin kontaktiert und zur Teilnahme an der Studie eingeladen. In einem persönlichen Gespräch erfolgte die umfangreiche Aufklärung über Ablauf, Inhalt und Risiken der Untersuchungen. Nachdem das schriftliche Einverständnis des Patienten eingeholt worden war, sollten TMS-Untersuchungen zu folgenden Zeitpunkten stattfinden:

- präoperativ
- kurz nach Einschalten des Stimulatorsystems (1-4 Tage)
- 3-12 Monate nach Einschalten des Stimulatorsystems

2.1.2 Patienten mit tardiver Dystonie

Patienten mit diagnostisch gesicherter tardiver Dystonie, die für die Implantation eines THS-Systems positiv evaluiert worden waren, wurden rechtzeitig vor dem geplanten OP-Termin kontaktiert und zur Teilnahme an der Studie eingeladen. In einem persönlichen Gespräch erfolgte eine umfangreiche Aufklärung über Ablauf, Umfang und Risiken der Untersuchungen. Nachdem das schriftliche Einverständnis des Patienten eingeholt worden war, sollten TMS-Untersuchungen zu folgenden Zeitpunkten stattfinden:

- präoperativ
- kurz nach Einschalten des Stimulatorsystems (1-4 Tage)
- 3-12 Monate nach Einschalten des Stimulatorsystems

Weiterhin wurden Patienten mit bereits implantiertem Stimulator rekrutiert, bei denen Messungen im eingeschalteten (ON) sowie im ausgeschalteten (OFF) Zustand durchgeführt werden sollten.

Diese Patienten waren bereits mit dem temporären Ausschalten des Stimulators im Rahmen von stationären Aufenthalten oder bei klinischen Untersuchungen, die dies erforderlich machen, vertraut. Auch hier erfolgte die umfangreiche Aufklärung der Patienten. Nach der ON-Messung sollte am Folgetag die OFF-Messung durchgeführt werden, nachdem der Stimulator durch einen Arzt abgeschaltet wurde.

2. Methoden

Bei Ausbleiben von Symptomen und subjektivem Wohlbefinden des Patienten konnte die OFF-Phase weiter ausgedehnt werden. Dies geschah unter engmaschiger Kontrolle der klinischen Symptome und in ständiger Bereitschaft, den Stimulator des Patienten wieder einzuschalten.

2.1.3 Probanden

Weiterhin wurden 15 gesunde Probanden ohne bekannte neurologische Vorerkrankungen rekrutiert, aufgeklärt nach Unterzeichnen der Einverständniserklärung einmalig untersucht.

2.1.4 Ausschlusskriterien

Entsprechend 1.6.4 galten die üblichen Ausschlusskriterien für TMS-Untersuchungen. So wurden Patienten von der Studie ausgeschlossen, wenn einer der folgenden Punkte zutraf:

- schwere klinische Ausprägung der Dystonie, die ein Stillhalten von Kopf und Körper sowie ruhiges Sitzen über 90 Minuten unmöglich machen
- Herzschrittmacher und andere metallische oder elektronische Implantate (ausgenommen Hirnschrittmacher der Firma *Medtronic*)
- Epilepsie, auch bei positiver Familienanamnese
- stattgehabter epileptischer Anfall in der Anamnese
- schwere psychiatrische Erkrankungen

2.1.5 Abbruchkriterien

Den Probanden war es jederzeit möglich, die Teilnahme an der Studie oder eine laufende Untersuchung ohne Angabe von Gründen abzubrechen. Die bis dahin erhobenen Messwerte wurden dann nicht weiter in die Analyse mit einbezogen.

2.1.6 Ethik

Unter der Antragsnummer **EA 2 / 61 /11** und dem Titel „Pilotstudie zur Untersuchung der Funktion hemmender und erregender Neurone des motorischen Kortex bei Patienten mit idiopathischer und tardiver Dystonie und deren Beeinflussbarkeit durch die tiefe Hirnstimulation“ erfolgte eine positive Bewertung am 25.05.2011 durch die Ethikkommission der Charité.

2.2 Versuchsdurchführung

Die Messungen erfolgten in den Räumlichkeiten der AG Bewegungsstörungen in der Poliklinik für Neurologie, Charité Campus Virchow Klinikum.

2.2.1 Transkranielle Magnetstimulation

Die TMS erfolgt mit Magstim200-Geräten (Firma Magstim, Dyfed, UK), die über ein Y-Kabel mit einer 8-förmigen Schmetterlingsspule (äußerer Spulendurchmesser 9cm, innerer Spulendurchmesser 7cm) verbunden waren. Durch das Y-Kabel können beide Pulse in beliebig kurzen Zeitabständen über dieselbe Spule appliziert werden, was für die Doppelpulsstimulation notwendig ist.

Die Patienten und Probanden wurden in einen bequemen Stuhl gesetzt und angewiesen, ihre Hände entspannt auf einem Kissen im Schoß abzulegen.

2.2.1.1 Motorisch evozierte Potentiale

Bei den abgeleiteten motorisch evozierten Potentialen (MEPs) handelt es sich um Muskelsummenaktionspotentiale, also die Aktivität vieler Muskelfasern, die durch Oberflächenelektroden abgeleitet werden kann. Für die hier beschriebenen Versuche wurden jeweils EMGs des M. digitalis interosseus dorsalis I (first dorsal interosseus, FDI) und des M. abductor pollicis brevis (APB) der linken sowie des FDI der rechten Hand abgeleitet. Die aktive Elektrode wird hierzu über dem Muskelbauch, die Referenzelektrode über dem Muskelansatz fixiert.

Zur Ableitung wurden Goldnapfelektroden verwendet, die mit EC2-Paste und Pflaster über den jeweiligen Handmuskeln angebracht wurden. Die damit abgeleiteten elektromyographischen Summenaktionspotentiale wurden mit einem 4-Kanal Verstärker (1902 Amplifier der Firma CED-Cambridge Electronic Design, UK) aufgenommen, 300fach verstärkt, über ein Power1401-Data-Aquisition-Interface der Firma CED ausgelesen und in der Messsoftware (Signal V4.08, CED) aufgezeichnet.

Die Steuerung der Spulenentladungen und des Gleichstromstimulators erfolgte ebenfalls über Signal-Software und das 1401-Interface.

2.2.1.2 Spulenposition und Hotspot

Zunächst wurde mit der Stimulator auf 50% Stimulationsintensität eingestellt. Mit einer Entladefrequenz von 0,2 Hz wurde die Spule so auf die rechte Schädelhälfte gesetzt, dass die Spule perpendicular zur mutmaßlichen Position des motorischen Kortex des Probanden steht. Dies ist der Fall, wenn der Spulenmittelpunkt etwa 7cm lateral und 4cm posterior von Schnittpunkt von Nasion-Inion und den beiden präaurikulären Punkten (im 10-20-EEG-System entspricht dies Cz) aufgesetzt und um jeweils 45° nach anterior, lateral und kaudal gekippt wird. Durch minimale Positionsveränderungen von nicht mehr als 0,5cm nach jeweils anterior/posterior und medial/lateral wird anschließend der Punkt der maximalen Stimulusantwort (=Hotspot) für den jeweiligen Zielmuskel ermittelt. Entsprechend der

2. Methoden

somatopen kortikalen Repräsentation der Fingermuskeln kann dieser Punkt für FDI und APB verschieden sein.



Abbildung 2.1 Position der Schmetterlingsschleife bei Stimulation des Motorkortex.

2.2.1.4 Bestimmung der motorischen Schwellen

Mit der Spule auf dem Hotspot des jeweiligen Fingermuskels wird die Stimulationsintensität so lange verringert, bis 3 von 5 Stimuli gerade noch eine MEP-Antwort auslösen. Als Schwellenamplitude werden $50\mu\text{V}$ definiert. Zur genaueren Eingrenzung kann man sich der Schwelle mit Stimulationsintensitäten sowohl überschwellig als auch unterschwellig nähern. Die Stimulationsintensität, die ausreicht, um in Ruhe gerade noch ein MEP größer als $50\mu\text{V}$ auszulösen, bezeichnet man als Motorische Ruheschwelle (engl. „resting motor threshold“, RMT). Anschließend bittet man den Patienten um eine tonische Kontraktion des gewünschten Handmuskels. Für den FDI erfolgt dies durch Zusammendrücken von gestrecktem Zeigefinger und Daumen, für den APB durch Zusammendrücken von kleinem Finger und Daumen. Nun bestimmt man die Schwelle erneut wie beschrieben. Diese wird dann als Aktive Motorische Schwelle (engl. „active motor threshold“, AMT) bezeichnet.

Die bestimmten Schwellenwerte werden für die jeweiligen Patientenkollektive gemittelt. Die Mittelwerte drücken den Anteil am maximal möglichen Stimulatoroutput des Magstim 200 aus. Alle Werte werden auf eine Dezimalstelle nach dem Komma gerundet.

2.3 Parameter kortikaler Erregbarkeit

2.3.1. Stimulus-Antwort-Kurven

Begonnen wird mit der Intensität der motorischen Ruheschwelle. Anschließend wird die Intensität schrittweise um je 10% der Ruheschwelle gesteigert und für jede Stimulationsintensität 10 MEPs aufgenommen. Anschließend wurde die MEP-Amplitude in Abhängigkeit der Stimulationsintensität grafisch dargestellt, wobei letztere als Vielfaches der individuellen motorischen Ruheschwelle ausgedrückt wurde, um eine Normalisierung der Werte zu ermöglichen. Zur grafischen Darstellung wird die Amplitude dieser über alle Patienten zu den jeweiligen Messzeitpunkten gemittelten MEP-Amplituden gegen die jeweilige Stimulationsintensität aufgetragen.

2.3.2. Intrakortikale Inhibition kurzer Latenz - SICl

Die Doppelpulsstimulation erfolgte anhand des etablierten Paradigmas von Kujirai et al.⁹⁹ Hierfür wurden anhand der anfangs für jeden Patienten bzw. Probanden ermittelten Schwellenwerte die Intensitäten für den konditionierenden und unkonditionierten Stimulus ermittelt. Die Intensität des unkonditionierten Stimulus entspricht 130% der RMT (was eine MEP-Amplitude von etwa 1mV hervorruft); die des konditionierenden Stimulus 80% der AMT.^{99,100} Die beiden über das Y-Kabel verbundenen Stimulatoren wurden mithilfe der Messsoftware *Signal* und dem 1401-Interface so getriggert, dass der konditionierende, unterschwellige Stimulus je 2 oder 3ms vor dem überschwelligen Stimulus über die TMS-Spule abgegeben wurde. Pseudorandomisiert wurden Einzel- und Doppelpulse mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 2 und 3ms abgegeben, um Ordnungseffekte zu vermeiden. Insgesamt wurden 45 MEPs aufgezeichnet, jeweils 15 Einzelpulse und je 15 Doppelpulse mit ISI von 2 und 3 ms.

Die peak-to-peak- Amplituden für die unkonditionierten Testreize wurden mit der Analysefunktion von *Signal* gemittelt. Anschließend wurden die gemittelten peak-to-peak- Amplituden für 2 bzw. 3ms ISI als prozentualer Anteil der unkonditionierten Baseline dargestellt.

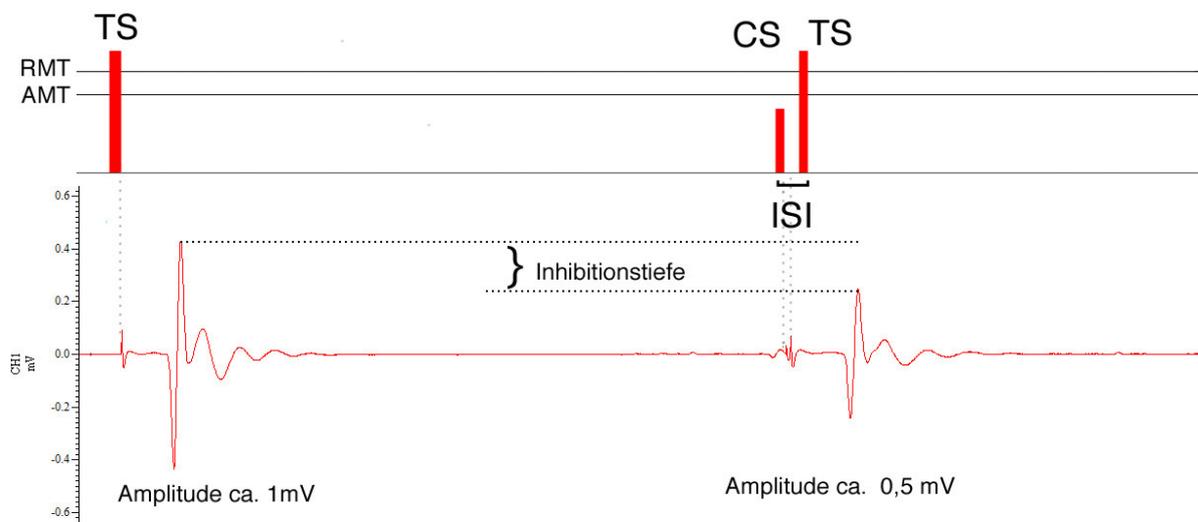


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung des Doppelpulsprotokolls. Ein Teststimulus (TS) mit einer Stimulusintensität von 130% RMT evokiert ein MEP mit einer Amplitude von 1 mV. Geht diesem Teststimulus ein konditionierender Stimulus (CS) mit einer Intensität von 80% AMT – also unterschwellig – voraus, aktiviert dieser inhibitorische Interneurone und das vom TS nach dem Interstimulusintervall (ISI, 2 oder 3 Millisekunden) evokierte MEP zeigt einer geringere Amplitude. Diese Amplitude wird als prozentualer Anteil des unkonditionierten MEP ausgedrückt, in diesem Beispiel also 50%.

2.3.3 Gepaarte assoziative Stimulation – PAS

Die gepaarte assoziative Stimulation (engl. „paired associative stimulation“ - PAS) erfolgte wie Stefan et al. beschrieben^{101,102}.

Hierbei werden 132 TMS-Pulse über dem Hotspot des APB mit einer peripheren Gleichstromreiz über dem N. medianus kombiniert.

Mit einem Gleichstromstimulator (Direct Current Stimulator, Fa. Digitimer, Welwyn Garden, UK) wird mittels am radialen Handgelenk applizierten Stromreizen der Verlauf des N. medianus aufgesucht. Ist bei Applikation eines Stromreizes eine Abduktion des Daumens zu beobachten, kann von einer korrekten Positionierung der Reizelektrode ausgegangen werden. Anschließend wird die sensible Schwelle für den Stromreiz bestimmt. Laut Protokoll ist diese erreicht, wenn der Patient 3 von 5 Teststimuli gerade noch wahrnehmen kann. Zur Durchführung der PAS wird anschließend mit dreifacher Schwellenstärke stimuliert. Der Medianusreiz wird 25 ms vor dem transkraniellen Magnetstimulus appliziert. Die Intensität des TMS-Puls sollte so gewählt werden, dass ein MEP von etwa 1mV über dem APB evokiert werden kann, dies entspricht etwa 130% der Stimulationsintensität für die motorische Ruheschwelle.

Zunächst werden 15 MEPs über dem APB aufgezeichnet, anschließend folgen 132 gepaarte Stimuli. Direkt im Anschluss (T0 = 0min), sowie nach 15 Minuten (T15) und 30 Minuten (T30) werden erneut 15 MEPs aufgezeichnet.

2. Methoden

Auswertung: Der Mittelwert der MEPs vor der gepaarten Stimulation wird gebildet. Die MEPs nach der gepaarten assoziativen Stimulation werden jeweils für die Zeitpunkte 0min, 15min und 30min NACH Intervention gemittelt und diese Mittelwerte als Vielfaches der MEP-Amplitude VOR der Intervention ausgedrückt.

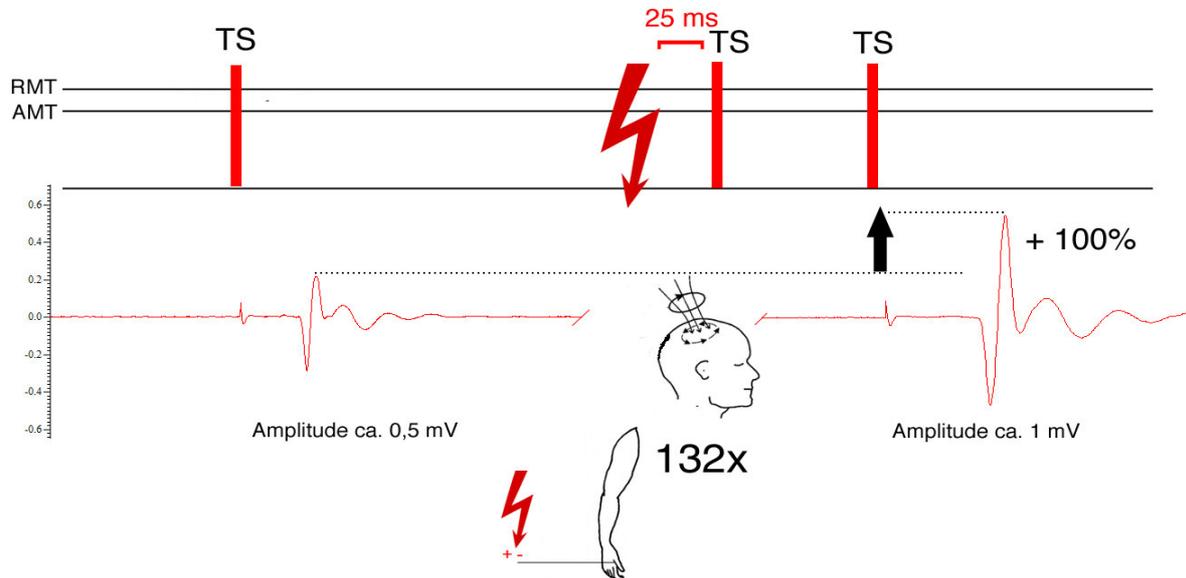


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung der gepaarten assoziativen Stimulation. Zunächst werden MEPs über dem APB aufgezeichnet. Anschließend folgen 132 gepaarte Stimuli, bei denen ein peripherer Gleichstromreiz über dem N. medianus dem Teststimulus von 130%RMT um 25ms voraus geht. Da diese Kopplung eine transiente Erhöhung synaptischer Plastizität induziert, wird eine Erhöhung der nach der Intervention gemessenen MEP-Amplitude sichtbar. Diese wird als prozentualer Anteil der Amplitude VOR der gepaarten Stimulation ausgedrückt, in diesem Beispiel also 200%.

2.3.4 Kortikale Innervationsstille - CSP

Der Patient wird gebeten, eine tonische Aktivierung beider FDI-Muskeln herbeizuführen. Um eine gleichmäßige Kontraktion zu gewährleisten, hält der Patient einen Schaumstoffball zwischen gestrecktem Zeigefinger und Daumen. Über das zeitgleich abgeleitete EMG als visuelle Kontrolle soll eine Aktivierung von etwa 20-30% der maximalen Kontraktionsstärke konstant gehalten werden. Anschließend wird über dem rechtshemispheriellen Hotspot des linken FDI mit einer Intensität von 150% der AMT stimuliert und 10-15 MEPs pro Sitzung aufgenommen. Zur Auswertung werden diese MEPs rektifiziert und anschließend gemittelt. Die Dauer der CSP wird vom Stimulationsartefakt bis zum Wiederauftreten einer kontinuierlichen EMG-Aktivität mit Amplituden jenseits von 20 μ V gemessen.

2.4 Ablauf der Untersuchung

Die Einzelexperimente wurden in folgender Reihenfolge durchgeführt:

- Bestimmung des Hotspots

3. Ergebnisse

- Bestimmung der motorischen Ruheschwelle
- Bestimmung der aktiven motorischen Schwelle
- Aufzeichnung einer Stimulus-Antwort-Kurve
- Doppelpulsparadigma zur Bestimmung der intrakortikalen Inhibition (SICI)
- Bestimmung der Kortikalen Innervationsstille
- Gepaarte Assoziative Stimulation

Damit dauert eine TMS-Messung inklusive Aufklärung des Patienten oder Probanden, Anlegen der EMG-Elektroden und anschließender Entkabelung ca. 90 Minuten pro Durchlauf.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen erfolgten mit SPSS Version 22 (IBM; Chicago, Illinois), Microsoft Excel (Microsoft, Silicon Valley, USA), den Analysefunktionen von Signal V4.08 (CED, Dyfed, England), Matlab (MathWorks, Natick MA, USA) und GraphPad Prism 6.0 (La Jolla CA, USA).

Alle Daten werden – soweit nicht anders gekennzeichnet - als Mittelwert \pm Standardfehler (SEM) angegeben. Zum Vergleich der Messparameter zu verschiedenen Zeitpunkten wurden einfaktorielle Varianzanalysen für Messwiederholungen (repeated measures ANOVA) durchgeführt. Mittels gepaarter t-Tests wurden die signifikant unterschiedlichen Zeitpunkte post-hoc identifiziert. Ein p-Wert von unter 0,05 wurde bei allen Analysen als signifikant gewertet. Wenn nötig, wurde der p-Wert bei multiplen Testungen entsprechend der Anzahl der multiplen Vergleiche nach Bonferroni korrigiert. Für Vergleiche zur gesunden Kontrollgruppe wurden ungepaarte t-Tests verwendet und der p-Wert für Mehrfachvergleiche korrigiert. Für die Korrelationen mit klinischen Skalen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Ein p-Wert von 0,05 wurde – nach Korrektur für Mehrfachvergleiche - als signifikant erachtet.

Für die Korrelationen mit den klinischen Scores wurde für Mehrfachvergleiche mittels False-Discovery-Rate (FDR) nach Benjamini und Hochberg korrigiert.¹⁰³

Die jeweils verwendete statistische Methode, ggf. mit Korrektur, ist im Ergebnisteil jeweils mit benannt.

3. Ergebnisse

Aufgrund nicht beeinflussbarer Umstände konnten die geplanten Fallzahlen für die verschiedenen Patientengruppen nicht realisiert werden.

3. Ergebnisse

Es konnten 9 Patienten mit zervikaler Dystonie rekrutiert werden, bei denen präoperativ das vollständige Messprotokoll durchgeführt werden konnte. Eine Patientin erlitt postoperativ eine intrakranielle Blutung und schied somit für weitere Untersuchungen aus. Bei einer weiteren Patientin wurde ein Stimulatorsystem der Firma St. Jude implantiert, für das keine Sicherheitsuntersuchungen zur Verwendung mit TMS existieren. Eine weitere Patientin konnte postoperativ nur einmal kurz nach Einschalten des Stimulators untersucht werden, da es im weiteren Verlauf zu einer Infektion der Elektroden kam und eine operative Revision erfolgen musste.

Während der fast 3jährigen Datenakquisition wurde in der Klinik für Neurologie und Neurochirurgie, Charité CVK lediglich ein Patient mit tardiver Dystonie positiv für die Implantation eines Hirnstimulators evaluiert.

Für ON/OFF-Untersuchungen bei Patienten mit tardiver Dystonie konnten 9 Patienten rekrutiert werden. Diese stellen das gesamte Kollektiv an Patienten mit tardiver Dystonie und THS dar, die in der Klinik überblickt werden und die bereits in früheren Studien klinisch untersucht wurden.⁶³

Bei diesen Patienten wurde das Messprotokoll unter eingeschalteter Stimulation durchgeführt und anschließend nach Abschalten des Stimulators wiederholt. Bei Ausbleiben einer deutlichen Verschlechterung des klinischen Zustandes wurde der Hirnstimulator nach Absprache bei 5 Patienten zunächst für weitere 24 Stunden im ausgeschalteten Zustand belassen. Ein weiterer Patient zeigte erst nach 3 Tagen wieder eine Zunahme von Symptomen. Bei einer Patientin traten auch im Verlauf die Symptome nicht wieder auf, sodass weitere Verlaufskontrollen der TMS-Paradigmen nach 3 Monaten sowie einem Jahr ohne Stimulation aufgezeichnet werden konnten.

Zudem konnten Messungen der SICI, PAS, CSP und der Stimulus-Antwort-Kurve bei 15 gesunden Probanden erfolgen, von denen 10 zur Gruppe der Patienten mit CD altersgemacht waren. Zusammengenommen wurden bei Patienten und Probanden insgesamt 70 Messungen durchgeführt.

Bei einem Zeitaufwand von etwa 120 Minuten mit Vor- und Nachbereitung pro Messung ergaben sich daraus etwa 140 Stunden reine Untersuchungszeit.

3.1 Studienkollektiv

Gesunde Kontrollen

| Nr. | Geschlecht | Alter | Durchgeführte Messungen |
|-----|------------|-------|------------------------------------|
| 1 | M | 54 | SICI – PAS – CSP- Stimulus-Antwort |
| 2 | M | 53 | SICI – PAS – CSP- Stimulus-Antwort |
| 3 | W | 47 | SICI – PAS – CSP- Stimulus-Antwort |
| 4 | W | 54 | SICI – PAS – CSP- Stimulus-Antwort |
| 5 | W | 23 | SICI – PAS – CSP- Stimulus-Antwort |
| 6 | W | 32 | SICI – PAS – CSP- Stimulus-Antwort |
| 7 | W | 27 | SICI – PAS – CSP- Stimulus-Antwort |
| 8 | W | 28 | SICI – PAS – CSP- Stimulus-Antwort |
| 9 | M | 27 | SICI – PAS – CSP- Stimulus-Antwort |
| 10 | M | 52 | SICI – PAS – CSP- Stimulus-Antwort |
| 11 | W | 44 | SICI – PAS – CSP- Stimulus-Antwort |
| 12 | W | 58 | SICI – PAS – CSP- Stimulus-Antwort |
| 13 | M | 52 | SICI – PAS – CSP- Stimulus-Antwort |
| 14 | W | 60 | SICI – PAS – CSP- Stimulus-Antwort |
| 15 | M | 56 | SICI – PAS – CSP- Stimulus-Antwort |

Tabelle 3.1: Studienkollektiv der gesunden Kontrollen (HS). Für altersgematchte Vergleiche mit den 9 Patienten mit CD wurden die grau hinterlegten Probanden nicht in die Berechnung mit einbezogen.

Das mittlere Alter aller 15 Kontrollprobanden beträgt $44,5 \pm 13,2$ Jahre (SD); das mittlere Alter der altersgematchten Subgruppe aus $n=10$ Probanden beträgt $53,0 \pm 4,7$ Jahre (SD).

Patienten mit zervikaler Dystonie

| Nr | Geschlecht | Alter | Erstdiagnose CD | DBS OP | TWSTRS pre OP | TWSTRS 3 MFU | Stimulationsparameter bei 3 MFU | Anmerkung |
|----|------------|-------|-----------------|---------|---------------|--------------|--|---|
| 1 | W | 47 | 2007 | 07/2011 | 19 | 16 | R 0-, 1-; 2,4 V L 4-, 5-; 3,1 V 90µs / 130Hz | |
| 2 | M | 68 | 2006 | 6/2011 | 22 | 8 | R 1-, 2-; 2,2 V L 5-, 6-; 2,2 V 90µs / 130 Hz | Zervikale Dystonie plus Meige-Syndrom |
| 3 | M | 64 | 2009 | 07/2011 | 24 | 9 | R 0-; 3,0 V L 4-; 3,0 V 90 µs / 130 Hz | |
| 4 | W | 47 | 2006 | 10/2011 | 18 | 13 | R 0-; 1,8 V L 4-; 1,9 V 90µs / 130 Hz | |
| 5 | M | 58 | 1992 | 10/2011 | 18 | 15 | R 1-, 2-; 2,7 V L 9-, 10-; 3,3 V 90µs / 130 Hz | |
| 6 | W | 49 | 2010 | 07/2012 | 14 | 10 | R 0-; 3,0 V / 90µs L 4-; 2,5 V / 60µs / 130 Hz | |
| 7 | W | 53 | 1999 | 01/2013 | 23 | 9 | R 0-; 2,7 V L 4-; 3,0 V 90µs / 130 Hz | Patientin lehnte 3 Monats-Messung ab |
| 8 | W | 48 | 2000 | 10/2012 | 11 | 8 | R 1-; 1,35 V L 5-; 1,6 V 87µs / 130 Hz | Stimulator der Fa. St. Jude - nur prä-OP Messung |
| 9 | W | 46 | 1997 | 11/2011 | 24 | 4 | R 0-; 2,0 V L 4-; 2,5 V 90µs / 130 Hz | postoperative Stammganglienblutung – nur prä-OP Messung |

Tabelle 3.2

Das mittlere Alter der Patienten mit zervikaler Dystonie beträgt $53,3 \pm 8,2$ Jahre (SD).

Patienten mit tardiver Dystonie

| Nr | Geschlecht | Alter | Erstdiagnose TD | DBS OP | TWSTRS pre OP | TWSTRS 3 MFU | Stimulationsparameter Bei 3 MFU | Anmerkung |
|----|------------|-------|-----------------|--------|---------------|--------------|---|-----------|
| 1 | M | 45 | 2001 | 9/2011 | 25 | 8 | R 1-; 2,0 V L 5-; 2,0 V 60µs / 130 Hz | |

Tabelle 3.3

3. Ergebnisse

Patienten mit tardiver Dystonie für ON/OFF-Messungen

| Nr | Geschlecht | Alter | Erstdiagnose TD | GPI-DBS seit | BFMDRS severity preOP (x/120) | BFMDRS severity im ON vor Untersuchung | Stimulationsparameter Bei Testung | Anmerkungen |
|----|------------|-------|-----------------|--------------|-------------------------------|--|---|---|
| 1 | W | 79 | 2004 | 01/2008 | 14 | 10 | R 1-; 3,6 V L 5-; 3,6 V 90µs / 130 Hz | |
| 2 | W | 78 | 2006 | 09/2008 | 28 | 14 | R 0-; 4,3 V L 6-; 4,3 V 90µs / 130 Hz | |
| 3 | W | 66 | 1992 | 2003 | n.v. | 5,5 | R 1-; 1,4 V L 5-; 1,4 V 90µs / 130 Hz | Schnelle Remission – im OFF nur SICI |
| 4 | W | 73 | 2003 | 10/2008 | 24 | 0 | R 0-; 1,8 V L 4-; 1,1 V 90 µs / 140 Hz | Patientin vor Messung im OFF bei Symptombefreiheit |
| 5 | M | 76 | 2003 | 5/2006 | 17 | 0 | R 0-, 1-, 2+; 3,5 V 60µs L 4-, 5- ; 3,5 V 90µs 130 Hz | |
| 6 | W | 34 | 2001 | 10/2008 | 47 | 0 | R 1-; 1,9 V L 5-; 1,9 V 90 µs / 130 Hz | Keine Symptomwiederkehr nach 2 Jahren OFF |
| 7 | W | 83 | 2003 | 12/2005 | 38 | 0 | R 0-, 1-; 1,9 V L 4-, 5-; 1,8 V 90µs / 70Hz | |
| 8 | M | 55 | 1993 | 03/2004 | 44 | 4,5 | R 1-, 2-; 6,6 V L 5-, 6-; 3,5 V 60µs / 180Hz | Schnelle Remission – im OFF nur Stimulus-Antwort-Kurve und SICI |
| 9 | W | 64 | 2006 | 12/2008 | 36 | 20 | R 0-, 1-; 3,3 V L 4-, 5-; 3,3 V 180µs/ 20 Hz | |

Tabelle 3.4

Das mittlere Alter der Patienten mit tardiver Dystonie beträgt $67,6 \pm 15,3$ Jahre (SD).

3.2 Ergebnisse der Patienten mit zervikaler Dystonie

Bei allen Ergebnissen werden zunächst die präoperativ erhobenen Werte bei Patienten mit CD mit denen der gesunden Kontrollen verglichen, um krankheitsbezogene Unterschiede zu evaluieren. In einem zweiten Schritt wird der Einfluss der THS auf die bei Patienten mit CD erhobenen Parameter untersucht und die verschiedenen Messzeitpunkte in der Gruppe der CD Patienten berücksichtigt.

Da für 6 Patienten zu 3 verschiedenen Zeitpunkten Messungen durchgeführt werden konnten, erfolgt jeweils für diese Subgruppe ein gesonderter Vergleich zur Beurteilung von Veränderungen der kortikalen Funktionen unter anhaltender tiefer Hirnstimulation.

Die Angaben im Text stellen Mittelwerte \pm Standardfehler (SEM) dar.

3.2.1 Motorische Schwellen

Tabelle 3.5 zeigt die Mittelwerte der motorischen Ruheschwelle (RMT) und aktiven motorischen Schwelle (AMT) für gesunde Kontrollen, Patienten mit zervikaler (CD) und tardiver Dystonie.

Ungepaarte t-Tests zeigten keine signifikanten Unterschiede der AMT und RMT zwischen Gesunden und Patienten mit CD.

Eine einfaktorielles Varianzanalyse für Messwiederholungen zeigte für die Subgruppe der 6 Patienten mit CD keinen signifikanten Effekt für den Faktor „Zeitpunkt“ auf Ruheschwellen und aktive motorische Schwellen.

| | Kontrollen n=15 | | CD pre OP n=9 | | CD 1-4 Tage ON n=7 | | CD 3 Monate ON n=6 | |
|-------------------|--------------------|------|------------------|------|--------------------------|------|--------------------------|------|
| | RMT | AMT | RMT | AMT | RMT | AMT | RMT | AMT |
| Mittelwert | 42,9 | 37,3 | 44,3 | 38,8 | 50,6 | 44,1 | 44,3 | 37,5 |
| SEM | 1,9 | 1,6 | 2,1 | 2,0 | 4,3 | 4,0 | 2,2 | 2,0 |

Tabelle 3.5 – Motorische Schwellen der gesunden Kontrollen und der Patienten mit zervikaler Dystonie

3. Ergebnisse

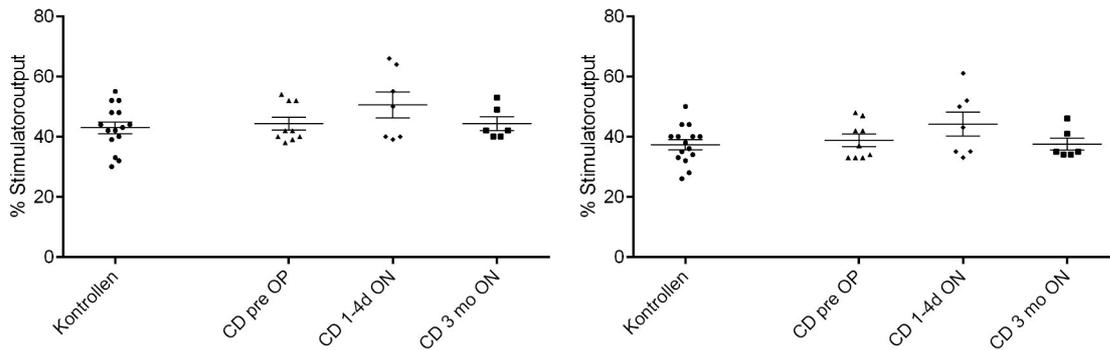


Abbildung 3.1: Scatter-Plots der Werte der A) motorischen Ruheschwellen (RMT) und B) aktiven motorischen Schwellen (AMT) von gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit zervikaler Dystonie vor, 1-4 Tage nach Einschalten der THS sowie nach 3 Monaten THS.

3.2.2 Stimulus-Antwort-Kurven

Beginnend bei der individuellen motorischen Ruheschwelle (RMT) wurde für jeden Probanden die Stimulationsintensität der transkraniellen Magnetstimulation um je 10% der Ruheschwelle gesteigert, je 10 MEPs aufgenommen und diese gemittelt. Die MEP-Amplituden wurden anschließend gegen die Stimulationsintensität aufgetragen.

Von 15 gesunden Probanden wurde eine Stimulus-Antwort-Kurve aufgezeichnet. Die Mittelwerte mit Standardfehler und die entsprechende Stimulationsintensität findet sich in Tabelle 3.6.

| Stimulationsintensität | MEP in mV | SEM |
|------------------------|-----------|-------|
| RMT | 0.14 | 0.016 |
| RMT+10% | 0.42 | 0.082 |
| RMT+20% | 0.69 | 0.143 |
| RMT+30% | 0.80 | 0.129 |
| RMT+40% | 0.96 | 0.179 |
| RMT+50% | 1.03 | 0.175 |

Tabelle 3.6

Von 9 Patienten wurde präoperativ eine Stimulus-Antwort-Kurve aufgezeichnet, von 7 dieser Patienten in einem Intervall zwischen 1 und 4 Tagen nach Einschalten des Stimulators und von 6 Patienten 3 Monate nach Einschalten. Die Mittelwerte mit Standardfehler und die entsprechende Stimulationsintensität finden sich in Tabelle 3.7.

3. Ergebnisse

| Stimulationsintensität | Präoperativ (n=9) | | 1-4 Tage ON (n=7) | | 3 Monate ON (n=6) | |
|------------------------|-------------------|------|-------------------|------|-------------------|------|
| | MEP in mV | SEM | MEP in mV | SEM | MEP in mV | SEM |
| RMT | 0.18 | 0.02 | 0.16 | 0.02 | 0.11 | 0.03 |
| RMT+10% | 0.45 | 0.06 | 0.31 | 0.05 | 0.41 | 0.10 |
| RMT+20% | 0.89 | 0.24 | 0.67 | 0.12 | 0.67 | 0.12 |
| RMT+30% | 1.04 | 0.30 | 1.18 | 0.22 | 1.09 | 0.32 |
| RMT+40% | 1.27 | 0.33 | 1.37 | 0.32 | 1.24 | 0.45 |
| RMT+50% | 1.71 | 0.32 | 1.38 | 0.40 | 1.46 | 0.45 |

Tabelle 3.7

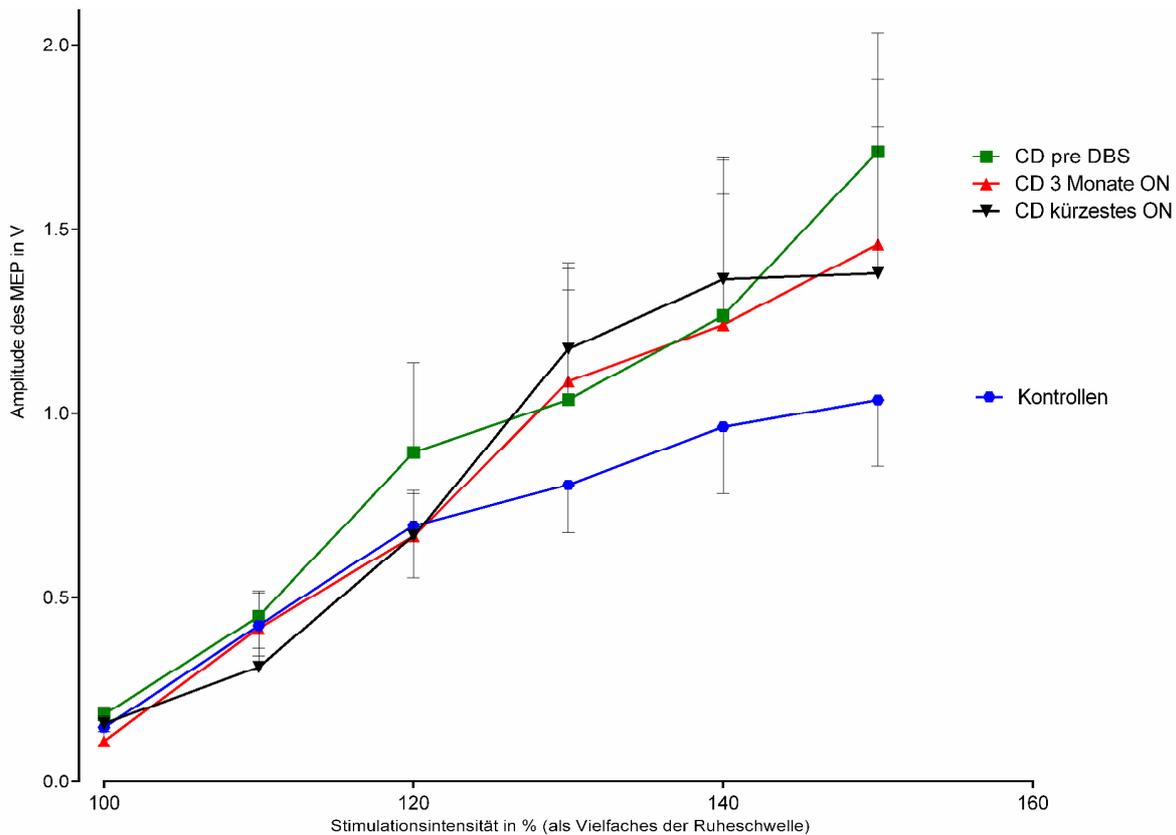


Abbildung 3.2: Stimulus-Antwort-Kurven der Patienten mit CD zu 3 verschiedenen Messzeitpunkten sowie der gesunden Kontrollen. Dargestellt ist die resultierende MEP-Amplitude bei steigender Stimulationsintensität. Die Stimulationsintensität ist zur Normalisierung als Vielfaches der individuellen motorischen Ruheschwelle ausgedrückt.

Für die 3 Messzeitpunkte fand sich in ungepaarten t-Tests für keine Stimulationsintensität ein signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe.

Eine Varianzanalyse für Messwiederholungen entsprechend der drei Zeitpunkte der Messungen zeigte bei der Subgruppe von 6 Patienten mit CD keinen signifikanten Effekt für den Faktor „Stimulation“ und einen hochsignifikanten Effekt für den Faktor „Stimulationsintensität“ ($p < 0,0001$; $F = 15,189$; Greenhouse-Geisser-Korrektur bei Verletzung der Sphärizität im Mauchly-Test). Die Interaktion beider Faktoren ist nicht signifikant.

3.2.3 Gepaarte assoziative Stimulation (PAS)

Die relative MEP-Änderung wurde bei jedem Probanden für die Zeitpunkte 0 Minuten, 15 Minuten und 30 Minuten nach gepaarter assoziativer Stimulation bestimmt und gemittelt. Dieser Wert wurde als mittlere PAS-Antwort gewertet. Der Mittelwert der PAS-Antwort für $n=15$ Kontrollprobanden beträgt $141,5\% \pm 13,7$ des MEPs vor der gepaarten assoziativen Stimulation. Der Mittelwert der 10 altersgematchten Kontrollen beträgt $147,2\% \pm 18,9\%$.

Von 9 Patienten konnte die Antwort auf die gepaarte assoziative Stimulation präoperativ bestimmt werden. Im Mittelwert betrug sie $146,9\% \pm 19,6$ des MEP vor der gepaarten Stimulation. Dies unterschied sich nicht signifikant von den 15 gesunden Kontrollen, auch nicht für die Subgruppe der 10 altersgematchten gesunden Kontrollen.

Bei 7 Patienten wurde die Antwort auf die gepaarte Assoziation zu einem Zeitpunkt kurz nach Einschalten (1-4 Tage) der Tiefen Hirnstimulation erneut bestimmt. Der Mittelwert der PAS-Antwort zum jeweils kürzest gemessenen Zeitpunkt nach Einschalten (1-4 Tage) beträgt $126,4\% \pm 23,0$ des MEP vor der gepaarten Stimulation.

Bei 6 Patienten konnte eine weitere Untersuchung der PAS-Antwort nach 3 Monaten erfolgen. Der Mittelwert beträgt $125,0\% \pm 26,3$ des MEP vor der gepaarten Stimulation.

Eine einfaktorielle Varianzanalyse für den Faktor „Zeitpunkt“ zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Messzeitpunkten bei der Subgruppe von 6 Patienten ($p=0,6328$; pre OP: $151,8\% \pm 26,2$; 1-4 Tage ON: $147,0\% \pm 41,3$; 3 Monate ON: $125,0\% \pm 26,3$).

Abbildung 3.3 zeigt die mittlere PAS-Antwort aller jeweils zu den jeweiligen Messzeitpunkten gemessenen Patienten als Balkendiagramm. Da für die Subgruppe der von 6 Patienten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bestanden, wird auf eine gesonderte Darstellung verzichtet.

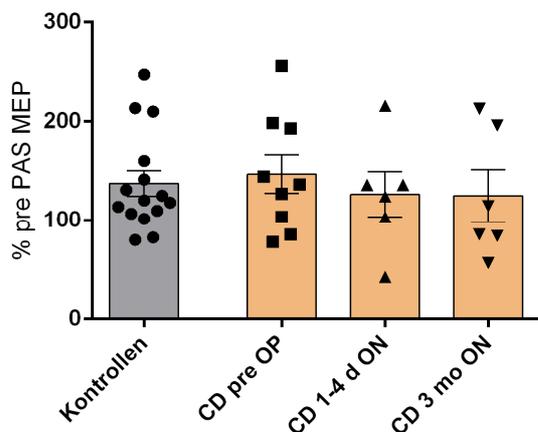


Abbildung 3.3 zeigt die Mittelwerte der jeweiligen Messzeitpunkte als Balkendiagramm. Die mittlere PAS-Antwort der gesunden Kontrollgruppe ist ebenfalls dargestellt.

3.2.3.1 Korrelationen mit klinischen Scores

Die Differenzen der PAS-Mittelwerte sowie die mittlere PAS-Antwort zu den Zeitpunkten „präoperativ“ sowie „3 Monate ON“ wurden mit dem klinischen Effekt der THS, gemessen als relative und absolute Veränderung des TWSTRS-Scores sowie den jeweiligen Absolutwerten unter Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson korreliert.

Es fand sich eine signifikante Korrelation der absoluten Veränderung der PAS-Antwort (prä-OP – post-OP) mit der absoluten Veränderung des TWSTRS (prä-OP – post-OP): $p=0,0095$; $R=0,91$. (Abbildung 3.4)

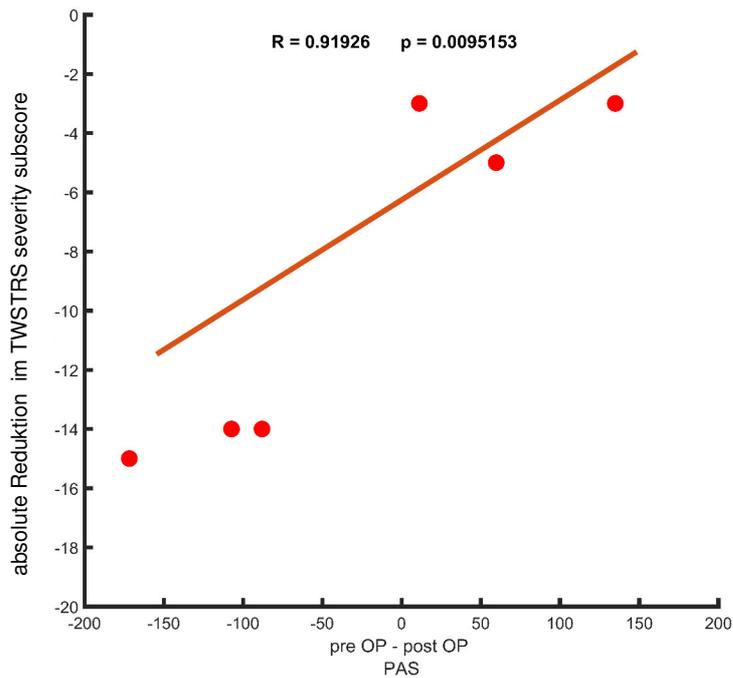


Abbildung 3.4

3. Ergebnisse

Die Korrelation der präoperativen Krankheitsschwere mit der präoperativen PAS-Antwort beträgt $p=0,0202$ und $R=0,75$. (Abbildung 3.5)

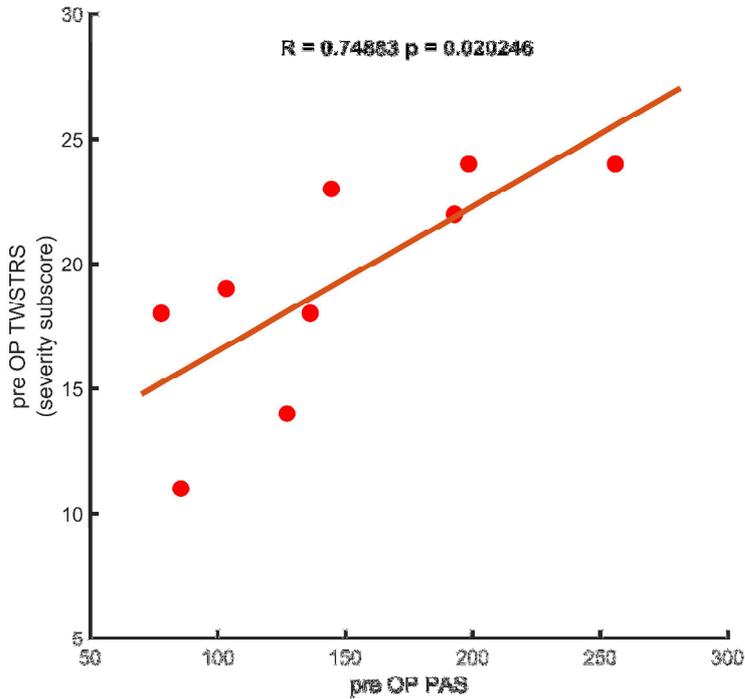


Abbildung 3.5

Die Korrelation des präoperativen PAS mit der prozentualen Verbesserung im TWSTRS beträgt $p=0,0066$ und $R=0,82$. (Abbildung 3.6)

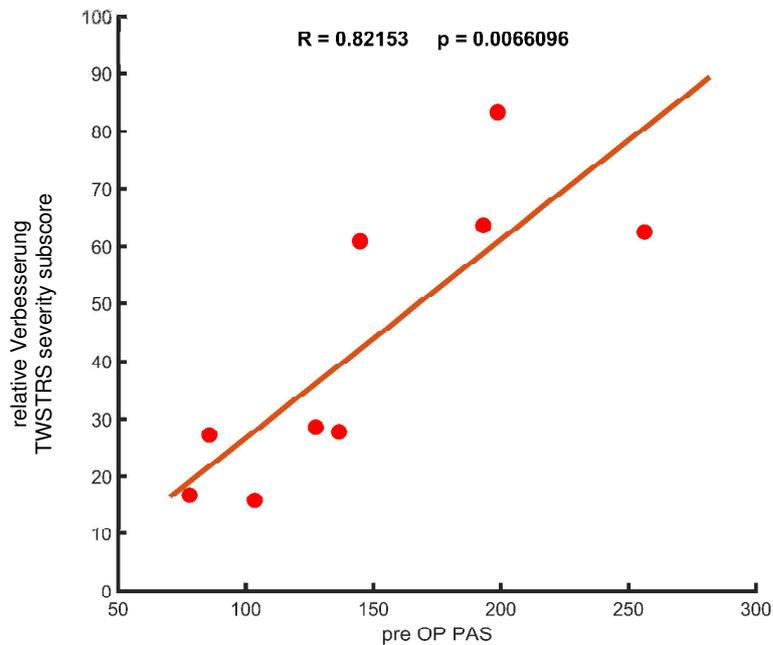


Abbildung 3.6

3. Ergebnisse

Die p-Werte der Korrelationen sind auch nach Korrektur für Mehrfachvergleiche mittels False-Discovery-Rate als signifikant einzuordnen.

3.2.4 Intrakortikale Inhibition kurzer Latenz (SICI)

Die intrakortikale Inhibition wurde bei jedem Probanden für die Latenzen 2 ms und 3 ms bestimmt. Anschließend wurden die Werte für jeden Patienten gemittelt. Abbildung 3.7 zeigt die Mittelwerte der SICI für n= 15 Kontrollprobanden für die Latenzen 2 ms ($33,7\% \pm 6,38$) und 3 ms ($47,8\% \pm 6,3$). Für weitere Vergleiche wurde der Mittelwert der Inhibitionstiefen für 2 ms und 3 ms gebildet. Für die 15 gesunden Kontrollen beträgt er $39,5\% \pm 4,0$. Für die Subgruppe der 10 altergematchten Kontrollen beträgt der Mittelwert $40,1\% \pm 3,9$.

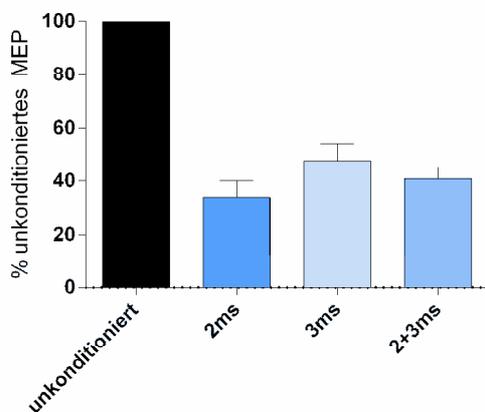


Abbildung 3.7 – Darstellung der SICI der Gesunden Kontrollen für die Interstimulusintervalle 2 und 3 Millisekunden sowie den Mittelwert im Verhältnis zum unkonditionierten Stimulus.

Es konnten für 9 Patienten präoperativ Messungen der intrakortikalen Inhibition durchgeführt werden. Der Mittelwert betrug $29,94\%$ des unkonditionierten MEP (SEM $\pm 7,40$) und unterschied sich nicht signifikant von dem der Gesunden.

Für 7 Patienten konnte die intrakortikale Inhibition zu einem oder zwei Zeitpunkten kurz nach Einschalten (1-4 Tage) der Tiefen Hirnstimulation gemessen werden, der Mittelwert betrug hierbei $27,1\% \pm 9,1$ des unkonditionierten MEP. Der Mittelwert der 6 Patienten, die nach 3 Monaten gemessen werden konnten, betrug $54,0\% \pm 15,8$ des unkonditionierten MEP. Eine einfaktorielle Varianzanalyse für den Faktor „Zeitpunkt“ zeigte für die Subgruppe der 6 Patienten zeigte einen Trend ($p=0,07$; SICI pre OP: $35,7\% \pm 10,4$; SICI 1-4 Tage ON: $28,9\% \pm 9,1$; SICI 3 Monate post OP: $54,0\% \pm 15,8\%$).

3. Ergebnisse

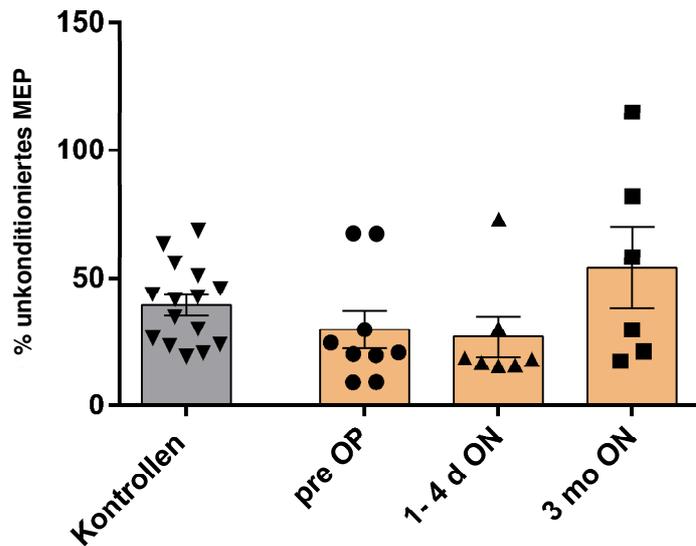


Abbildung 3.8 zeigt die Mittelwerte der SICI der jeweiligen Messzeitpunkte als Balkendiagramm sowie die Einzelwerte. Die SICI der Kontrollgruppe ist ebenfalls dargestellt.

3.2.5 Kortikale Innervationsstille (CSP)

Der Mittelwert der bei den 15 gesunden Kontrollen bestimmten kortikalen Innervationsstille betrug $171 \text{ ms} \pm 5,3$. Die dazu gehörige mittlere MEP-Amplitude lag bei $2,74 \text{ mV} \pm 0,26$. Der für die interindividuelle Vergleichbarkeit gebildete Quotient aus Dauer und MEP-Amplitude lag im Mittelwert bei $70,6 \text{ ms/mV} \pm 6,1$. Für die altersgematchte Subgruppe betragen die Mittelwerte der CSP $168,0 \text{ ms} \pm 5,4$; für die MEP-Amplitude $2,57 \text{ mV} \pm 0,33$ sowie für den Quotienten $74,24 \text{ ms/mV} \pm 8,44$.

Tabelle 3.8 zeigt die bei Patienten mit CD erhobenen Daten für verschiedene Messzeitpunkte: die Dauer der CSP in ms (vom Stimulationsartefakt bis zum Wiederauftreten motorischer Potentiale über $50 \mu\text{V}$), die zu der jeweiligen CSP gehörige mittlere MEP-Amplitude in mV sowie den Quotienten aus CSP-Dauer und MEP-Amplitude.

Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit CD (präoperativ) und gesunden Kontrollen für alle 3 erhobenen Parameter.

| Messzeitpunkt | CSP [ms] | MEP [mV] | CSP/MEP [s/V] |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Präoperativ n=9 | 161,9 ($\pm 6,8$) | 2,23 ($\pm 0,28$) | 85,77 ($\pm 14,60$) |
| 1-4 Tage ON n=7 | 180,1 ($\pm 11,8$) | 2,630 ($\pm 0,18$) | 69,37 ($\pm 5,91$) |
| 3 Monate ON n=6 | 170,7 ($\pm 11,5$) | 2,80 ($\pm 0,70$) | 80,91 ($\pm 18,01$) |

Tabelle 3.8 – Kortikale Innervationsstille, zugehöriges MEP sowie Quotient bei Patienten mit zervikaler Dystonie

3. Ergebnisse

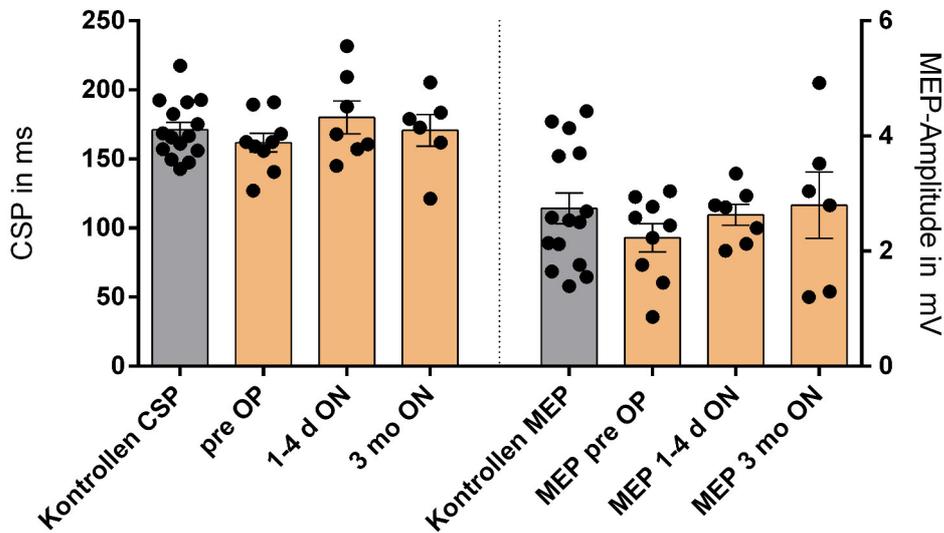


Abbildung 3.9: Grafische Darstellung der CSP und zugehörigen MEP-Amplituden. Zum Vergleich auch Darstellung der Mittelwerte der Kontrollgruppe.

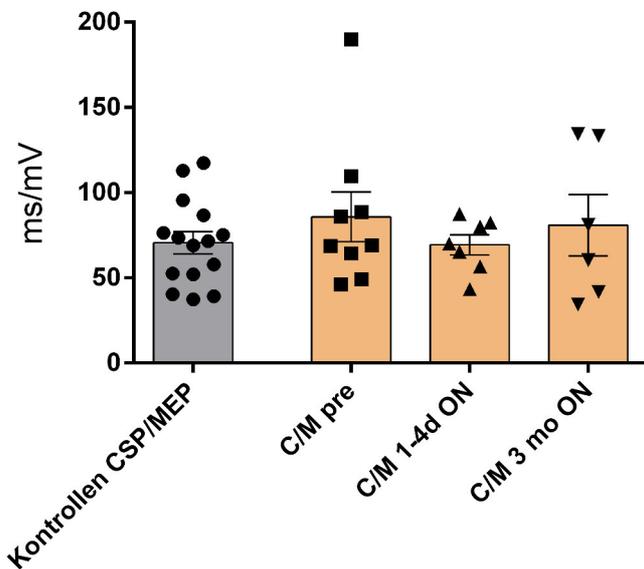


Abbildung 3.10: Grafische Darstellung des für die interindividuelle Vergleichbarkeit gebildeten Quotienten aus CSP-Dauer und zugehöriger MEP-Amplitude. Zum Vergleich auch Darstellung der Mittelwerte der Kontrollgruppe.

Einfaktorielle Varianzanalysen für den Faktor „Messzeitpunkt“ zeigten keinen signifikanten Effekt auf CSP-Dauer die zugehörige MEP-Amplitude sowie des hieraus gebildeten Quotienten innerhalb der Subgruppe von 6 Patienten mit CD.

3.3 Ergebnisse der Patienten mit tardiver Dystonie

Analog zu der Auswertung bei CD werden auch hier zunächst die ohne Stimulation erhobenen Werte bei Patienten mit TD (OFF Messung) mit denen der gesunden Kontrollen verglichen, um krankheitsbezogene Unterschiede zu evaluieren. In einem zweiten Schritt wird der Einfluss der THS auf die bei TD Patienten erhobenen Parameter untersucht und die verschiedenen Messzeitpunkte unter Stimulation in der Gruppe der TD Patienten berücksichtigt.

Die Angaben im Text stellen Mittelwerte \pm Standardfehler (SEM) dar.

3.3.1 Motorische Schwellen

Tabelle 3.9 zeigt die Mittelwerte der motorischen Ruheschwelle (RMT) und aktiven motorischen Schwelle (AMT) für gesunde Kontrollen und Patienten mit tardiver Dystonie.

| | Gesunde n=15 | | TD ON n=9 | | TD OFF n=9 | |
|-------------------|-----------------|------|--------------|------|---------------|------|
| | RMT | AMT | RMT | AMT | RMT | AMT |
| Mittelwert | 43,3 | 37,6 | 47,3 | 42,6 | 48,3 | 42,0 |
| SEM | 1,6 | 1,4 | 2,5 | 2,4 | 2,9 | 3,6 |

Tabelle 3.9 – Motorische Schwellen der gesunden Kontrollen und der Patienten mit zervikaler Dystonie

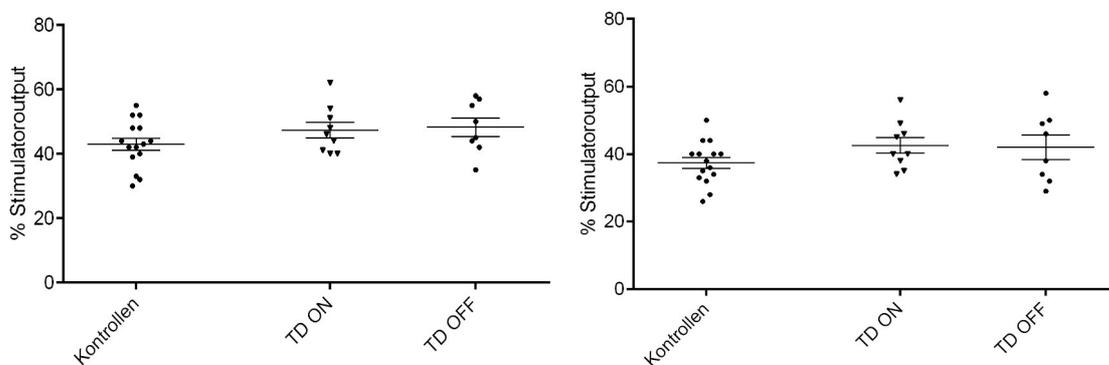


Abbildung 3.11: Scatter-Plots der Werte der A) motorischen Ruheschwellen (RMT) und B) aktiven motorischen Schwellen (AMT) von gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit tardiver Dystonie im Stimulations ON und OFF

Ungepaarte t-Tests zeigten keinen Unterschied der AMT und RMT zwischen TD-Patienten und gesunden Probanden. Ein gepaarter t-Test zeigte keine Unterschiede der AMT und RMT bei den TD-Patienten für die Bedingung ON und OFF Stimulation.

3. Ergebnisse

3.3.2 Stimulus-Antwort-Kurven

Beginnend bei der individuellen motorischen Ruheschwelle (RMT) wurde für jeden Patienten die Stimulationsintensität der transkraniellen Magnetstimulation um 10% der Ruheschwelle gesteigert und 10 MEPs aufgenommen und diese gemittelt. Die MEP-Amplituden wurden anschließend gegen die Stimulationsintensität aufgetragen.

Von 9 TD Patienten wurden die Messungen für die Bedingung ON- und OFF-Stimulation durchgeführt. Die Mittelwerte mit Standardfehler und die entsprechende Stimulationsintensität finden sich in Tabelle 3.10.

| | ON | | OFF | |
|---------|-----------|------|-----------|------|
| | MEP in mV | SEM | MEP in mV | SEM |
| RMT | 0.16 | 0.02 | 0.13 | 0.02 |
| RMT+10% | 0.33 | 0.06 | 0.28 | 0.03 |
| RMT+20% | 0.69 | 0.15 | 0.50 | 0.10 |
| RMT+30% | 0.90 | 0.21 | 0.82 | 0.20 |
| RMT+40% | 1.09 | 0.20 | 1.02 | 0.28 |
| RMT+50% | 1.12 | 0.16 | 1.12 | 0.27 |

Tabelle 3.10 – Stimulus-Antwort-Kurve der Patienten mit tardiver Dystonie im Stimulations-ON und –OFF

Ungepaarte t-Tests zeigen für keine Stimulationsintensität einen signifikanten Unterschied der MEP-Amplituden im Vergleich mit den gesunden Kontrollen.

Eine Varianzanalyse für Messwiederholungen innerhalb der 9 Patienten mit TD zeigte keinen signifikanten Effekt für den Faktor „Stimulation“ und einen signifikanten Effekt für den Faktor „Stimulationsintensität“ ($p=0,001$; $F=8,554$), jedoch keine signifikante Interaktion der Faktoren „Stimulation“ und „Stimulationsintensität“

3. Ergebnisse

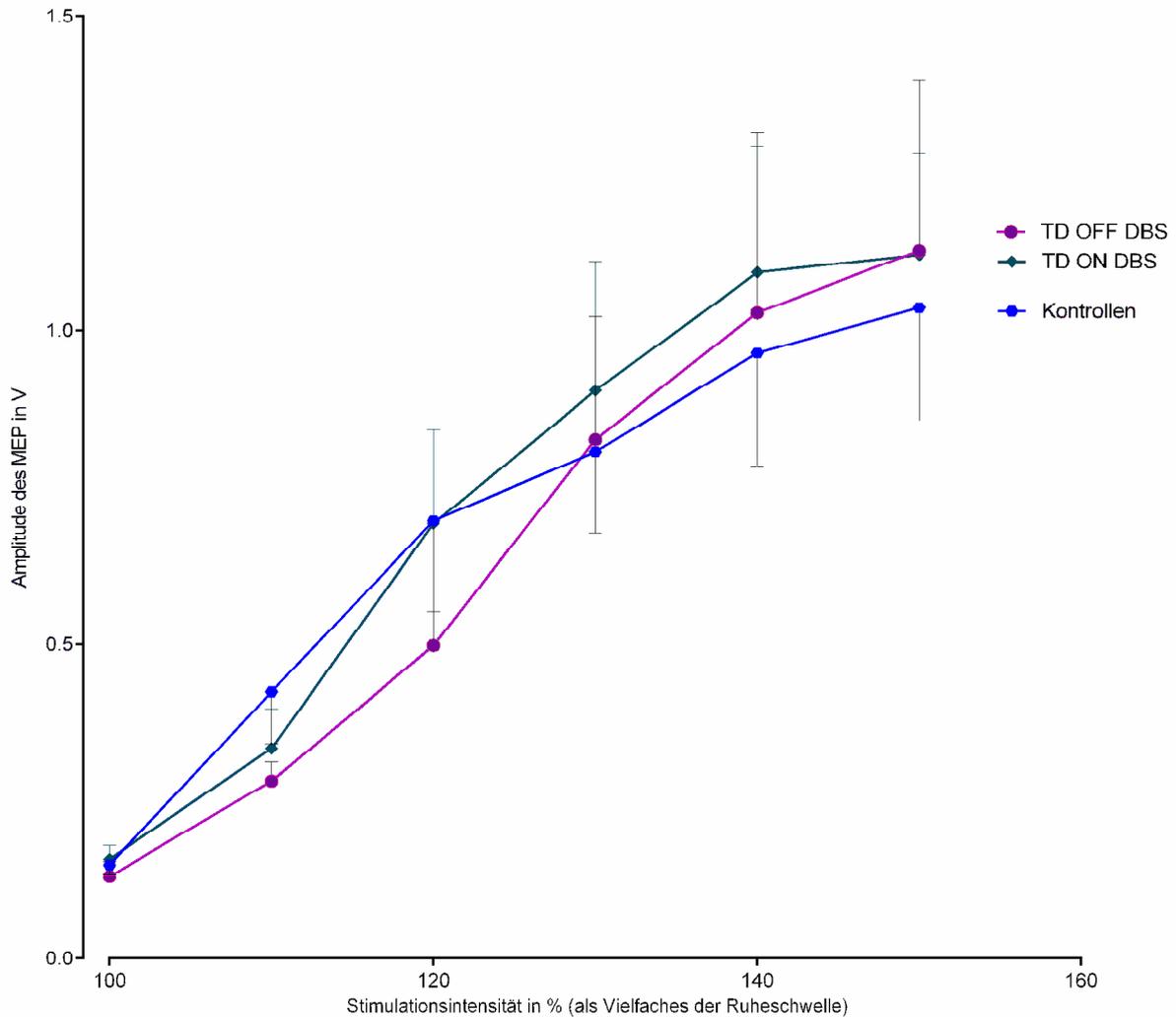


Abbildung 3.12: Visualisierung der Stimulus-Antwort-Kurve der Patienten mit TD zu 2 verschiedenen Messzeitpunkten sowie die gesunden Kontrollen. Dargestellt resultierende MEP-Amplitude bei steigender Stimulationsintensität. Die Stimulationsintensität ist zur Normalisierung als Vielfaches der individuellen motorischen Ruheschwelle ausgedrückt.

3.3.3 Gepaarte assoziative Stimulation (PAS)

Mit eingeschaltetem Stimulator zeigten Patienten mit tardiver Dystonie eine mittlere PAS-Antwort von $134,0\% \pm 20,96$ ($n=9$). Nachdem Abschalten betrug dieser Wert $134,9\% \pm 20,09$ ($n=7$) und zeigte somit keinen signifikanten Unterschied zu den gesunden Kontrollen (Kontrollen vs. ON: $p=0,88$; Kontrollen vs. OFF: $p=0,85$).

3. Ergebnisse

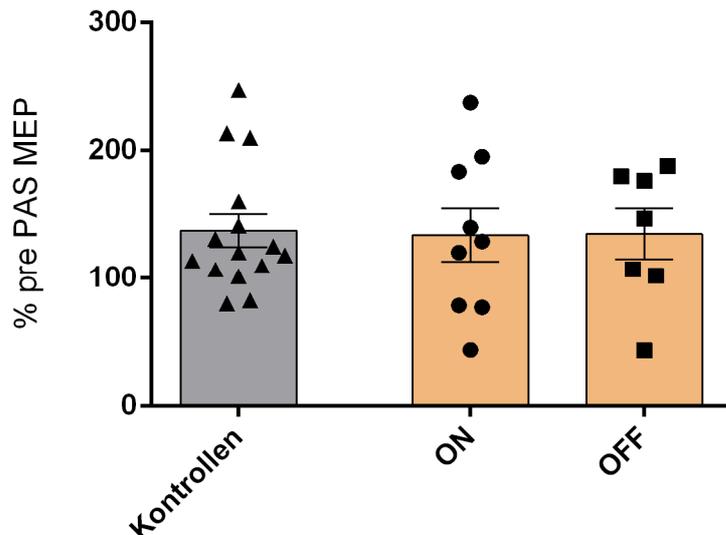


Abbildung 3.13: Darstellung der PAS-Antwort als Relativwert zum MEP vor der gepaarten assoziativen Stimulation jeweils mit ein- und ausgeschaltetem Hirnschrittmacher bei 9 bzw. 7 Patienten. Der Mittelwert der Kontrollgruppe (n=15) ist ebenfalls der Anschaulichkeit halber dargestellt.

Da die Patienten unterschiedlich auf das Abschalten der Stimulation reagierten, wurden die Patienten mit schneller Wiederkehr ihrer Symptome nach Abschalten der Stimulation (n=4, „fast responder“) und verzögerter Wiederkehr der Symptome (n=5, „slow responder“) noch einmal getrennt betrachtet. Die mittlere PAS-Antwort der Patienten mit schneller Symptomwiederkehr (fast) im eingeschalteten Zustand lag bei $130,9\% \pm 24,1$, für Patienten mit verzögerter Symptomwiederkehr bei $136,5\% \pm 35,1$. Nach Abschalten des Stimulators lag die mittlere PAS-Antwort bei Patienten mit schneller Symptomwiederkehr bei $182,3\% \pm 5,9$, bei Patienten mit verzögerter Symptomwiederkehr bei $115,9\% \pm 23,0$. Da die Stärke der wiederkehrenden Bewegungsstörung eine länger dauernde Messung nicht gestattete, konnte bei nur 2 der 4 Patienten mit schneller Symptomwiederkehr die Bestimmung der PAS-Antwort erfolgen und bleibt daher deskriptiv.

3. Ergebnisse

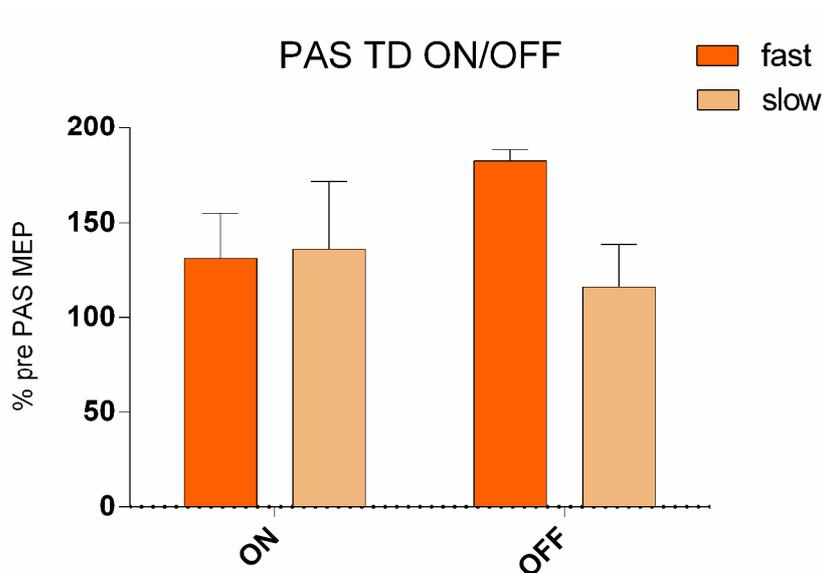


Abbildung 3.14: Darstellung der mittleren PAS-Antwort in Bezug auf die MEP-Amplitude vor der gepaarten assoziierten Stimulation für Patienten mit tardiver Dystonie, aufgeteilt nach Latenz bis zur Symptomwiederkehr.

3.3.4 Intrakortikale Inhibition kurzer Latenz (SICI)

Bei 9 Patienten mit tardiver Dystonie konnte die intrakortikale Inhibition für die Interstimulusintervalle 2 ms und 3 ms bestimmt werden. Die relative MEP-Amplitude im Vergleich zum unkonditionierten MEP wurde für jeden Patienten für beide Interstimulusintervalle gemittelt. Mit eingeschaltetem Hirnschrittmacher betrug die SICI $53,9\% \pm 12,7$ ($n=9$) des unkonditionierten MEP; nach Abschalten des Schrittmachers lag die SICI bei $49,6\% \pm 7,0$ ($n=8$) und unterschied sich damit nicht signifikant von der gesunden Kontrollgruppe.

Ein gepaarter t-Test für die 8 Patienten, für die zu beiden Zeitpunkten der Parameter erhoben werden konnte, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen ein- und ausgeschaltetem Zustand.

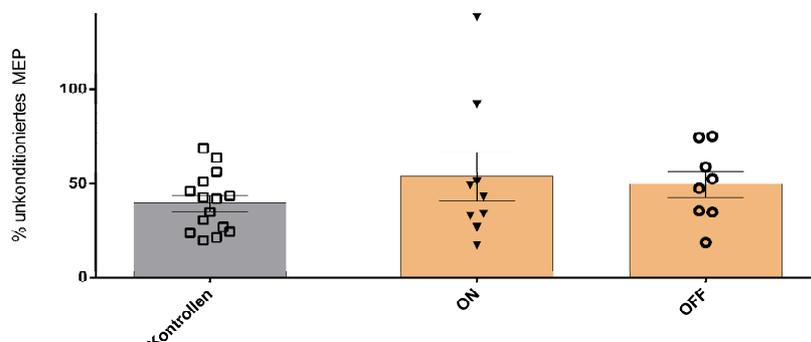


Abbildung 3.15: Darstellung der intrakortikalen Inhibition kurzer Latenz (SICI) für Patienten mit tardiver Dystonie mit ein- und ausgeschaltetem Hirnschrittmacher. Die Höhe der Balken entspricht dem Anteil des Mittelwertes der MEPs für die Interstimulusintervalle 2 und 3 Millisekunden am unkonditionierten MEP. Der Referenzwert der Kontrollen wird zum Vergleich mit dargestellt.

3. Ergebnisse

Teilt man die Patienten in Untergruppen entsprechend der Latenz bis zur Symptomwiederkehr, ergibt sich für die Gruppe mit verzögerter Symptomwiederkehr („slow responder“; n=5) eine mittlere SICI von $64,5\% \pm 25,70$ im Stimulations-ON und von $53,6\% \pm 7,0$ im OFF. Die Patienten mit schneller Wiederkehr ihrer Symptome („fast responder“; n=4) zeigte eine mittlere SICI von $47,99\%$ (SEM $\pm 16,00$) im eingeschalteten Zustand und $46,95\%$ (SEM $\pm 12,50$) im ausgeschalteten Zustand.

Aufgrund der kleinen Subgruppen erfolgte eine weitere Analyse mit nicht-parametrischen Tests, die keine signifikanten Unterschiede zwischen slow-respondern und fast-respondern für die beiden Stimulationszustände ON und OFF ergaben.

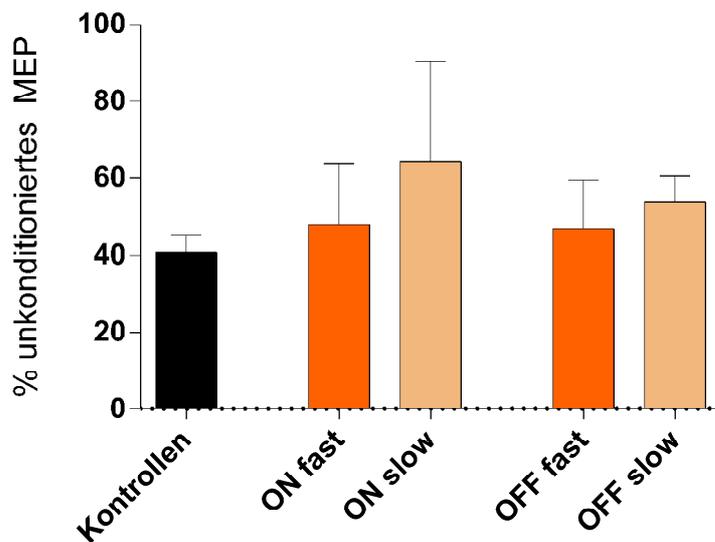


Abbildung 3.16: Darstellung der intrakortikalen Inhibition kurzer Latenz (SICI) für Patienten mit tardiver Dystonie mit ein- und ausgeschaltetem Hirnschrittmacher, getrennt in Untergruppen entsprechend der Latenz bis zur Wiederkehr der Symptome nach Abschalten. Die Höhe der Balken entspricht dem Anteil des Mittelwertes der MEPs für die Interstimulusintervalle 2 und 3 Millisekunden am unconditionierten MEP.

3.3.5 Kortikale Innervationsstille (CSP)

Tabelle 3.11 zeigt für die beiden Stimulationszustände die Mittelwerte der Dauer der kortikalen Innervationsstille, die zugehörige MEP-Amplitude sowie den Quotienten. Zu jedem Messzeitpunkt wurden 10 MEPs aufgezeichnet und diese gemittelt.

Es fand sich kein signifikanter Unterschied für die genannten Parameter zwischen TD Patienten und gesunden Kontrollen.

3. Ergebnisse

Verbundene t-Tests zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen ON und OFF Stimulation bei TD für die Parameter Dauer, Amplitude oder Quotienten (Subgruppe von n=7 Patienten).

| Stimulation | CSP in ms | MEP Amplitude in mV | Quotient CSP/MEP in s/V |
|-------------------|-------------------|---------------------|-------------------------|
| ON n=9 | 169,70 (±9,98) | 1,92 (±0,28) | 99,68 (±14,56) |
| OFF n=7 | 177,4 (±8,10) | 1,82 (±0,26) | 105,40 (±10,92) |

Tabelle 3.11 – Kortikale Innervationsstille, zugehöriges MEP und Quotient der Patienten mit tardiver Dystonie

CSP der Responder-Subgruppen

Tabelle 3.12 zeigt für die beiden Stimulationszustände sowie nach schneller und langsamer Symptomwiederkehr aufgetrennt die Mittelwerte der Dauer der kortikalen Innervationsstille, die zugehörige MEP-Amplitude sowie den Quotienten. Zu jedem Messzeitpunkt wurden 10 MEPs aufgezeichnet und diese gemittelt. Bei zwei Patienten der fast-responder Gruppe kehrten die Symptome so schnell wieder, dass keine Messung der Parameter im ausgeschalteten Zustand erfolgen konnte. Die Beschreibung der Mittelwerte bleibt daher rein deskriptiv.

| Stimulation | CSP in ms | | MEP Amplitude in mV | | Quotient CSP/MEP in s/V | |
|-------------|-------------------|-------------------|---------------------|-----------------|-------------------------|-------------------|
| | Fast | Slow | Fast | Slow | Fast | slow |
| ON | 176,5 (±17,80) | 168,0 (±9,88) | 1,91 (±0,60) | 2,01 (±0,10) | 114,60 (±28,34) | 83,91 (±4,903) |
| OFF | 198,7 (±5,58) | 172,9 (±11,19) | 2,27 (±0,88) | 1,60 (±0,15) | 101,80 (±36,93) | 110,5 (±8,80) |

Tabelle 3.12 – Kortikale Innervationsstille, zugehöriges MEP sowie Quotient nach Subgruppen bei Patienten mit tardiver Dystonie

3.4 Langzeitverläufe von zwei Patienten mit tardiver Dystonie

3.4.1 Veränderung der kortikalen Funktionen durch tiefe Hirnstimulation

Bei einem Patienten mit tardiver Dystonie konnte die Veränderung der kortikalen Funktionen präoperativ sowie zu mehreren Zeitpunkten postoperativ untersucht werden. Die berichteten Messwerte sind deskriptiv gehalten.

3.4.1.1 PAS

Präoperativ betrug die PAS-Antwort $164,7\% \pm 9,0$; 2 Tage nach Einschalten $105,9\% \pm 3,5$; 6 Tage nach Einschalten $142,9\% \pm 2,3$ und 3 Monate nach Einschalten $109,0\% \pm 3,9$. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die MEP-Amplitude vor der Intervention zum jeweiligen Messzeitpunkt.

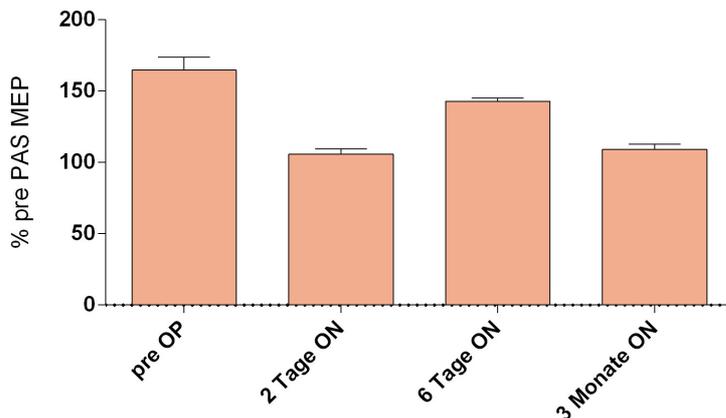


Abbildung 3.17: Veränderung der PAS-Antwort bei einem Patienten mit tardiver Dystonie. Die Balken stellen die Mittelwerte aus je 15 MEPs 0, 15 und 30 Minuten nach der PAS dar. Die Balkenhöhe bezeichnet die relative MEP-Amplitude im Vergleich zum jeweiligen MEP vor der Intervention.

3.4.1.2 SICI

An jedem Messzeitpunkt wurden je 15 MEPs für die Interstimulusintervalle 2 ms und 3 ms aufgezeichnet, gemittelt und jeweils als Relativwert zum unconditionierten MEP ausgedrückt. Präoperativ betrug die SICI $69,2\% \pm 3,2$; 2 Tage nach Einschalten des Hirnschrittmachers $59,11\% \pm 3,4$; 6 Tage nach Einschalten $35,2\% \pm 4,2$ und 3 Monate nach Einschalten $71,7\% \pm 4,5$.

3. Ergebnisse

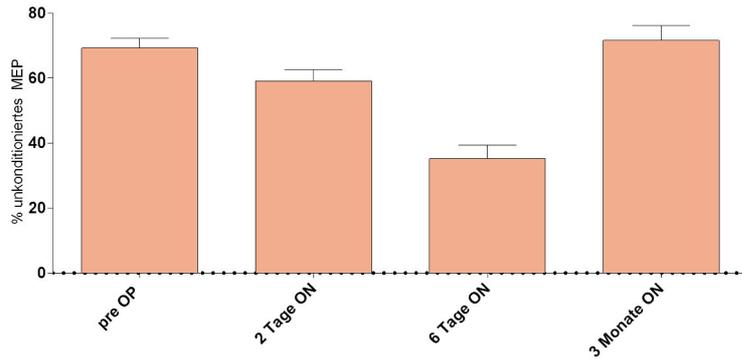


Abbildung 3.18: Darstellung der intrakortikalen Inhibition kurzer Latenz (SICI). Die Höhe der Balken entspricht dem Anteil des Mittelwertes der MEPs für die Interstimulusintervalle 2 und 3 Millisekunden am unconditionierten MEP.

3.4.1.3 CSP

Tabelle zeigt zu den verschiedenen Messzeitpunkten die Mittelwerte der Dauer der kortikalen Innervationsstille, die zugehörige MEP-Amplitude sowie den Quotienten. Zu jedem Messzeitpunkt wurden 10 MEPs aufgezeichnet.

| Messzeitpunkt | CSP in ms | MEP Amplitude in mV | Quotient CSP/MEP in s/V |
|---------------|-----------|---------------------|-------------------------|
| Präoperativ | 179,61 | 3,00 | 59,90 |
| 2 Tage ON | 189,85 | 3,40 | 55,99 |
| 6 Tage ON | 172,25 | 2,48 | 69,50 |
| 3 Monate ON | 177,64 | 2,97 | 59,79 |

Tabelle 3.13: Verlauf von kortikaler Innervationsstille, zugehörigem MEP und Quotienten nach Implantation der THS bei einem Patienten mit tardiver Dystonie

3.4.2 Veränderung der kortikalen Funktionen nach Abschalten der tiefen Hirnstimulation

Bei einer Patientin blieb eine Wiederkehr der Symptome aus, sodass die Messungen mit ausgeschaltetem Stimulator zu den Zeitpunkten 3 Tage, 6 Tage, 3 Monate und 1 Jahr nach Abschalten des Stimulators wiederholt werden konnten. Bei fortbestehender Symptombefreiheit wurde der Stimulator bis zur Fertigstellung dieser Arbeit (Mai 2016) nicht wieder eingeschaltet. Die berichteten Werte sind deskriptiv.

3.4.2.1 PAS

Für die Beurteilung der PAS-Antwort wurden zu jedem Messzeitpunkt 20 MEPs für 0, 15 und 30 Minuten nach der gepaarten assoziativen Stimulation gemittelt und als Vielfaches der

3. Ergebnisse

MEP-Amplitude vor der Intervention ausgedrückt. Tabelle 3.14 zeigt die mittlere PAS-Antwort und den zugehörigen Standardfehler zu den jeweiligen Messzeitpunkten.

| Messzeitpunkt | PAS in % pre PAS MEP | SEM |
|---------------|----------------------|---------|
| ON | 198,7 | ± 12,3 |
| 3 Tage OFF | 157,1 | ± 10,8 |
| 6 Tage OFF | 121,0 | ± 8,4 |
| 3 Monate OFF | 179,4 | ± 11,90 |
| 1 Jahr OFF | 180,0 | ± 16,3 |

Tabelle 3.14 – PAS im Verlauf bei einer Patienten mit tardiver Dystonie nach dauerhaftem Abschalten der THS.

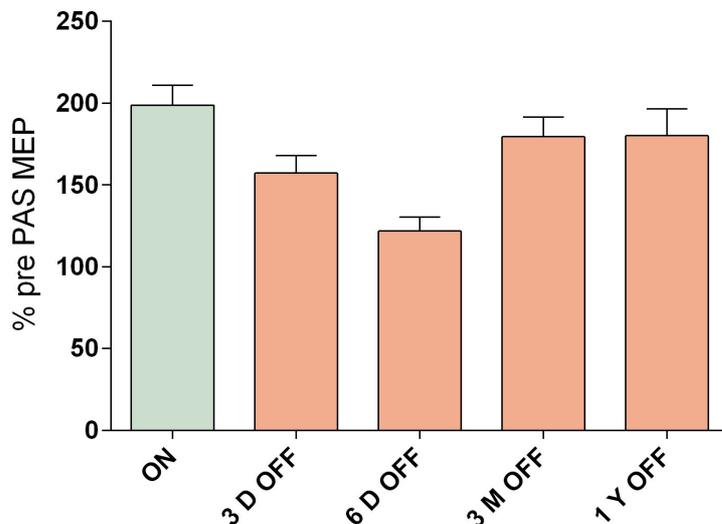


Abbildung 3.19: Veränderung PAS-Antwort bei einer Patienten mit tardiver Dystonie nach Abschalten des Stimulators. Die Balken stellen die Mittelwerte aus je 10 MEPs 0, 15 und 30 Minuten nach der PAS dar. Die Balkenhöhe bezeichnet die relative MEP-Amplitude im Vergleich zum jeweiligen MEP vor der Intervention.

3.4.2.2 SICI

Für die Berechnung der intrakortikalen Inhibition wurden zu jedem Messzeitpunkt die MEP-Amplituden für die Interstimulusintervalle 2 ms und 3 ms gemittelt und als Relativwert des unkonditionierten MEPs ausgedrückt. Tabelle 3.15 zeigt die mittlere SICI und den zugehörigen Standardfehler zu den jeweiligen Messzeitpunkten.

| Messzeitpunkt | SICI in % unkonditioniertes MEP | SEM |
|---------------|---------------------------------|-------|
| ON | 35,1 | ± 7,4 |
| 3 Tage OFF | 35,0 | ± 4,1 |
| 6 Tage OFF | 54,9 | ± 4,3 |
| 3 Monate OFF | 55,6 | ± 5,7 |
| 1 Jahr OFF | 43,7 | ± 4,9 |

Tabelle 3.15 - SICI im Langzeitverlauf bei einer Patienten mit tardiver Dystonie nach dauerhaftem Abschalten der THS.

3. Ergebnisse

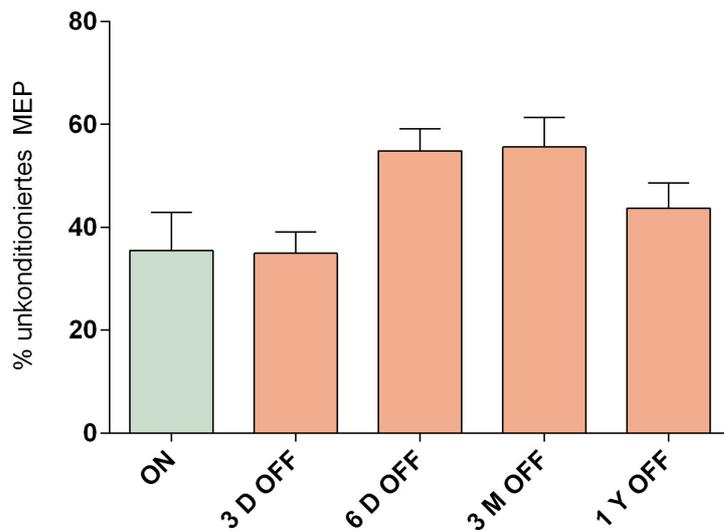


Abbildung 3.20: Darstellung der intrakortikalen Inhibition kurzer Latenz (SICI) für eine Patientin mit tardiver Dystonie nach Abschalten des Stimulators. Die Höhe der Balken entspricht dem Anteil des Mittelwertes der MEPs für die Interstimulusintervalle 2 und 3 Millisekunden am unconditionierten MEP.

3.4.2.3 CSP

Tabelle 3.16 zeigt zu den verschiedenen Messzeitpunkten die Mittelwerte der Dauer der kortikalen Innervationsstille, die zugehörige MEP-Amplitude sowie den Quotienten. Zu jedem Messzeitpunkt wurden 10 MEPs aufgezeichnet.

| Messzeitpunkt | CSP in ms | MEP Amplitude in mV | Quotient CSP/MEP in s/V |
|---------------|-----------|---------------------|-------------------------|
| ON | 189,18 | 1,83 | 103,11 |
| 3 Tage OFF | 183,72 | 1,27 | 144,06 |
| 6 Tage OFF | 167,96 | 1,09 | 152,93 |
| 3 Monate OFF | 184,24 | 0,95 | 192,79 |
| 1 Jahr OFF | 185,75 | 1,40 | 131,97 |

Tabelle 3.16 – kortikale Innervationsstille, zugehöriges MEP sowie Quotient im Verlauf bei einer Patienten mit tardiver Dystonie nach dauerhaftem Abschalten der THS.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Veränderungen von Parametern der kortikalen Erregbarkeit und Plastizität durch THS bei zwei Gruppen von Patienten mit Dystonie untersucht. Obwohl im Gruppenvergleich keine Unterschiede zwischen Kontrollen und Dystonieklienten bzw. zwischen den Stimulationsbedingungen gezeigt werden konnten, wird die Bedeutung der neurophysiologischen Marker in der Betrachtung individuellen Verläufe der klinischen Veränderungen nachweisbar.

Das bedeutendste Ergebnis stellt die signifikante Korrelation der nach THS gemessenen Veränderung im TWSTRS-Score bei Patienten mit zervikaler Dystonie mit der Reduktion der kortikalen Plastizität dar. Darüber hinaus ist die signifikante Korrelation zwischen präoperativer Plastizität und Reduktion der Krankheitsschwere durch THS von klinischer Bedeutung und sollte in zukünftigen Studien als potentieller prädiktiver Parameter weiter untersucht werden.

Für die Gruppe der Patienten mit tardiver Dystonie konnte erstmals gezeigt werden, dass sich nach mehrjähriger THS die untersuchten neurophysiologischen Marker nicht von den Gesunden unterscheiden und auch nach Abschalten unabhängig vom Wiederauftreten klinischer Symptome stabil bleiben.

Die Ergebnisse werden im Folgenden für die untersuchten Patientengruppen und Einzelfallbeispiele diskutiert.

4.1 Methodische Aspekte

Wie bereits in Kapitel 1.6.1 erwähnt, hängt der durch den Magnetpuls induzierte Stromfluss auch wesentlich von der Ausrichtung des Magnetfeldes zum Leiter – in diesem Falle zum Kortex – ab. Die zervikale Dystonie ist durch anhaltende, unwillkürliche phasische oder tonische Hals- und Kopfbewegungen charakterisiert. Demzufolge sind für die Patienten Kopfbewegungen während der etwa 70minütigen Messungen unvermeidbar. Abweichungen von wenigen Millimetern oder Grad Spulenkipfung vom Hotspot können die Stärke des evozierten Stromflusses im Gewebe und das dadurch ausgelöste MEP in Amplitude verändern.¹⁰⁴

Es erfolgte eine exakte Markierung des Hotspots und der korrespondierenden Spulenposition, um bei unwillkürlichen Kopfbewegungen entsprechend die Position der Spule korrigieren zu können und diese stabil zu halten. Weiterhin stellt eine Muskelkontraktion der Halsmuskulatur ein Bahnungsmanöver - vergleichbar mit dem

4. Diskussion

Jendrassikschen Handgriff – dar, wodurch eine relative Vergrößerung des MEPs bewirkt würde.¹⁰⁵ Kopfbewegung und Muskelanspannung treten gleichzeitig auf. Insgesamt ist dieser Störfaktor dennoch geringer, als in den publizierten Studien an Patienten mit generalisierter Dystonie anzunehmen, da sich bei den hier untersuchten Patienten die unwillkürliche Innervation nur auf die Halsmuskulatur beschränkt und Rumpf und Hände ausspart.

Ob der Summeneffekt von Bahnung und Abweichung vom Hotspot insgesamt eine Erhöhung oder Verminderung der aufgezeichneten MEPs zur Folge hat, kann jedoch nicht beantwortet werden, sodass hierin eine Ursache der Varianz der erhobenen Daten angenommen werden kann. Die Referenzwerte der gesunden Kontrollgruppe entsprechen weitgehend bereits publizierten Daten, sodass zumindest schwerwiegende systematische Fehler ausgeschlossen werden können.

Zuletzt sei noch auf den Umstand verwiesen, dass den Patienten im Rahmen der operativen Implantation der THS die Kopfbehaarung entfernt und der Operationssitus im Anschluss mit einem Verband versorgt wird, wodurch nicht zuletzt der Abstand der TMS-Spule zur Schädelkalotte beeinflusst wird. Entsprechend den im Kapitel 1.6.1 dargestellten physikalischen Gesetzen, hat dies einen relevanten Einfluss auf den im Kortex induzierten Stromfluss und somit auch auf die resultierende Erregung.

4.2 Referenzwerte der Kontrollgruppe im Vergleich mit der bestehenden Literatur

Um eine Orientierung über die Qualität der durchgeführten Messungen zu erhalten, sollen diese mit bereits in der verfügbaren Literatur publizierten Daten verglichen werden. Für Patienten tardiver Dystonie liegen keine Studien mit TMS vor, für Patienten mit zervikaler Dystonie existieren Referenzwerte für n=9 Patienten¹⁰⁶.

Zur Qualitätskontrolle der eigenen Ergebnisse sollen die Werte der gesunden Kontrollen mit bereits publizierten Daten aus Arbeiten zur Dystonie verglichen werden. Tab 4.1 zeigt die für gesunde Kontrollen bei anderen Studien erhobenen Mittelwerte. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich diese auf die PAS-Antwort im APB sowie einen Mittelwert für SICl von 2 und 3ms.

4. Diskussion

| Autor, Journal, Jahr | Referenzwerte der gesunden Kontrollen |
|--|---|
| Quartarone, Brain 2009 (organic) n=10 | Keine Absolutwerte. Aus Grafiken: PAS ~ 140%; SICI ~ 35% |
| Quartarone, Brain 2003 (FHD) n=10 | PAS: 179,5%; SICI: 34,6% |
| Di Lazzaro et al, J Physio 2005 n=10 | SICI: 2ms: 36,3 % / 3ms: 52,5% |
| Weise et al., Brain 2006 n=10 | PAS 21.5-Protokoll Aus Grafik: PAS: 130% |
| Tisch et al., Exp Neurology 2007 n=10 | PAS: ~ 150% (aus Grafik, kein Wert) |
| Ruge et al., Brain 2011 n=8 | SICI 37,37% PAS: 160.29% |
| Sale et al., Exp Brain Res 2007 n=10 | PAS 153% (Morgens: 137%; Nachmittags: 170%) |
| Edwards et al., Brain 2003 n=13 | SICI: 40% |
| Kojovic et al., Brain 2013 n=11 | PAS: ~ 140% (aus Grafik) SICI: ~30% (aus Grafik) |
| Koch et al., Brain Stim 2014 n=9 | Werte aus Grafiken : PAS: ~ 150% SICI 2ms : ~ 60% SICI 3ms : ~ 60% |

Tabelle 4.1 – Referenzwerte von PAS und SICI gesunder Kontrollen aus relevanten Publikationen zu Patienten mit Dystonie

Die für die 15 gesunden Kontrollen in dieser Arbeit erhobenen Werte einer SICI von 40,8% und der PAS-Antwort von 141,5% lassen sich somit in publizierten Daten wiederfinden.

4.3 Kortikale Funktionen bei Patienten mit zervikaler Dystonie

Plastizität bei zervikaler Dystonie

Die 9 Patienten mit zervikaler Dystonie zeigten eine mittlere PAS-Antwort von 146,5%. Diese ist im Mittelwert nicht statistisch signifikant höher als bei den 15 gesunden Kontrollen (141,5%) respektive bei den 10 altersgematchten Kontrollen (146,9%).

Für Patienten mit generalisierter Dystonie sowie für Patienten mit tätigkeitsspezifischer fokaler Dystonie der Hände ist ein verstärktes Ansprechen auf plastizitätsinduzierende Stimulationsprotokolle wie die gepaarte assoziierte Stimulation beschrieben. Der Arbeit von Ruge et al.⁷⁷ lässt sich für 8 Patienten mit generalisierter Dystonie eine mittlere PAS-Antwort

4. Diskussion

von etwa 200% entnehmen, Quartarone et al.³⁶ berichten für 10 Patienten mit Schreibkrampf eine Erhöhung auf über 300% des Wertes vor der gepaarten Stimulation. Für ein Kollektiv von 9 Patienten mit zervikaler Dystonie existiert jedoch eine Arbeit von Koch et al., die eine PAS-Antwort von etwa 150% im APB beschreibt und somit mit den in der vorliegenden Arbeit erhobenen Werten kongruent ist.¹⁰⁶ Hierbei ist anzumerken, dass in den meisten erwähnten Arbeiten die MEPs der PAS-Antwort in Körperteilen abgeleitet wurden, die von der Dystonie mitbetroffen waren und deren muskuläre Voraktivierung daher fluktuierte. Da Voraktivierung zu erhöhten MEPs führt, ist eine Überlagerung mit dem PAS-Effekt anzunehmen. In der vorliegenden Arbeit war im Kollektiv der Patienten mit zervikaler Dystonie keiner im Bereich der Handmuskeln betroffen.

Die Korrelation von präoperativer Krankheitsschwere mit der präoperativ gemessenen Plastizität lässt jedoch vermuten, dass auch bei Patienten mit klinisch ausgeprägter zervikaler Dystonie eine erhöhte LTP-artige Plastizität an der Krankheitsmanifestation beteiligt ist. Diese Ergebnisse sind kongruent mit aktuellen pathophysiologischen Konzepten der Krankheitsentstehung, die einer erhöhten Suszeptibilität für plastische Veränderungen eine wesentliche Bedeutung beimessen.¹³

Modulation der Plastizität unter Tiefer Hirnstimulation

Nach Einschalten der Tiefen Hirnstimulation konnte sowohl kurzfristig als auch nach 3 Monaten eine Reduktion der PAS-Antwort auf das Level der gesunden Kontrollgruppe beobachtet werden, jedoch ohne dass diese Veränderung statistisch signifikant war. Dieser Verlauf wurde von Ruge et al.¹⁰⁷ bei 8 Patienten mit generalisierter Dystonie in gleicher Form beschrieben werden, bei denen sich innerhalb von 3 Monaten nach Einschalten eine initiale Suppression der PAS-Antwort mit anschließender Renormalisierung auf das Level der Kontrollgruppe zeigte. Als Ursache dieser „unterdrückten Plastizität“ wird die Aktivierung von inhibitorischen pallido-thalamo-kortikalen Projektionen über den GPi diskutiert.¹⁰⁸

Eine hohe PAS-Antwort im Stimulations-ON für Patienten mit generalisierter Dystonie ist mit einem anhaltenden Effekt auch nach Abschalten des Stimulators assoziiert. Eine erhöhte Plastizität soll helfen, „falsche“ motorische Programme neu zu überschreiben und begünstigt die plastische Reorganisation (engl. „re-wiring“) in motorischen Schleifen und dadurch auch das Fortbestehen nach Abschalten der Stimulation.¹⁰⁷

Es zeigten sich mehrere signifikante Korrelationen der zwischen klinischem Effekt und Veränderungen der kortikalen Plastizität.

So zeigten die Patienten, die sehr gut von der THS profitierten, eine Reduktion der Plastizität. Die Verbesserung im TWSTRS korrelierte hierbei mit der Abnahme der Plastizität

4. Diskussion

($p=0.0096$). Ein vergleichbarer Zusammenhang des klinischen Effektes, ausgedrückt in Veränderung im BFMDRS mit der Veränderung der PAS-Antwort wurde von Ruge et al. für Patienten mit generalisierter Dystonie nach kurzzeitigem Abschalten der THS demonstriert.¹⁰⁷

Weiterhin fand sich eine signifikante Korrelation der präoperativen Krankheitsschwere mit der präoperativ ermittelten PAS-Antwort ($p=0.020$). Dieser Zusammenhang bestärkt den potentiellen Wert des PAS als neurophysiologischer Marker der Krankheitsschwere.

Es wurde weiterhin untersucht, ob die präoperative Plastizität als Prädiktor für den Therapieeffekt der THS genutzt werden konnte. Bei Korrelation des präoperativen PAS-Wertes mit der prozentualen Veränderung des TWSTRS-Scores durch THS fand sich eine signifikante Korrelation ($p=0.0066$), wobei eine höhere Plastizität auch mit einer größeren klinischen Verbesserung assoziiert war.

Bislang wurde eine erhöhte Plastizität als pathologischer Faktor der Krankheitsentstehung der Dystonie diskutiert. Die Ergebnisse dieser Arbeit geben zu bedenken, dass eine erhöhte Plastizität für neuromodulatorische Therapien wie die THS jedoch auch einen vorteilhaften Angriffspunkt darstellen könnte. Pathophysiologisch ist denkbar, dass die in den Basalganglien fehlerhaft abgespeicherten Bewegungsprogramme bei Patienten mit höherer Plastizität leichter wieder überschrieben werden können.

Wenngleich die THS als Therapieform für ansonsten therapierefraktäre Fälle der zervikalen Dystonie etabliert ist, existiert doch eine große Streuung im klinischen Ansprechen, ohne dass Prädiktoren existieren, die den Erfolg zuverlässig vorhersagen können.⁵⁸ Die „Modulierbarkeit“ der Plastizität, abgebildet in der PAS-Antwort, wäre im klinischen Alltag ein präoperativ einfach zu erhebender Parameter, der bei der Evaluation für eine THS berücksichtigt und in die finale Entscheidung zur Implantation mit einbezogen werden könnte. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollten ermutigen, dies an größeren Patientengruppen nachzuvollziehen, um den möglicherweise hohen prädiktiven Wert der PAS-Antwort weiter zu untersuchen.

Normale intrakortikale Inhibition bei Patienten mit CD

Die 9 Patienten mit zervikaler Dystonie zeigten mit 29,9% eine intrakortikale Inhibition, die tiefer als die der gesunden Kontrollen (39,5%) ist, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. Koch et al. konnten für ein Kollektiv von 9 Patienten mit CD ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der SICI für die Interstimulusintervalle 2 und 3 ms zu den gesunden Kontrollen nachweisen, jedoch war die Inhibitionstiefe im Mittel geringer als bei den Kontrollen.¹⁰⁶

4. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen im Kontrast zu jenen, die bei Patienten mit tätigkeitsspezifischer fokaler Dystonie der Hand eine verminderte intrakortikale Inhibition (71%, n=10) nachweisen konnten.³⁶ Diese ist nicht nur auf die Zielmuskeln einer Bewegung beschränkt, sondern betrifft auch benachbarte Muskelgruppen. Der Verlust der Umgebungsinhibition wird als ein wesentlicher Faktor angesehen, der ein „Überfließen“ von Aktivität in nicht-benötigte Muskelgruppen bewirkt und somit die für Dystonie charakteristischen Ko-Kontraktionen antagonistischer Muskelgruppen auslöst. Die intrakortikale Inhibition ist zudem keine statische, sondern eine dynamische Funktion, die bei Gesunden vor allem an der Bewegungsinitiierung beteiligt ist und für eine Selektion der für eine spezifische Bewegung benötigten Muskelgruppen benötigt wird. Bei Patienten mit fokalen Dystonien der Hand scheint diese Funktion gestört zu sein.^{19,109}

Auch für generalisierte Dystonie wurde in anderen Studien eine nahezu vollständige Abwesenheit inhibitorischer Aktivität (SICI~90%) gezeigt⁷⁷. Von den 8 Patienten, die in der Arbeit von Ruge et al. untersucht wurden, waren laut den verfügbaren klinischen Daten wenigstens 5 auch im Bereich der oberen Extremitäten betroffen.

Bei allen in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten beschränkte sich die Dystonie ausschließlich auf die kraniozervikale Muskulatur. Dies erklärt möglicherweise die normwertige Inhibition in den kurzen Handmuskeln. Retrospektiv wäre eine gleichzeitige Ableitung motorisch evozierter Potentiale in der kraniozervikalen Muskulatur interessant gewesen, um die Frage zu klären, ob eine möglicherweise verringerte kortikale Inhibition dieser Muskelgruppen zur Manifestation der Dystonie führt.

Keine Veränderung der Stimulus-Antwort-Kurven durch THS

Die Stimulus-Antwort-Kurven der Patienten mit CD unterscheiden zu den 3 gemessenen Zeitpunkten nicht signifikant voneinander.

Ruge et al. konnten ebenfalls keine Veränderung der Stimulus-Antwort-Kurven bei dem Kollektiv der 8 Patienten mit generalisierter Dystonie feststellen, für die jeweils präoperativ sowie 1, 3 und 6 Monate nach Aktivierung der THS eine Stimulus-Antwort-Kurve aufgezeichnet wurde. Zwar wurde von Kühn et al. ein unmittelbarer Effekt der THS auf die kortikale Erregbarkeit⁹⁰ und den Anstieg der Stimulus-Antwort-Kurven beschrieben, welcher auf einen veränderten thalamokortikalen Output zurückgeführt wird. Hier fanden jedoch beide Messungen im Abstand von maximal 120 Minuten zwischen der Messung mit ein- und ausgeschalteter Stimulation, sodass hierbei ein kurzfristiger modulatorischer Effekt der THS angenommen werden muss. Dieser Effekt wird bei dauerhafter Stimulation durch andere Mechanismen möglicherweise kompensiert, wodurch die kortikale Erregbarkeit und somit die Steilheit der Stimulus-Antwort-Kurve wieder das Ausgangsniveau annimmt. Die

4. Diskussion

Ergebnisse von Ruge et al. ließen vermuten, dass diese kompensatorischen Mechanismen einen Monat nach Aktivierung der THS bereits Wirkung zeigen müssen, da hier bereits kein Unterschied mehr zum präoperativen Zustand besteht. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen in der Gruppe der zervikalen Dystonien keine signifikanten Unterschiede der kortikalen Erregbarkeit zu den 3 Messzeitpunkten, was ein Hinweis darauf sein kann, dass die Kompensation des veränderten thalamokortikalen Outputs bereits deutlich schneller geschieht, da bereits 1 – 4 Tage nach Einschalten kein signifikanter Unterschied der Stimulus-Antwort-Kurve mehr messbar war.

Interessanterweise zeigt sich jedoch bei den Patienten mit CD zu allen 3 Messzeitpunkten ein – statistisch jedoch nicht signifikanter – steilerer Anstieg als bei den gesunden Kontrollen. Dies könnte ein Hinweis für eine erhöhte kortikale Erregbarkeit bei zervikaler Dystonie sein, die nicht durch THS moduliert wird. Wie bereits in den Limitationen diskutiert, kann hierfür jedoch auch ein Bahnungseffekt infolge der dystonen Fehlhaltung mit Ko-Kontraktionen ursächlich sein.

Die kortikale Innervationsstille ist bei Patienten mit zervikaler Dystonie nicht verändert und wird durch THS nicht moduliert

Die Kortikale Innervationsstille (CSP) kann bei der Diagnostik ischämischer oder andersgearteter struktureller Läsionen von Bedeutung sein. Eine Arbeit von Young et al. zeigte beispielsweise eine verlängerte CSP nach Pallidotomie¹¹⁰ und Schnitzler et al. konnten bei Patienten mit isolierten fokalen ischämischen Läsionen des Kortex den rein kortikalen Ursprung der frühen und späten Phase der CSP nachweisen.¹¹¹

Da transiente Induktion plastischer Veränderungen die kortikale Erregbarkeit verändert, wurde die CSP im Rahmen dieser Arbeit dennoch untersucht – auch mit dem Hintergedanken, einen intraindividuell stabilen neurophysiologischen Parameter zu haben, der als Qualitätskontrolle für die mehrfach am gleichen Individuum durchgeführten Messungen dienen kann.

Nach Einschalten der THS zeigte sich zu allen späteren Zeitpunkten eine verlängerte CSP sowie eine größere Amplitude des zugehörigen MEPs. Diese Veränderungen waren statistisch jedoch nicht signifikant und unterscheiden sich auch nicht von den Werten der gesunden Kontrollen. Bei Edwards et al. zeigten Träger einer DYT1-Mutation eine verkürzte CSP, unabhängig ob bei ihnen klinisch eine Dystonie bestand oder nicht. Der absolute Unterschied der Dauer der CSP betrug dabei im Mittelwert etwa 40 ms, wenngleich eine andere Methode zur Berechnung als in dieser Arbeit benutzt wurde. Da die elektrophysiologischen Veränderungen auch bei den nicht-manifestierenden Trägern der Mutation nachgewiesen werden konnten, scheinen sie nicht in unmittelbarem

Zusammenhang mit der Ausprägung einer Dystonie zu stehen. Die Abwesenheit dieses Unterschiedes in den Ergebnissen dieser Arbeit ist möglicherweise auf den Trägerstatus der DYT1-Mutation zurückzuführen, der für die Patienten mit CD nicht erhoben wurde.

Die Konstanz der CSP bei Veränderungen der THS wurde bereits bei Kühn et al. und Ruge et al. demonstriert und harmoniert mit den Ergebnissen dieser Arbeit.^{90,107}

4.4 Kortikale Funktionen bei Patienten mit tardiver Dystonie

Plastizität nach chronischer THS bleibt nach Abschalten stabil

Den insgesamt 9 Patienten mit tardiver Dystonie wurden zwischen den Jahren 2003 und 2008 Elektroden zur THS implantiert, zum Zeitpunkt der Messung war der Stimulator also bei jedem Patienten mindestens 36 Monate eingeschaltet. Diese zeigen eine PAS-Antwort, die im Mittelwert den gesunden Kontrollen entspricht und sich durch kurzfristiges Abschalten nicht verändert. Da von diesen Patienten keine Daten von einem Zeitpunkt vor der Implantation der THS existieren, kann nicht differenziert werden, ob die im physiologischen Bereich gemessene Plastizität ein Charakteristikum der tardiven Dystonie darstellt oder ein Langzeiteffekt der THS selbst ist, wie dieser für Patienten mit generalisierter Dystonie beschrieben wurde. Bei Ruge et al. wurde nach 6 Monaten THS bei Patienten mit generalisierter Dystonie eine Annäherung der PAS-Antwort auf den Wert der Kontrollgruppe gezeigt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen nun, dass dieser Effekt bei Fortsetzen der Stimulation über Jahre hinweg bei Patienten mit tardiver Dystonie stabil zu sein scheint. Diese „Renormalisierung“ der Suszeptibilität für kurzfristige plastische Veränderung scheint dann – zumindest für den beobachteten Zeitraum – auch nach Abschalten der THS weiter zu bestehen. In einer anderen Arbeit von Ruge et al. wurde die Stimulation bei 10 Patienten mit DYT1-positiver generalisierter Dystonie abgeschaltet und nach jeweils 2 Tagen die Veränderungen von SICI und PAS gemessen. Bei diesem Kollektiv lag die vorherige Dauer der Stimulation zwischen 5 und 12 Jahren. Beide Parameter zeigten sich hierbei auch nach Abschalten stabil.¹⁰⁷ Dies stützt die bereits diskutierte Hypothese der „Renormalisierung“ durch stabile, plastische Reorganisation nach Aktivierung inhibitorischer pallido-thalamo-kortikaler Projektionen über den GPi. Da dieser Effekt auch bei einer anderen Krankheitsentität reproduzierbar zu sein scheint, lässt sich davon auf eine auch physiologisch bestehende modulatorische Funktion des GPi auf kortikale Plastizität schließen.

Die Rückkehr klinischer Symptome ist hochvariabel

Bemerkenswert war der Zeitverlauf der Symptomwiederkehr nach Abschalten der THS. Vier Patienten zeigten im Intervall von 120 Minuten nach Abschalten eine nahezu vollständige

4. Diskussion

Wiederkehr der vorbekannten Bewegungsstörung in nahezu vollständiger vordokumentierter Ausprägung. Bei fünf Patienten blieb eine Wiederkehr der Symptome innerhalb von 24 Stunden zunächst aus, sodass ein Wiedereinschalten hinausgezögert werden konnte. Bemerkenswerterweise konnte diese OFF-Phase bei einer Patientin bis auf ein Jahr ausgedehnt werden und wird noch gesondert berichtet. Da eine Assoziation zwischen erhöhter Plastizität und der verzögerten Wiederkehr von Symptomen vermutet wird¹⁰⁷, wurden die Patienten in zwei Subgruppen nach Geschwindigkeit der Symptomwiederkehr (*slow*- und *fast-responder*-Gruppe) aufgeteilt und diese getrennt betrachtet. So zeigen beide Gruppen im eingeschalteten Zustand eine etwa gleich hohe mittlere PAS-Antwort, die etwa dem Level der gesunden Kontrollen entspricht und den bekannten und bereits diskutierten Effekt der THS darstellt, überschießende Plastizität zu reduzieren. Nach Abschalten zeigt die Gruppe der Patienten mit schneller Symptomwiederkehr eine deutlich höhere PAS-Antwort als die Patienten, die auch nach Abschalten für mindestens 24 Stunden beschwerdefrei bleiben. Dies kontrastiert Resultate der Arbeit von Ruge et al., die eine Assoziation zwischen erhöhter Plastizität und Fortbestehen der klinischen Wirkung nach Abschalten zeigten und mutmaßten, dass die erhöhte Plastizität zu einem schnelleren „Überschreiben“ der fehlerhaften motorischen Programme beitragen könne. Hier zeigt sich eine umgekehrte Konstellation. Die unmittelbare Veränderung der Suszeptibilität für plastizitätsinduzierende Stimuli durch THS wurde so bei Tisch et al. beschrieben. Anders als bei generalisierten Dystonien tritt sie im untersuchten Patientenkollektiv jedoch nicht zeitgleich mit einer Veränderung der klinischen Symptome auf. Auch bei Ruge et al. zeigte sich die PAS-Antwort nach Abschalten unverändert. Diese Unterschiede sind möglicherweise auf unterschiedliche Pathomechanismen beider Krankheitsentitäten zurückzuführen, die im Kontext der Ergebnisse des einen Patienten diskutiert werden sollen, bei dem auch präoperativ eine Messung der kortikalen Funktionen erfolgen konnte.

Renormalisierung der erhöhten Plastizität bei tardiver Dystonie

Bei dem THS-naiven Patienten mit tardiver Dystonie wurde präoperativ eine höhere PAS-Antwort als der Mittelwert der Kontrollen gemessen. Bisher wurden keine Ergebnisse von TMS-Untersuchungen an Patienten mit TD publiziert, sodass dieser Wert nicht eingeordnet werden kann. Teo et al. diskutieren in einer 2013 erschienenen Übersichtsarbeit⁴³ maladaptive NMDA-Rezeptor-vermittelte synaptische Plastizität infolge von D2-Rezeptor-Hypersensitivierung als Ursache für die Entstehung von tardiven Dyskinesien oder Dystonie. Demzufolge würde durch die Hypersensitivierung im Striatum eine Dysbalance zwischen direktem und indirektem Pathway entstehen, die letztlich zu einem abnormen Output auf den sensomotorischen Kortex und somit zu einer Störung der sensomotorischen Integration führt.

4. Diskussion

Motorische „Programme“ werden dadurch empfindlich gestört und durch maladaptive Plastizität dauerhaft „falsch“ abgespeichert, was das Fortbestehen der Bewegungsstörung nach Absetzen der auslösenden Medikamente erklärt. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten sind insofern mit dieser Hypothese vereinbar, als dass auch bei dem untersuchten Patienten eine gegenüber der Kontrollgruppe erhöhte Plastizität gezeigt werden konnte.

Nach Einschalten der THS kam es bei dem Patienten zu einer unmittelbaren Verbesserung der klinischen Symptome von etwa 50%. Zu allen weiteren Messzeitpunkten war die PAS-Antwort des Patienten gegenüber dem präoperativen Wert vermindert. Nach 3 Monaten konnte mit 109% ein Wert gemessen werden, der unter dem der gesunden Kontrollgruppe (130%) lag. Dieser Verlauf ist somit dem bei primären Dystonien⁷⁷ beschrieben ähnlich. Für tardive Dystonien wurde dies so noch nicht gezeigt. Weiterhin stützen diese Daten die bereits erwähnte Hypothese der Suppression von Plastizität über inhibitorische pallido-thalamo-kortikale¹⁰⁸ Bahnen.

Es ist zu vermuten, dass sich die Pathomechanismen der tardiven Dystonie von denen der idiopathischen oder genetisch bedingten Formen unterscheiden. Durch Dopaminrezeptorantagonisten wird eine Dysbalance der Sensitivität von D1- und D2-Rezeptoren hervorgerufen, die letztlich in einer Überaktivierung des direkten Pathways resultiert. Durch GPi-Stimulation werden inhibitorische thalamo-kortikale Schleifen rekrutiert, die für eine Wiederherstellung des physiologischen Gleichgewichtes zwischen direktem und indirektem Pathway sorgen.

Dieser Mechanismus könnte auch das bei tardiven Dystonien oft beobachtete unmittelbare Ansprechen auf die THS erklären. Bei primären Dystonien führt eine intrinsisch erhöhte Plastizität mutmaßlich zum Abspeichern falscher motorischer Programme in neuronalen Verbindungen und begünstigt somit die Manifestation der Dystonie. Bei der tardiven Dystonie wird die fehlerhafte Prozessierung der Bewegungsprogramme durch eine rezeptorvermittelte Dysbalance bewirkt. Eine Modulation der Informationsverarbeitung durch GPi-Stimulation kann dadurch bei tardiven Dystonien unmittelbar korrigierend wirksam werden, während bei primären Dystonien die „fehlerhaften, exzessiven“ Verknüpfungen erst remoduliert werden.^{77,107}

Eine absolute Aussage, inwiefern bei Patienten mit tardiver Dystonie eine erhöhte Plastizität vorliegt, lässt sich aus den in dieser Arbeit ausgewerteten Daten aufgrund der geringen Fallzahl nicht treffen, da die gemessenen elektrophysiologischen Parameter selbst bei gesunden einer großen Streuung unterliegen.

Die intrakortikale Inhibition bleibt bei Abschalten stabil

Die mittlere SICI mit eingeschaltetem Stimulator betrug 56% und wurde durch Abschalten nur minimal auf 50% verändert. Weder gegenüber den gesunden Kontrollen noch zwischen den beiden Stimulationszuständen zeigt sich ein signifikanter Unterschied.

Dies ist konsistent mit Daten von Kühn et al., wo für Patienten mit generalisierter Dystonie direkt nach Abschalten der THS keine Veränderung der SICI beobachtet werden konnte.⁹⁰

Bei Ruge et al. wurde ebenfalls für Patienten mit generalisierter Dystonie gezeigt, dass auch 2 Tage nach Abschalten der THS noch keine Veränderung der SICI auftrat.¹⁰⁷

Auch eine Unterteilung in Subgruppen hinsichtlich der Latenz bis zur Wiederkehr von Symptomen nach Abschalten zeigte keine Unterschiede der intrakortikalen Inhibition zwischen fast- und slow-responder-Gruppe, weder mit noch ohne Stimulation.

Die Daten des einen Patienten, der auch präoperativ untersucht werden konnte, zeigen hier eine defizitäre intrakortikale Inhibition, die sich nach Einschalten der THS in einem Intervall von 6 Tagen auf das Niveau der gesunden Kontrollgruppe renormalisiert.

Da dies jedoch nur elektrophysiologische Parameter eines einzigen Patienten sind, kann über eine verminderte intrakortikale Inhibition bei tardiver Dystonie nur spekuliert werden. Eine Modulation von Plastizität und intrakortikaler Inhibition durch Beginn der THS kann jedoch bei dem Patienten für beide Parameter festgestellt werden.

Die kortikale Innervationsstille ändert sich durch Abschalten nicht

Für die Kortikale Innervationsstille (CSP) existieren bei Patienten mit tardiver Dystonie keine vergleichbaren Daten. Für die 9 Patienten zeigt sich keine signifikante Veränderung durch Ausschalten der THS, was kongruent ist mit Untersuchungen der CSP im ON und OFF bei Patienten mit anderen Dystonieformen.^{90,107}

Da zwei der Patienten mit schneller Symptomwiederkehr innerhalb von Sekunden nach Abschalten so stark betroffen waren, dass die Messung abgebrochen werden musste und existieren von nur zwei Patienten der fast-Remission Gruppe Werte der CSP im Stimulations-OFF, womit keinerlei statistische Aussagekraft der Subgruppenanalyse gerechtfertigt ist.

Die Stimulus-Antwort-Kurven entsprechen denen von Gesunden und ändern sich nach Abschalten nicht.

Wie in Abbildung 4.1 zu erkennen, bestehen keine Unterschiede zwischen den Stimulus-Antwort-Kurve mit jeweils ein- und ausgeschaltetem Stimulator sowie zur gesunden Kontrollgruppe. Dies legt den Schluss nahe, dass die kortikale Erregbarkeit bei steigender

4. Diskussion

Stimulationsintensität der transkraniellen Magnetstimulation bei Patienten mit tardiver Dystonie nach langjähriger THS gegenüber Gesunden nicht erhöht ist und auch kurzfristig nach Abschalten der Stimulation nicht moduliert wird.

Eine direkte Modulation der kortikalen Erregbarkeit konnte von Kühn et al. und bei Tisch et al. bei Patienten mit generalisierter Dystonie gezeigt werden. Hier entsprach die Stimulus-Antwort-Kurve der Patienten mit eingeschalteter THS den gesunden Kontrollen. Nach Abschalten war der Anstieg der Stimulus-Antwort-Kurve signifikant geringer, die kortikale Erregbarkeit also vermindert. Dies wird mit einer Unterbrechung „fehlerhafter“ neuronaler Entladungsmuster der Basalganglien erklärt, die die physiologische Kommunikation von Thalamus und Kortex beeinträchtigen. Durch THS werden diese supprimiert, sodass insgesamt ein erhöhter Signalfluss von Thalamus an den Kortex resultiert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen diese Hypothese nicht. Weder kurzfristig – also bei den Patienten mit TD direkt nach Abschalten der THS – noch langfristig – also bei den Patienten mit CD über einen Verlauf von 3 Monaten – zeigt sich eine signifikante Veränderung des Anstieges der Stimulus-Antwort-Kurve.

Die Ergebnisse der Patienten mit CD sind somit kongruent mit den Ergebnissen von Ruge et al., die bei 8 Patienten mit primären, generalisierten Dystonien keine Veränderung der Stimulus-Antwort-Kurve über einen Zeitraum von 6 Monaten nach erstmaliger Aktivierung der THS feststellen konnten.

Hier sollte jedoch als methodische Schwäche angemerkt werden, dass bei den 4 Patienten mit unmittelbarer Wiederkehr der Dystonie nach Abschalten beide Messungen nacheinander durchgeführt werden mussten, da die Patienten ein längeres Abschalten nicht tolerierten.

Nachwirkungen des PAS-Effektes können bis zu 24 Stunden andauern¹⁰², sodass möglicherweise eine Überlagerung der beiden Effekte angenommen werden muss. Einerseits würde eine erhöhte kortikale Erregbarkeit durch plastische Veränderungen einen steileren Anstieg der Stimulus-Antwort-Kurve hervorrufen. Da jedoch gleichzeitig die THS deaktiviert ist, verringert sich der thalamokortikale Output. Dies erschwert die weitere Analyse.

Eine Superposition aller Stimulus-Antwort-Kurven verdeutlicht die – nicht signifikante – Divergenz der Kurven bei höheren Stimulusintensitäten mit größeren Antwortamplituden bei Patienten mit CD gegenüber den Patienten mit TD und den gesunden Kontrollen.

4. Diskussion

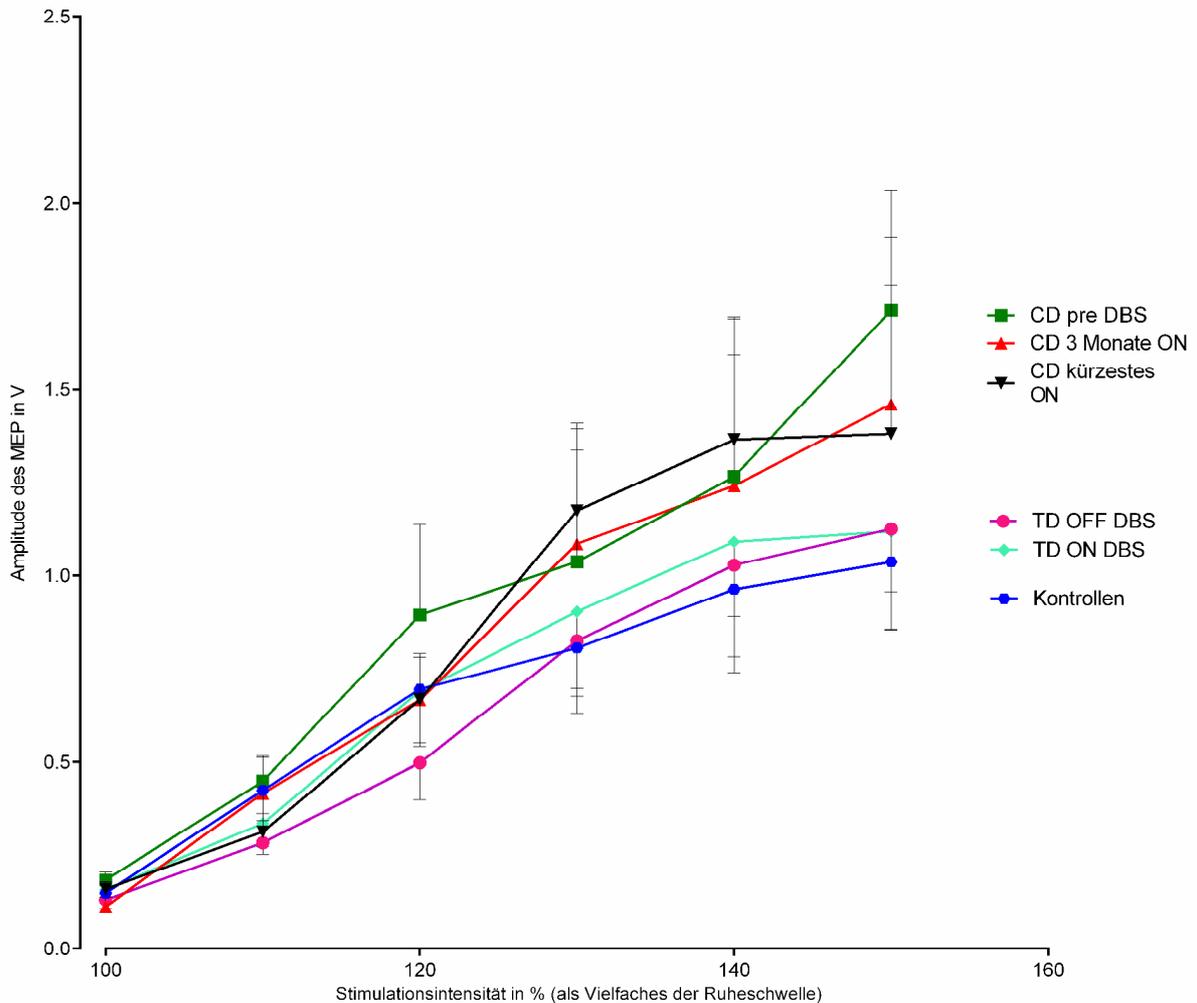


Abbildung 4.1: Superposition aller Stimulus-Antwort-Kurven

Schwellen

Die motorischen Ruheschwellen sowie die aktiven motorischen Schwellen waren weder zwischen Patienten- und Probandenkollektiven verschieden und wurden durch THS sowie deren transiente Deaktivierung nicht beeinflusst. Auch in der bestehenden Literatur zeigen sich beide Schwellenwerte weder durch Induktion von Plastizität¹⁰⁸, nach THS⁷⁷ sowie nach Abschalten der THS verändert¹⁰⁷. Die vorliegende Arbeit ergänzt daher die bestehende Literatur um zwei weitere Entitäten der Dystonie, bei denen die Schwellenwerte nicht durch THS verändert werden. Bei Kühn et al. konnten schwach signifikant erhöhte motorische Schwellen nach Abschalten der THS gezeigt werden.

Die – nicht signifikant - erhöhten Schwellenwerte bei Patienten mit zervikaler Dystonie im Intervall kurz nach der OP sollten als verminderte kortikale Erregbarkeit durch das postoperativ bestehende Ödem sowie als Folge des größeren Abstandes von Schädelkalotte und Spule infolge des postoperativ angelegten Kopfverbandes diskutiert werden.

Langzeitverläufe von zwei Patienten

Eine Patientin mit tardiver Dystonie hatte mit einer subjektiven Symptomreduktion von 99% und einer objektiven Abwesenheit klinischer Symptome bestmöglich von der Tiefen Hirnstimulation profitiert. Nach Abschalten des Stimulators blieb ein Wiederauftreten der Symptome zunächst aus, sodass die Patientin durchgehend im Stimulations-OFF belassen werden konnte. Bei ihr fand sich mit eingeschaltetem Stimulator eine PAS-Antwort von 198%. Nach Abschalten kam es kurzzeitig zu einem Abfall der PAS-Antwort auf 121% nach 6 Tagen. Spätere Messungen nach 3 Monaten und einem Jahr zeigten wieder Werte von 179% und 180% ohne Stimulation.

Im Stimulations-ON zeigte die Patientin eine physiologische SICI. Die Inhibitionstiefe nahm nach Abschalten ab und die Veränderung war für die Zeitpunkte 6 Tage und 3 Monate nach Abschalten signifikant vermindert. Nach einem Jahr fand sich wieder eine Annäherung auf das Ausgangsniveau. Interessant hierbei ist die Dissoziation der Instabilität der neurophysiologischen Parameter bei weitgehender Abwesenheit klinischer Symptome. Die teilweise statistisch signifikante Fluktuation von SICI und PAS drückte sich nicht in einem sichtbaren Wiederauftreten klinischer Symptome der früheren generalisierten Dystonie aus, die Patientin berichtete jedoch über ein Gefühl erhöhter innerer Anspannung.

Der Patient mit tardiver Dystonie, der sowohl präoperativ als auch mehrfach postoperativ untersucht werden konnte, beschrieb eine subjektive Verminderung der Symptomschwere von 50% innerhalb von 24 Stunden nach Einschalten der THS. Nach 3 Monaten war eine subjektive klinische Verbesserung von 90% zu verzeichnen, die sich auch in der Reduktion des TWSTRS-Scores von 25 auf 8 Punkte andeutet.

Präoperativ zeigte der Patient ein erhöhtes Ansprechen auf die gepaarte assoziative Stimulation. Nach Aktivierung der THS war die PAS-Antwort nahezu vollständig supprimiert und fand sich auch nach 3 Monaten stabil auf diesem Niveau. Am 6. Tag nach Einschalten der THS ist das Ansprechen auf PAS jedoch noch einmal relativ gegenüber vorherigem und nachfolgendem Messzeitpunkt erhöht.

Die SICI war gegenüber dem Mittelwert der gesunden Kontrollen vermindert und zeigte innerhalb von 6 Tagen eine Annäherung an den Wert der Kontrollgruppe. Nach 3 Monaten entsprach die SICI jedoch wieder dem Ausgangswert vor der Operation.

Wenngleich es sich hierbei um lediglich zwei Patienten handelt von denen sich kaum valide Aussagen über die Aberrationen der Parameter bei der tardiven Dystonie ableiten lassen, so kann doch erstmals auch bei Patienten mit tardiver Dystonie eine erhöhte Plastizität gemessen werden, die sich durch die THS modulierbar zeigt.

4.5 Limitationen und methodische Aspekte

Offensichtliche Limitation der vorliegenden Arbeit sind die geringen Fallzahlen von Patienten mit zervikaler und tardiver Dystonie. Höhere Fallzahlen am Standort waren nicht realisierbar.

Die für die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Patienten umfassen:

1. Sämtliche Patienten mit zervikaler Dystonie, denen am Standort zwischen April 2011 und März 2015 Elektroden und Pulsgenerator zur Tiefen Hirnstimulation implantiert wurden und deren Stimulator-Typ postoperativ für Untersuchungen mittels Transkranieller Magnetstimulation zugelassen war (Fa. Medtronic^{63,91}) und die nicht aufgrund postoperativer Komplikationen für weitere Messungen ausschieden.
2. Sämtliche Patienten mit tardiver Dystonie, denen am Standort zwischen April 2011 und März 2015 Elektroden und Pulsgenerator zur Tiefen Hirnstimulation implantiert wurde.
3. Sämtliche Patienten mit tardiver Dystonie und bereits implantiertem Stimulator-System, die am Standort verzeichnet waren. Diese stellen gleichzeitig das Studienkollektiv einer früheren Studie zur Wirksamkeit der THS bei TD dar, abzüglich bereits verstorbener Patienten⁶³.

Da das Design der Arbeit prospektiv angelegt war, konnte die Anzahl der Patienten, die für eine Teilnahme in Frage kommen würden, nicht vorhergesehen und beeinflusst werden. Alle Patienten, die die entsprechenden Kriterien erfüllten, wurden auch rekrutiert. Teilweise konnten geeignete Patienten nicht postoperativ untersucht werden, da ihnen Stimulatorsysteme implantiert wurden, die nicht für TMS-Untersuchungen zugelassen sind. (Firma St. Jude und Boston Scientific). Weiterhin wurden seit Beginn des Jahres 2014 am Standort auch für TMS geeigneten Systeme der Firma Medtronic (Activa PC+S) verwendet. Leider unterzog sich lediglich während der 3jährigen Akquisition der Daten lediglich ein Patient mit tardiver Dystonie der Implantation eines Hirnstimulators. Die bei der Studie anvisierten Fallzahlen resultierten aus Fallzahlkalkulationen der vorherigen Jahre 2008-2010. Insgesamt zeigen sich sowohl am Standort als auch deutschlandweit die Zahlen von Erwachsenen Dystonieklienten rückläufig, die eine THS als Therapie erhalten, während gleichzeitig die Zahl der neu operierten Kinder steigt. Letztere waren jedoch von der Teilnahme der vorliegenden Arbeit ausgeschlossen.

Weitere Faktoren beeinflussen die kortikale Erregbarkeit und somit die Resultate bei wiederholten Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten. Da die Patienten während der perioperativen Phase auf einer neurochirurgischen Normalstation untergebracht waren, konnte die nächtliche Inanspruchnahme von schlaffördernden Medikamenten nicht

4. Diskussion

beeinflusst werden. Benzodiazepine (Lorazepam, Clonazepam) und Benzodiazepin-ähnliche Substanzen (Zopiclon, Zolpidem) wirken am GABA-A Rezeptor und beeinflussen damit auch nachweislich die kortikale Erregbarkeit, insbesondere die Inhibitionstiefe bei der SICl.¹¹²⁻¹¹⁴

Die Mehrzahl der Patienten nahm mindestens einmal während des stationären Aufenthaltes schlaffördernde Medikamente in Anspruch.

Weiterhin muss perioperativ eine suffiziente Analgesie sichergestellt werden. Präparate wie Tramadol verringern die Vigilanz, sodass hierdurch eine Verfälschung des PAS-Effektes denkbar ist, der wesentlich von der Aufmerksamkeit des Subjekts abhängt.¹⁰¹ Dopaminerg wirksame Pharmaka haben ebenfalls einen Einfluss auf die kortikale Erregbarkeit.¹¹⁵

Dopaminrezeptorantagonisten bewirken hier eine Verminderung der Inhibition. Aufgrund psychotischer Episoden in der Vorgeschichte nahm ein größerer Teil der Patienten mit tardiver Dystonie Dopaminrezeptorantagonisten (Clozapin, Olanzapin) ein, sodass ein Einfluss dieser Substanzen auf die Messwerte nicht ausgeschlossen werden kann.

Eine systematische Untersuchung zur Modulation und Reproduzierbarkeit¹¹⁶ des PAS-Effektes konnte außerdem eine Abhängigkeit der PAS-Antwort von der Tageszeit nachweisen, zu der die Messung jeweils durchgeführt wurde. So wurde für 10 Probanden bei Messungen am Morgen eine mittlere PAS-Antwort von 137% ermittelt. Am Nachmittag betrug diese jedoch 170%, was die Autoren vor allem auf die zirkadiane Rhythmik endogener Hormone und Botenstoffe zurückführen. Vor allem für Cortisol wurde ein supprimierender Effekt auf hippocampal vermittelte Langzeitpotenzierung (LTP) demonstriert.¹¹⁷

Die in dieser Arbeit beschriebenen Messungen erfolgten perioperativ bzw. während stationärer Aufenthalte zur Optimierung der Stimulation, sodass aus organisatorischen Gründen und um die klinische Versorgung nicht zu beeinträchtigen keine Rücksicht auf den Tageszeitpunkt der Messungen genommen werden konnte. Da Sale et al. eine Differenz des PAS-Effektes von etwa 33% zwischen Morgen und Nachmittag beschreiben, muss auch davon ausgegangen, dass ein Teil der Varianz der Ergebnisse dieser Arbeit tageszeitlichen Fluktuationen geschuldet ist. Da sich die Zeitpunkte der Einzelmessungen rückblickend gleichmäßig über den gesamten Tagesverlauf verteilen erfolgte in dieser Arbeit keine Unterteilung in Subgruppen nach Tageszeiten.

4.7 Evaluation der Arbeitshypothesen

H1: Intrakortikale Inhibition und Plastizität sind bei den untersuchten Dystonieformen gegenüber Gesunden verändert.

Weder für Patienten mit CD noch mit TD waren die Unterschiede der Parameter zum Kollektiv der gesunden Kontrollen im Mittelwert statistisch signifikant. Die Hypothese muss daher abgelehnt werden. Individuell zeigt sich jedoch eine große Streuung und für die Plastizität konnte eine signifikante Assoziation mit der Krankheitsschwere gezeigt werden. Bei klinisch schwer betroffenen Patienten findet sich also eine erhöhte Plastizität bei Patienten mit zervikaler Dystonie.

H2: Die tiefe Hirnstimulation bewirkt eine Normalisierung der untersuchten kortikalen Funktionen, insbesondere der Plastizitätsparameter.

Bei Patienten mit CD ist eine Annäherung der Plastizität auf das Niveau gesunder zu verzeichnen, jedoch ohne dass diese Veränderung statistisch signifikant ist.

Patienten mit TD zeigen physiologische kortikale Funktionen nach mehrjähriger THS, was auf eine stattgefundene Normalisierung hinweisen könnte. Da präoperative Ausgangswerte nur von einem Patienten zur Verfügung stehen, kann keine endgültige Aussage zu dieser Hypothese getroffen werden.

H3: Die Modulation der kortikalen Funktionen durch THS korreliert mit der Veränderung der klinischen Symptome.

Für Patienten mit CD fanden sich statistisch signifikante Korrelationen für Veränderung von Krankheitsschwere und kortikaler Plastizität durch THS, für präoperative Krankheitsschwere und präoperative kortikale Plastizität sowie für präoperative Plastizität und Veränderung der Krankheitsschwere. Für diesen Parameter kann die Hypothese daher angenommen werden. Für die übrigen Parameter fand sich keine Zusammenhang mit klinischen Veränderungen.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Einfluss der tiefen Hirnstimulation des Globus pallidus internus auf elektrophysiologische Marker kortikaler Funktionen von Dystonie bei 9 Patienten mit zervikaler und 10 Patienten mit tardiver Dystonie sowie bei 15 gesunden Kontrollprobanden.

Patienten mit zervikaler Dystonie zeigten im Mittelwert gegenüber Gesunden keine signifikant erhöhte Plastizität sowie eine physiologische intrakortikale Inhibition und Aktivierung der THS zeigten die elektrophysiologischen Marker im Mittelwert keine signifikanten Veränderungen. Die individuelle Modulation der Plastizität korrelierte jedoch signifikant mit dem individuellen klinischen Erfolg der THS. Weiterhin konnte Zusammenhang zwischen präoperativer Krankheitsschwere und kortikaler Plastizität gezeigt werden. Die signifikante Korrelation von präoperativ ermittelter Plastizität und klinischer Verbesserung durch THS wirft zudem die Frage auf, ob die Plastizität als prädiktiver Faktor für das Outcome genutzt werden kann.

Bei den Patienten mit tardiver Dystonie konnten nach mehrjähriger THS ebenfalls kortikale Funktionen im physiologischen Bereich gemessen werden, die sich durch transientes Abschalten der THS nicht modulieren ließen. Weiterhin konnte bei einem Patienten mit tardiver Dystonie eine erhöhte Plastizität vor THS nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit des Wiederauftretens von Symptomen nach Unterbrechung der THS und elektrophysiologischen Markern fand sich jedoch nicht.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| (r)TMS | – (repetitive) Transkranielle Magnetstimulation |
| AMT | – Active Motor Threshold – active motorische Schwelle |
| APB | – Abductor pollicis brevis (M. abductor pollicis brevis) |
| BFMDRS | – Burke-Fahn-Marsden-Dystonia Rating Scale |
| BoNT-A | – Botulinum-Neurotoxin-A |
| CD | – Zervikale Dystonie |
| CSP | – Cortical Silence Period, kortikale Innervationsstille |
| DBS | – Deep brain stimulation |
| DYT1 | – DYT1-TOR1A – Mutation |
| EMG | – Elektromyographie |
| FDI | – First dorsal interosseus (M. interosseous dorsalis) |
| GABA | – Gamma-Amino-Butyric-Acid (Gamma-Amino-Buttersäure) |
| GPI | – Globus Pallidus internus |
| Hz | – Hertz |
| ISI | – Inter-Stimulus-Intervall |
| LTP | – long-term potentiation |
| MEP | – motorisch evoziertes Potential |
| ms | – Millisekunden |
| mV | – Millivolt |
| PAS | – Paired Associative Stimulation (gepaarte assoziative Stimulation) |
| RMT | – Resting Motor Threshold – motorische Ruheschwelle |
| SICI | – Short-latency intracortical inhibition |
| STN | – Nucleus subthalamicus |
| TD | – Tardive Dystonie |
| THS | – Tiefe Hirnstimulation |
| TS | – Teststimulus |
| TWSTRS | – Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale |

Literaturverzeichnis

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VS, Hallett M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2013;28:863-73.
2. Fahn S. Concept and classification of dystonia. *Advances in neurology* 1988;50:1-8.
3. Klein C. Genetics in dystonia. *Parkinsonism & related disorders* 2014;20:S137-S42.
4. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985;35:73-7.
5. Ceballos-Bauman AH, Conrad B. *Bewegungsstörungen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005;2. Auflage.
6. Consky ES LA. Clinical assessments of patients with cervical dystonia. In: Jankovic J, Hallett M, editors. *Therapy with botulinum toxin*. New York, NY: Marcel Dekker; 1994:211–237 1994.
7. Keegan DL, Rajput AH. Drug induced dystonia tarda: treatment with L-dopa. *Diseases of the nervous system* 1973;34:167-9.
8. Burke RE, Fahn S, Jankovic J, Marsden CD, Lang AE, Gollomp S, Ilson J. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology* 1982;32:1335-46.
9. Harten PNv, Kahn RS. Tardive Dystonia. *Schizophrenia Bulletin* 1999;25:741-8.
10. Miller DD, Caroff SN, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, Saltz BL, Riggio S, Chakos MH, Swartz MS, Keefe RS, Stroup TS, Lieberman JA. Extrapiramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2008;193:279-88.
11. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Archives of general psychiatry* 2006;63:1079-87.
12. Woods SW, Morgenstern H, Saksá JR, Walsh BC, Sullivan MC, Money R, Hawkins KA, Gueorguieva RV, Glazer WM. Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study. *The Journal of clinical psychiatry* 2010;71:463-74.

13. Quartarone A, Hallett M. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2013;28:958-67.
14. Klein C, Ozelius LJ. Dystonia: clinical features, genetics, and treatment. *Current opinion in neurology* 2002;15:491-7.
15. Ozelius L, Kramer PL, Moskowitz CB, Kwiatkowski DJ, Brin MF, Bressman SB, Schuback DE, Falk CT, Risch N, de Leon D, et al. Human gene for torsion dystonia located on chromosome 9q32-q34. *Neuron* 1989;2:1427-34.
16. Cohen LG, Hallett M. Hand cramps: clinical features and electromyographic patterns in a focal dystonia. *Neurology* 1988;38:1005-12.
17. Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain : a journal of neurology* 1998;121 (Pt 7):1195-212.
18. Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1995;59:493-8.
19. Butefisch CM, Boroojerdi B, Chen R, Battaglia F, Hallett M. Task-dependent intracortical inhibition is impaired in focal hand dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2005;20:545-51.
20. Beck S, Hallett M. Surround inhibition is modulated by task difficulty. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2010;121:98-103.
21. Beck S, Hallett M. Surround inhibition in the motor system. *Experimental brain research* 2011;210:165-72.
22. Beck S, Houdayer E, Richardson SP, Hallett M. The role of inhibition from the left dorsal premotor cortex in right-sided focal hand dystonia. *Brain stimulation* 2009;2:208-14.
23. Beck S, Richardson SP, Shamim EA, Dang N, Schubert M, Hallett M. Short intracortical and surround inhibition are selectively reduced during movement initiation in focal hand dystonia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2008;28:10363-9.
24. Berardelli A, Abbruzzese G, Chen R, Orth M, Ridding MC, Stinear C, Suppa A, Trompetto C, Thompson PD. Consensus paper on short-interval intracortical inhibition and other transcranial magnetic stimulation intracortical paradigms in movement disorders. *Brain stimulation* 2008;1:183-91.
25. Chen CC, Kuhn AA, Trottenberg T, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Neuronal activity in globus pallidus interna can be synchronized to local field potential activity over 3-12 Hz in patients with dystonia. *Experimental neurology* 2006;202:480-6.

26. Chen CC, Kuhn AA, Hoffmann KT, Kupsch A, Schneider GH, Trottenberg T, Krauss JK, Wohrle JC, Bardinet E, Yelnik J, Brown P. Oscillatory pallidal local field potential activity correlates with involuntary EMG in dystonia. *Neurology* 2006;66:418-20.
27. Buzsaki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science (New York, NY)* 2004;304:1926-9.
28. Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Annals of neurology* 1998;44:828-31.
29. Bara-Jimenez W, Shelton P, Hallett M. Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia. *Neurology* 2000;55:1869-73.
30. Bara-Jimenez W, Shelton P, Sanger TD, Hallett M. Sensory discrimination capabilities in patients with focal hand dystonia. *Annals of neurology* 2000;47:377-80.
31. Nelson AJ, Blake DT, Chen R. Digit-specific aberrations in the primary somatosensory cortex in Writer's cramp. *Annals of neurology* 2009;66:146-54.
32. Delmaire C, Krainik A, Tezenas du Montcel S, Gerardin E, Meunier S, Mangin JF, Sangla S, Garnero L, Vidailhet M, Lehericy S. Disorganized somatotopy in the putamen of patients with focal hand dystonia. *Neurology* 2005;64:1391-6.
33. Quartarone A, Siebner HR, Rothwell JC. Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *Trends in neurosciences* 2006;29:192-9.
34. Sheehy MP, Rothwell JC, Marsden CD. Writer's cramp. *Advances in neurology* 1988;50:457-72.
35. Byl NN, Merzenich MM, Jenkins WM. A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology* 1996;47:508-20.
36. Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Siebner HR, Dattola V, Scalfari A, Morgante F, Battaglia F, Romano M, Girlanda P. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain : a journal of neurology* 2003;126:2586-96.
37. Quartarone A. Abnormal associative plasticity. 2003.
38. Rosenkranz K, Williamon A, Rothwell JC. Motorcortical excitability and synaptic plasticity is enhanced in professional musicians. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2007;27:5200-6.
39. Bienenstock J, Macqueen G, Sestini P, Marshall JS, Stead RH, Perdue MH. Mast Cell/Nerve Interactions In Vitro and In Vivo. *American Review of Respiratory Disease* 1991;143:S55-S8.
40. Siebner HR, Lang N, Rizzo V, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, Rothwell JC. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *The*

- Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 2004;24:3379-85.
41. Quartarone A, Pisani A. Abnormal plasticity in dystonia: Disruption of synaptic homeostasis. *Neurobiology of disease* 2011;42:162-70.
42. Edwards MJ, Huang YZ, Mir P, Rothwell JC, Bhatia KP. Abnormalities in motor cortical plasticity differentiate manifesting and nonmanifesting DYT1 carriers. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006;21:2181-6.
43. Teo JT, Edwards MJ, Bhatia K. Tardive dyskinesia is caused by maladaptive synaptic plasticity: a hypothesis. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2012;27:1205-15.
44. Trugman JM, Leadbetter R, Zalis ME, Burgdorf RO, Wooten GF. Treatment of severe axial tardive dystonia with clozapine: case report and hypothesis. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1994;9:441-6.
45. Cohen OS, Hassin-Baer S, Spiegelmann R. Deep brain stimulation of the internal globus pallidus for refractory tardive dystonia. *Parkinsonism & related disorders* 2007;13:541-4.
46. Casey DE. Pathophysiology of antipsychotic drug-induced movement disorders. *The Journal of clinical psychiatry* 2004;65 Suppl 9:25-8.
47. Gittis AH, Nelson AB, Thwin MT, Palop JJ, Kreitzer AC. Distinct roles of GABAergic interneurons in the regulation of striatal output pathways. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2010;30:2223-34.
48. Gittis AH, Leventhal DK, Fensterheim BA, Pettibone JR, Berke JD, Kreitzer AC. Selective inhibition of striatal fast-spiking interneurons causes dyskinesias. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2011;31:15727-31.
49. Thobois S, Taira T, Comella C, Moro E, Bressman S, Albanese A. Pre-operative evaluations for DBS in dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2011;26 Suppl 1:S17-22.
50. Kupsch A, Benecke R, Muller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, Eisner W, Wolters A, Muller JU, Deuschl G, Pinski MO, Skogseid IM, Roeste GK, Vollmer-Haase J, Brentrup A, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Nikkhah G, Vesper J, Naumann M, Volkmann J, Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study G. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *The New England journal of medicine* 2006;355:1978-90.
51. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet neurology* 2009;8:67-81.

52. Mehrkens JH, Botzel K, Steude U, Zeitler K, Schnitzler A, Sturm V, Voges J. Long-term efficacy and safety of chronic globus pallidus internus stimulation in different types of primary dystonia. *Stereotactic and functional neurosurgery* 2009;87:8-17.
53. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: the role of disease duration. *Brain : a journal of neurology* 2008;131:1895-902.
54. Isaias IU, Volkmann J, Kupsch A, Burgunder JM, Ostrem JL, Alterman RL, Mehdorn HM, Schonecker T, Krauss JK, Starr P, Reese R, Kuhn AA, Schupbach WM, Tagliati M. Factors predicting protracted improvement after pallidal DBS for primary dystonia: the role of age and disease duration. *Journal of neurology* 2011;258:1469-76.
55. Krauss JK. Deep brain stimulation for cervical dystonia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2003;74:1598.
56. Kiss ZH, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A, Suchowersky O, Functional, Stereotactic Section of the Canadian Neurosurgical S, Canadian Movement Disorders G. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain : a journal of neurology* 2007;130:2879-86.
57. Krauss JK, Pohle T, Weber S, Ozdoba C, Burgunder JM. Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia. *Lancet* 1999;354:837-8.
58. Volkmann J, Mueller J, Deuschl G, Kuhn AA, Krauss JK, Poewe W, Timmermann L, Falk D, Kupsch A, Kivi A, Schneider GH, Schnitzler A, Sudmeyer M, Voges J, Wolters A, Wittstock M, Muller JU, Hering S, Eisner W, Vesper J, Prokop T, Pinsker M, Schrader C, Kloss M, Kiening K, Boetzel K, Mehrkens J, Skogseid IM, Ramm-Petersen J, Kemmler G, Bhatia KP, Vitek JL, Benecke R. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet neurology* 2014;13:875-84.
59. Capelle HH, Blahak C, Schrader C, Baezner H, Kiefe TM, Herzog J, Dengler R, Krauss JK. Chronic deep brain stimulation in patients with tardive dystonia without a history of major psychosis. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2010;25:1477-81.
60. Chang EF, Schrock LE, Starr PA, Ostrem JL. Long-term benefit sustained after bilateral pallidal deep brain stimulation in patients with refractory tardive dystonia. *Stereotactic and functional neurosurgery* 2010;88:304-10.
61. Damier P, Thobois S, Witjas T, Cuny E, Derost P, Raoul S, Mertens P, Peragut JC, Lemaire JJ, Burbaud P, Nguyen JM, Llorca PM, Rascol O. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus to treat tardive dyskinesia. *Archives of general psychiatry* 2007;64:170-6.

62. Trottenberg T, Volkmann J, Deuschl G, Kuhn AA, Schneider GH, Muller J, Alesch F, Kupsch A. Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain stimulation. *Neurology* 2005;64:344-6.
63. Gruber D, Trottenberg T, Kivi A, Schoenecker T, Kopp UA, Hoffmann KT, Schneider GH, Kuhn AA, Kupsch A. Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia. *Neurology* 2009;73:53-8.
64. Spindler MA, Galifianakis NB, Wilkinson JR, Duda JE. Globus pallidus interna deep brain stimulation for tardive dyskinesia: case report and review of the literature. *Parkinsonism & related disorders* 2013;19:141-7.
65. Trinh B, Ha AD, Mahant N, Kim SD, Owler B, Fung VS. Dramatic improvement of truncal tardive dystonia following globus pallidus pars interna deep brain stimulation. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2013.
66. Mentzel CL, Tenback DE, Tijssen MA, Visser-Vandewalle VE, van Harten PN. Efficacy and safety of deep brain stimulation in patients with medication-induced tardive dyskinesia and/or dystonia: a systematic review. *The Journal of clinical psychiatry* 2012;73:1434-8.
67. Tisch S, Limousin P, Rothwell JC, Asselman P, Quinn N, Jahanshahi M, Bhatia KP, Hariz M. Changes in blink reflex excitability after globus pallidus internus stimulation for dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006;21:1650-5.
68. Tisch S, Limousin P, Rothwell JC, Asselman P, Zrinzo L, Jahanshahi M, Bhatia KP, Hariz MI. Changes in forearm reciprocal inhibition following pallidal stimulation for dystonia. *Neurology* 2006;66:1091-3.
69. Schrader C, Peschel T, Petermeyer M, Dengler R, Hellwig D. Unilateral deep brain stimulation of the internal globus pallidus alleviates tardive dyskinesia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2004;19:583-5.
70. Franzini A, Marras C, Ferroli P, Zorzi G, Bugiani O, Romito L, Broggi G. Long-term high-frequency bilateral pallidal stimulation for neuroleptic-induced tardive dystonia. Report of two cases. *J Neurosurg* 2005;102:721-5.
71. Silberstein P, Kühn AA, Kupsch A, Trottenberg T, Krauss JK, Wöhrle JC, Mazzone P, Insola A, Di Lazzaro V, Oliviero A, Aziz T, Brown P. Patterning of globus pallidus local field potentials differs between Parkinson's disease and dystonia. *Brain : a journal of neurology* 2003;126:2597-608.
72. Kuhn AA, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *The European journal of neuroscience* 2006;23:1956-60.

73. Kuhn AA, Trottenberg T, Kivi A, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Experimental neurology* 2005;194:212-20.
74. Brown P, Williams D. Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2005;116:2510-9.
75. Barow E, Neumann WJ, Brucke C, Huebl J, Horn A, Brown P, Krauss JK, Schneider GH, Kuhn AA. Deep brain stimulation suppresses pallidal low frequency activity in patients with phasic dystonic movements. *Brain : a journal of neurology* 2014;137:3012-24.
76. Kupsch A, Kuehn A, Klaffke S, Meissner W, Harnack D, Winter C, Haelbig TD, Kivi A, Arnold G, Einhaupl KM, Schneider GH, Trottenberg T. Deep brain stimulation in dystonia. *Journal of neurology* 2003;250 Suppl 1:147-52.
77. Ruge D, Tisch S, Hariz MI, Zrinzo L, Bhatia KP, Quinn NP, Jahanshahi M, Limousin P, Rothwell JC. Deep brain stimulation effects in dystonia: time course of electrophysiological changes in early treatment. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2011;26:1913-21.
78. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-7.
79. Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *Journal of neuroscience methods* 1997;74:113-22.
80. Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 1992;9:132-6.
81. Roth BJ, Saypol JM, Hallett M, Cohen LG. A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:47-56.
82. Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, Tendler A, Daskalakis ZJ, Winston JL, Dannon P, Hafez HM, Reti IM, Morales OG, Schlaepfer TE, Hollander E, Berman JA, Husain MM, Sofer U, Stein A, Adler S, Deutsch L, Deutsch F, Roth Y, George MS, Zangen A. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 2015;14:64-73.
83. Diabac-de Lange JJ, Bais L, van Es FD, Visser BG, Reinink E, Bakker B, van den Heuvel ER, Aleman A, Knegtering H. Efficacy of bilateral repetitive transcranial magnetic

stimulation for negative symptoms of schizophrenia: results of a multicenter double-blind randomized controlled trial. *Psychological medicine* 2015;45:1263-75.

84. Galhardoni R, Correia GS, Araujo H, Yeng LT, Fernandes DT, Kaziyama HH, Marcolin MA, Bouhassira D, Teixeira MJ, de Andrade DC. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Chronic Pain: A Review of the Literature. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2015;96:S156-s72.

85. Saba G, Moukheiber A, Pelissolo A. Transcranial cortical stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorders: efficacy studies. *Current psychiatry reports* 2015;17:571.

86. Demirtas-Tatlidede A, Alonso-Alonso M, Shetty RP, Ronen I, Pascual-Leone A, Fregni F. Long-term effects of contralesional rTMS in severe stroke: safety, cortical excitability, and relationship with transcallosal motor fibers. *NeuroRehabilitation* 2015;36:51-9.

87. Classen J, Witte OW, Schlaug G, Seitz RJ, Holthausen H, Benecke R. Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;94:19-25.

88. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1-16.

89. Rajeev Kumar M, Robert Chen M, MSc, Peter Ashby M. Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Implanted Deep Brain Stimulators. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1998;14.

90. Kuhn AA, Meyer BU, Trottenberg T, Brandt SA, Schneider GH, Kupsch A. Modulation of motor cortex excitability by pallidal stimulation in patients with severe dystonia. *Neurology* 2003;60:768-74.

91. Kuhn AA, Huebl J. Safety of transcranial magnetic stimulation for the newer generation of deep brain stimulators. *Parkinsonism & related disorders* 2011;17:647-8.

92. T. W. Technische Grundlagen. In: Siebner HRH, ed. *Das TMS-Buch: Siebner, H. R. (Hrsg.); 2007.*

93. Sommer M, Ruge D, Tergau F, Beuche W, Altenmüller E, Paulus W. Intracortical excitability in the hand motor representation in hand dystonia and blepharospasm. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2002;17:1017-25.

94. Kanovsky P, Bares M, Streitova H, Klajblova H, Daniel P, Rektor I. Abnormalities of cortical excitability and cortical inhibition in cervical dystonia Evidence from somatosensory

- evoked potentials and paired transcranial magnetic stimulation recordings. *Journal of neurology* 2003;250:42-50.
95. Edwards MJ, Huang YZ, Wood NW, Rothwell JC, Bhatia KP. Different patterns of electrophysiological deficits in manifesting and non-manifesting carriers of the DYT1 gene mutation. *Brain : a journal of neurology* 2003;126:2074-80.
96. Kojovic M, Parees I, Kassavetis P, Palomar FJ, Mir P, Teo JT, Cordivari C, Rothwell JC, Bhatia KP, Edwards MJ. Secondary and primary dystonia: pathophysiological differences. *Brain : a journal of neurology* 2013;136:2038-49.
97. Avanzino L, Martino D, van de Warrenburg BP, Schneider SA, Abbruzzese G, Defazio G, Schrag A, Bhatia KP, Rothwell JC. Cortical excitability is abnormal in patients with the "fixed dystonia" syndrome. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2008;23:646-52.
98. Espay AJ, Morgante F, Purzner J, Gunraj CA, Lang AE, Chen R. Cortical and spinal abnormalities in psychogenic dystonia. *Annals of neurology* 2006;59:825-34.
99. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of physiology* 1993;471:501-19.
100. Lazzaro VD, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Experimental brain research* 1998;119:265-8.
101. Stefan K, Wycislo M, Classen J. Modulation of associative human motor cortical plasticity by attention. *Journal of neurophysiology* 2004;92:66-72.
102. Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain : a journal of neurology* 2000;123 Pt 3:572-84.
103. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)* 1995;57:289-300.
104. Nieminen JO, Koponen LM, Ilmoniemi RJ. Experimental Characterization of the Electric Field Distribution Induced by TMS Devices. *Brain stimulation* 2015.
105. Boroojerdi B, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG. Voluntary teeth clenching facilitates human motor system excitability. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2000;111:988-93.
106. Koch G, Porcacchia P, Ponzio V, Carrillo F, Caceres-Redondo MT, Brusa L, Desiato MT, Arciprete F, Di Lorenzo F, Pisani A, Caltagirone C, Palomar FJ, Mir P. Effects of two

- weeks of cerebellar theta burst stimulation in cervical dystonia patients. *Brain stimulation* 2014;7:564-72.
107. Ruge D, Cif L, Limousin P, Gonzalez V, Vasques X, Hariz MI, Coubes P, Rothwell JC. Shaping reversibility? Long-term deep brain stimulation in dystonia: the relationship between effects on electrophysiology and clinical symptoms. *Brain : a journal of neurology* 2011;134:2106-15.
108. Tisch S, Rothwell JC, Bhatia KP, Quinn N, Zrinzo L, Jahanshahi M, Ashkan K, Hariz M, Limousin P. Pallidal stimulation modifies after-effects of paired associative stimulation on motor cortex excitability in primary generalised dystonia. *Experimental neurology* 2007;206:80-5.
109. Byblow WD, Stinear CM. Modulation of short-latency intracortical inhibition in human primary motor cortex during synchronised versus syncopated finger movements. *Experimental brain research* 2006;168:287-93.
110. Young MS, Triggs WJ, Bowers D, Greer M, Friedman WA. Stereotactic pallidotomy lengthens the transcranial magnetic cortical stimulation silent period in Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:1278-83.
111. Schnitzler A, Benecke R. The silent period after transcranial magnetic stimulation is of exclusive cortical origin: evidence from isolated cortical ischemic lesions in man. *Neuroscience letters* 1994;180:41-5.
112. Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E, Dileone M, Pilato F, Nardone R, Ranieri F, Musumeci G, Fiorilla T, Tonali P. Effects of lorazepam on short latency afferent inhibition and short latency intracortical inhibition in humans. *The Journal of physiology* 2005;564:661-8.
113. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Ranieri F, Ricci V, Bria P, Tonali PA, Ziemann U. Segregating two inhibitory circuits in human motor cortex at the level of GABAA receptor subtypes: a TMS study. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2007;118:2207-14.
114. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Ranieri F, Ricci V, Profice P, Bria P, Tonali PA, Ziemann U. GABAA receptor subtype specific enhancement of inhibition in human motor cortex. *The Journal of physiology* 2006;575:721-6.
115. Ziemann U, Tergau F, Bruns D, Baudewig J, Paulus W. Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;105:430-7.
116. Sale MV, Ridding MC, Nordstrom MA. Factors influencing the magnitude and reproducibility of corticomotor excitability changes induced by paired associative stimulation. *Experimental brain research* 2007;181:615-26.

Literaturverzeichnis

117. Dubrovsky B, Williams D, Kraulis I. Effects of corticosterone and 5 alpha-dihydrocorticosterone on brain excitability in the rat. *Journal of neuroscience research* 1985;14:117-28.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 - Basalganglienaktivität

Abbildung 1.2 – Abbildung von Rundspule und Doppelspule

Abbildung 2.1 – Schmetterlingsspule über dem Motorkortex

Abbildung 2.2 – Schema des verwendeten Doppelpulsprotokolls

Abbildung 2.3 – Schema des verwendeten Protokolls zur gepaarten assoziativen Stimulation

Abbildung 3.1– Motorische Schwellen der Patienten mit CD

Abbildung 3.2 – Stimulus-Antwort-Kurve der Patienten mit CD

Abbildung 3.3 – PAS bei CD

Abbildung 3.4 - Korrelation von präoperativem PAS und präoperativem TWSTRS

Abbildung 3.5 - Korrelation von Differenz von PAS und TWSTRS

Abbildung 3.6 - Korrelation von präoperativem PAS und Differenz des TWSTRS

Abbildung 3.7 – SICI der Kontrollgruppe

Abbildung 3.8 – SICI der Patienten mit CD

Abbildung 3.9 – CSP der Patienten mit CD

Abbildung 3.10 – CSP/MEP der Patienten mit CD

Abbildung 3.11 – Motorische Schwellen der Patienten mit TD

Abbildung 3.12 - Stimulus-Antwort-Kurve der Patienten mit TD

Abbildung 3.13 – PAS der Patienten mit TD

Abbildung 3.14 – PAS der Subgruppen von TD

Abbildung 3.15 – SICI der Patienten mit TD

Abbildung 3.16 – SICI der Subgruppen TD

Abbildung 3.17 - Verlauf von PAS bei einem Patienten mit TD

Abbildung 3.18 - Verlauf von SICI bei einem Patienten mit TD

Abbildung 3.19 - Verlauf von PAS bei einer Patientin mit TD im andauernden OFF

Abbildung 3.20-Verlauf von SICI bei einer Patientin mit TD im andauernden OFF

Abbildung 4.1 – Superposition aller Stimulus-Antwort-Kurven

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1 – Gesunde Kontrollen

Tabelle 3.2 – Patienten mit CD

Tabelle 3.3 – Patient mit TD

Tabelle 3.4 – Patienten mit TD für ON/OFF-Versuche

Tabelle 3.5 – Motorische Schwellen bei CD

Tabelle 3.6 – Stimulus-Antwort-Kurve der Gesunden Kontrollen

Tabelle 3.7 – Stimulus-Antwort-Kurve der Patienten mit CD

Tabelle 3.8 – CSP der Patienten mit CD

Tabelle 3.9 – CSP bei einem Patienten mit TD

Tabelle 3.10 – Stimulus-Antwort-Kurve bei Patienten mit TD im ON und OFF

Tabelle 3.11 – CSP bei Patienten mit TD im ON und OFF

Tabelle 3.12 – CSP nach Subgruppen bei TD

Tabelle 3.13 – Verlauf von CSP, MEP und Quotient bei einem Patienten

Tabelle 3.14 – Verlauf von PAS bei einer Patientin mit TD im andauernden OFF

Tabelle 3.15 – Verlauf von SICI bei einer Patientin mit TD im andauernden OFF

Tabelle 3.16 – Verlauf von CSP, MEP und Quotient bei einer Patientin mit TD im andauernden OFF

Tabelle 4.1 – Referenzwerte von PAS und SICI aus Publikationen

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Daniel Kroneberg, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Einfluss der tiefen Hirnstimulation auf Parameter kortikaler Erregbarkeit bei zervikaler und tardiver Dystonie**“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Daniel Kroneberg hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Kroneberg D, Brücke C, Schneider GH, Kühn A. Veränderung der intrakortikalen Inhibition und kortikalen Plastizität bei einer Patientin mit tardiver Dystonie nach Tiefer Hirnstimulation. Klin Neurophysiol 2013;44:P27.

- Planung und Organisation, Rekrutierung des Patienten, Rekrutierung der gesunden Kontrollen, Durchführung der elektrophysiologischen Messungen, Signalverarbeitung, Datenanalyse, statistische Analyse, Erstellung des Abstracts und des Posters, Posterpräsentation

Kroneberg D, Schneider GH, Kühn A. Einfluss der Tiefen Hirnstimulation auf intrakortikale Inhibition und Plastizität bei einem Patienten mit tardiver Dystonie. Klin Neurophysiol 2014;45:P114.

- Planung und Organisation, Rekrutierung des Patienten, Durchführung der elektrophysiologischen Messungen, Signalverarbeitung, Datenanalyse, statistische Analyse, Erstellung des Abstracts und des Posters, Posterpräsentation

Kroneberg D, Plettig P, Schneider GH, Kühn A. Motor cortical plasticity relates to symptom severity and benefit from DBS in cervical dystonia. 2016 – submitted.

- Planung und Organisation, Rekrutierung der Patienten, Rekrutierung der gesunden Kontrollen, Durchführung der elektrophysiologischen Messungen, Signalverarbeitung, Datenanalyse, statistische Analyse, Literaturrecherche, Erstellung des Manuskripts, Erstellung der Grafiken

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

Curriculum Vitae

Aus datenschutzrechtlichen Gründen ist der Lebenslauf in der digitalen Version nicht enthalten.

Publikationsliste

Kroneberg D, Brücke C, Schneider GH, Kühn A. Veränderung der intrakortikalen Inhibition und kortikalen Plastizität bei einer Patientin mit tardiver Dystonie nach Tiefer Hirnstimulation. *Klin Neurophysiol* 2013;44:P27.

Kroneberg D, Schneider GH, Kühn A. Einfluss der Tiefen Hirnstimulation auf intrakortikale Inhibition und Plastizität bei einem Patienten mit tardiver Dystonie. *Klin Neurophysiol* 2014;45:P114.

Kroneberg D, Plettig P, Schneider GH, Kühn A. Motor cortical plasticity relates to symptom severity and benefit from DBS in cervical dystonia. Submitted 2016.

Danksagung

Aus datenschutzrechtlichen Gründen ist die Danksagung in der digitalen Version nicht enthalten.