

Aus dem CharitéCentrum für diagnostische und interventionelle Radiologie und
Nuklearmedizin, Abteilung Neuroradiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Funktionelle Magnetresonanztomographie bei fokaler, aktionsspezifischer Dystonie am Modell
des Graphospasmus – Untersuchungen zur kortikalen Repräsentation bei 3,0 Tesla

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Tina Islam

aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. K.-T. Hoffmann
2. Prof. Dr. med. M. Essig
3. Prof. Dr. med. H. J. Steinkamp

Datum der Promotion: 23.09.2007

Gewidmet den Patienten, die an dieser Studie teilnahmen.

Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Inhaltsverzeichnis	
1. Einleitung	9
<u>1.1. Dystonie – Definition und Klassifikation</u>	9
<u>1.2. Graphospasmus (Schreibkrampf)</u>	9
1.2.1. Epidemiologie	10
1.2.2. Ätiologie	11
1.2.3. Diagnostik	16
1.2.4. Therapie	17
<u>1.3. Funktionelle Anatomie der menschlichen Gehirnrinde</u>	18
<u>1.4. Messverfahren zur Ermittlung zerebraler Aktivität und Funktion</u>	19
<u>1.5. Methodische Grundlagen</u>	21
1.5.1. Grundlagen der Magnetresonanztomographie	21
1.5.1.1. Risiken	25
1.5.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	25
1.5.2.1. Der BOLD-Kontrast	26
1.5.2.2. Von den Messdaten zum neurofunktionellen Bild	28
1.5.2.2.1. Vorverarbeitung: Bewegungsartefakte und deren Korrektur (Realignment)	28
1.5.2.2.2. Normalisierung und Glättung (Smoothing)	29
1.5.2.2.3. Statistische Auswertung	31
<u>1.6. Zielsetzung und Herleitung der Fragestellung</u>	31
2. Material und Methoden	33
<u>2.1. Spezielle Untersuchungstechnik</u>	33
2.1.1. Patienten und Kontrollpersonen	33
2.1.2. Durchführung der magnetresonanztomographischen Untersuchungen	36
2.1.3. Parameter der MRT-Messung	36
2.1.4. Experimentelles Paradigma	38
2.1.5. Neurophysiologisches Monitoring	39
2.1.6. Datenanalyse	40

3. Ergebnisse	43
<u>3.1. Strukturelle Bilddaten</u>	43
<u>3.2. Funktionelle MRT-Untersuchung</u>	44
3.2.1. Registrierte Aktivierungen (RIRV) für die Aktion Indexbeugung	45
3.2.2. Registrierte Aktivierungen (RIRV) für die Aktion Tapping	47
3.2.3. Registrierte Aktivierungen (RIRV) bei überschwelliger Medianusstimulation	49
<u>3.3. Statistische Bearbeitung der Fragestellungen</u>	51
3.3.1. Interhemisphärielle Differenz der Aktivierungen	51
3.3.2. Direkter Vergleich der Aktivierungen der einzelnen Brodmann Areale zwischen Patienten und Kontrollpersonen	54
3.3.3. Verhältnis zwischen ipsi- und kontralateraler Aktivierung	57
4. Diskussion	59
<u>4.1. Zusammenfassung der Befunde</u>	59
4.1.1. Interhemisphärielle Differenz	59
4.1.2. Vergleich zwischen Patienten und Kontrollpersonen	59
<u>4.2. Bewertung der identifizierten funktionellen Cluster im kortikalen Netzwerk</u>	60
4.2.1. Primär motorischer und supplementär-motorischer Kortex	61
4.2.2. Korrelation mit neurophysiologischen Befunden	66
4.2.3. Somatosensorischer Kortex	69
4.2.4. Parietaler Kortex	71
<u>4.3. Kritische Würdigung der Methode</u>	72
5. Zusammenfassung	75
6. Literaturverzeichnis	77
7. Eidesstattliche Erklärung	84
8. Danksagung	85
9. Lebenslauf	86

Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
BA	Brodmann Areal
BOLD	blood oxygen level dependent
CNV	contingent negative variation
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
EPI	echo planar imaging
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	field of view
ITD	idiopathische Torsionsdystonie
MEG	Magnetenzephalographie
MEP	motorisch evozierte Potentiale
MR	Magnetresonanz
MRCP	movement-related cortical potential
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemissionstomographie
rCBF	relative cerebral blood flow
rCBV	relative cerebral blood volume
RIRV	ratio of intersection volume to region volume
SAS	Statistical Analysis System
SMC	sensorimotor cortex
SMA	supplementär-motorisches Areal
SPECT	single photon emission computed tomography
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
S/R	signal to noise ratio
T	Tesla
T ₁	longitudinale Relaxationszeit
T ₂	transversale Relaxationszeit
TE	time to echo
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TR	time to repeat

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Rückkopplungsschleife der subkortikalen Kerngruppen
- Abbildung 2: Zytoarchitektonische Rindenfelder der Großhirnhemisphären nach Brodmann
- Abbildung 3: Präzession eines Protons im Magnetfeld
- Abbildung 4: Hämodynamische Antwortkurve im Zeitverlauf
- Abbildung 5: Graphische Ausgabe der Bewegungsartefaktkorrektur durch SPM
- Abbildung 6: Schichtführung
- Abbildung 7: Blockdesign
- Abbildung 8: Aktivierungsfoci bei der Aktion Tapping der rechten Hand
- Abbildung 9: Boxplots zur Darstellung des Verhältnisses von Schnittvolumen zu Regionalvolumen für die Aktion Beugen
- Abbildung 10: Boxplots zur Darstellung des Verhältnisses von Schnittvolumen zu Regionalvolumen für die Aktion Tapping
- Abbildung 11: Boxplots zur Darstellung des Verhältnisses von Schnittvolumen zu Regionalvolumen bei überschwelliger Medianusstimulation
- Abbildung 12: Graphischer Vergleich der Verhältnisse zwischen ipsi- und kontralateraler Aktivierung für Patienten und Kontrollpersonen bei der Aktion Tapping der rechten Hand
- Abbildung 13: Graphischer Vergleich des Verhältnisses zwischen ipsi- und kontralateraler Aktivierung für Patienten und Kontrollpersonen bei der Aktion Beugen der linken Hand

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Paarweise Zuordnung der Versuchsteilnehmer
- Tabelle 2: Demographische Daten der Versuchsteilnehmer
- Tabelle 3: Sequenzprotokoll
- Tabelle 4: MRT-Befunde der Patienten
- Tabelle 5: MRT-Befunde der Kontrollpersonen
- Tabelle 6: Verhältnis von Schnittvolumen zu Regionalvolumen für die Aktion Beugen
- Tabelle 7: Verhältnis von Schnittvolumen zu Regionalvolumen für die Aktion Tapping
- Tabelle 8: Verhältnis von Schnittvolumen zu Regionalvolumen bei überschwelliger Medianusstimulation
- Tabelle 9: p-Werte der Brunner-Varianzanalyse für den globalen Hemisphärenvergleich
- Tabelle 10: p-Werte der Brunner-Varianzanalyse für den Hemisphärenvergleich bei Betrachtung der kontralateralen bzw. ipsilateralen Hemisphären
- Tabelle 11: p-Werte des Wilcoxon-Tests für den kontralateralen Hemisphärenvergleich von Patienten und Kontrollpersonen
- Tabelle 12: p-Werte des Wilcoxon-Tests für den ipsilateralen Hemisphärenvergleich von Patienten und Kontrollpersonen
- Tabelle 13: p-Werte der Brunner-Varianzanalyse zum Vergleich der einzelnen Aktivitäten in den betrachteten Brodmann Arealen zwischen Patienten und Kontrollpersonen
- Tabelle 14: p-Werte des Wilcoxon-Tests für den Vergleich der hemisphäriellen Aktivitäten bei überschwelliger Medianusstimulation
- Tabelle 15: p-Werte des Wilcoxon-Tests für den Vergleich der hemisphäriellen Aktivitäten bei den Aktionen Beugen und Tapping
- Tabelle 16: p-Werte der Brunner-Varianzanalyse für den Vergleich des jeweiligen Verhältnisses zwischen ipsi- und kontralateraler Aktivierung zwischen Patienten und Kontrollpersonen

1. Einleitung

1.1. Dystonie – Definition und Klassifikation

Der Begriff Dystonie bezeichnet einen fehlerhaften Spannungszustand. Unter der Erkrankung „Dystonie“ werden Bewegungsstörungen zusammengefasst, die durch anhaltende unwillkürliche Kontraktionen der quergestreiften Muskulatur gekennzeichnet sind. Häufig führen diese Kontraktionen zu verzerrenden und repetitiven Bewegungen, abnormen Haltungen oder bizarren Fehlstellungen von Körperteilen, die subjektiv nicht kontrollierbar sind. Es handelt sich einerseits um eine eigenständige Krankheitsentität, andererseits können Dystonien aber auch im Rahmen anderer Grunderkrankungen wie M. Parkinson, Chorea Huntington, M. Binswanger oder bei unerwünschten Arzneimittelreaktionen in Erscheinung treten. Dystonien werden daher anhand ihrer Ätiologie und Pathogenese in primäre (idiopathische, hereditäre) und sekundäre (symptomatische) Formen unterteilt. Als phänomenologisches Kriterium der klinischen Klassifikation dient die topische Ausbreitung der unwillkürlichen, phasenweise einsetzenden Tonussteigerungen der Muskulatur, außerdem die Bewegungsart und der Aktivierungsmodus, wobei Muskelgruppen einer Körperregion (fokale Dystonie), zweier benachbarter Körperregionen (segmentale Dystonie), einer Körperhälfte (Hemidystonie) oder die gesamte Muskulatur (generalisierte Dystonie) betroffen sein können. Die Verteilung der betroffenen Muskelgruppen scheint abhängig vom Alter zu sein. Die Störung beginnt bei Kindern typischerweise distal, während eine kraniozervikale Verteilung bei Erwachsenen häufiger ist. Die Dystonie mit Beginn im Kindesalter schreitet für gewöhnlich zu einer generalisierten Störung fort, hingegen bleiben adulte Dystonien meistens fokal oder segmental begrenzt (1, 2).

1.2. Graphospasmus (Schreibkrampf)

Die Erkrankung Graphospasmus ist eine fokale Dystonie, welche die Hand, das Handgelenk und den Arm betrifft und im Gegensatz zu anderen fokalen Dystonien nicht spontan, sondern aktionsspezifisch auftritt. Beim handschriftlichen Schreiben tritt mit kurzer Latenz eine ausgeprägte Überaktivierung der Unterarm- und Handmuskulatur auf, die zur Anwendung inadäquat großer Kräfte und zu abnormen Bewegungen und Fehlstellungen von Hand und Fingern führt. Bei circa 90% der Patienten sind überwiegend der M. flexor carpi ulnaris, der M. flexor digitorum superficialis und die ulnaren Anteile des M. flexor digitorum profundus betroffen. Eine dystone Aktivierung der Finger- und Handextensoren ist selten. Die Hand kann

dabei pronieren und mit einer Ulnardeviation des Handgelenks und einer Anhebung des Ellenbogens einhergehen. Der Patient erfährt bei dem Versuch zu schreiben, dass sich die Finger- und Daumenmuskeln verkrampfen oder durch ein Gefühl der Steifigkeit oder seltener durch Schmerzen behindert werden. Die Muskelverkrampfung und die entstehenden Spannungsgefühle oder Schmerzen können in den Unterarm und die Schultern ausstrahlen. Neben dem Schreibkrampf zeigen etwa ein Drittel der Betroffenen einen posturalen oder einen durch das Schreiben induzierten Tremor mit einer Frequenz von 6-10 Hz, der mit der Ausführung flüssiger, kursiver Bewegungen interferiert (3-5). Unmittelbar nach Abbrechen des Schreibversuches verschwindet der Krampf. Dabei können die Krankheitserscheinungen ausschließlich auf eine bestimmte Bewegungsabfolge wie beim Schreiben beschränkt bleiben (idiopathischer, „einfacher“ Graphospasmus), oder aber verschiedene motorische Aufgaben beeinträchtigen oder bereits in Ruhe dystone Kontraktionen auslösen (dystoner Graphospasmus). Die motorischen Funktionseinbußen und ein mögliches Stigma können zu außerordentlich großen psychischen Belastungen für den Erkrankten führen (6).

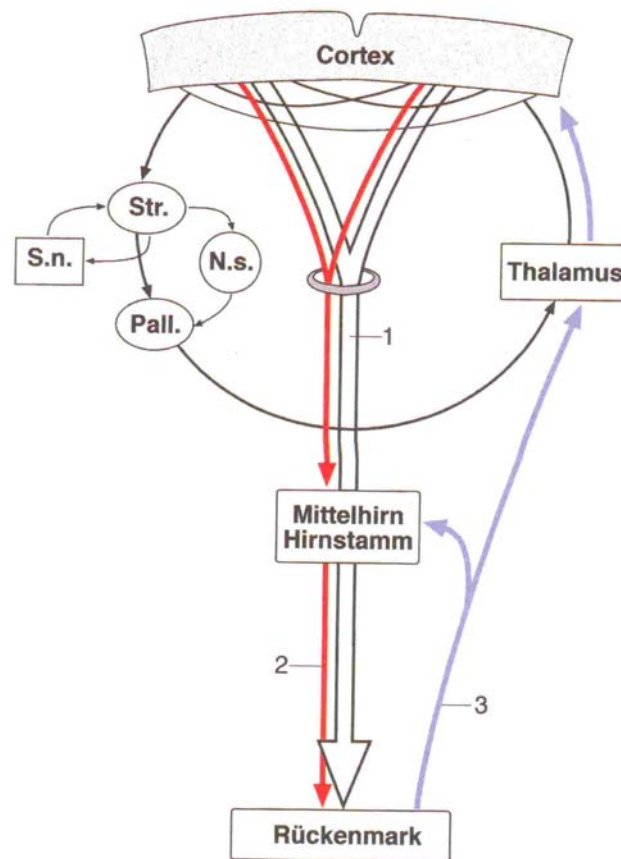
1.2.1. Epidemiologie

Die Daten zur epidemiologischen Erfassung der Dystonien und des Graphospasmus sind unzureichend, zum einen weil die Betroffenen nicht immer medizinische Hilfe aufsuchen, zum anderen weil die Erkrankung oft unerkannt bleibt. Schätzungen ergeben eine Mindestprävalenz von 40-67/100.000 für Dystonien. Der Graphospasmus wird mit einer Prävalenz von 14/1.000.000 beschrieben. Der Graphospasmus betrifft häufig Personen, die sehr viel schreiben oder andere sich wiederholende Handbewegungen durchführen. Aktionsinduzierte Dystonien finden sich überhäufig in bestimmten Berufssparten, so bei „Vielschreibern“, Berufsmusikern (Pianisten, Violinisten), Tennis- und Golfspielern. Für den Graphospasmus gilt, dass Männer etwas häufiger als Frauen betroffen sind. Das Geschlechterverhältnis liegt bei 1,3:1. Die Erkrankung tritt meistens in einem Alter zwischen 20 und 50 Jahren auf. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 38 Jahren. Bei etwa 5% der Patienten finden sich weitere betroffene Familienmitglieder. 5-10% der Patienten berichten von einem Unfall oder einer Verletzung der Hand oder des Armes unmittelbar vor Beginn der Symptomatik. Etwa 5% der Betroffenen erleben eine spontane, meist nur vorübergehende Besserung in der Regel in den ersten 5 Jahren. Die Mehrzahl der Patienten ist durch die neuronale Störung im Alltags- und Berufsleben nur wenig oder mäßig behindert, etwa 15% sind jedoch nicht mehr in der Lage mit der betroffenen Hand leserlich zu schreiben (5).

1.2.2. Ätiologie

Die fokalen Dystonien zugrundeliegende Pathophysiologie ist nicht präzise geklärt. Das pathophysiologische Leitsymptom der generalisierten Dystonie wurde am Anfang des 20. Jahrhunderts zuerst von Oppenheim und Förster erkannt: übermäßige Ko-Kontraktionen oder Ko-Aktivierungen von antagonistischen Muskeln mit einem Übertritt von Kontraktionen in ferner gelegene Muskelgruppen. Von Reis untersuchte 1954 siebzehn Schreibkrampfpatienten und zeigte bei ihnen ein erhöhtes Niveau der Muskelaktivität beim Schreiben sowohl in den Unterarmflexoren und –extensoren, als auch dem M. biceps und triceps, dem M. deltoideus und dem Trapezmuskel. Andere Untersuchungen stützen sich auf die Messung der reziproken Inhibition. Die reziproke Inhibition, ein Mechanismus auf Ebene des Rückenmarks, der antagonistische Muskeln hemmt, wenn die entsprechenden Agonisten aktiv sind, ist bei Patienten mit Schreibkrampf reduziert. Dies ist wahrscheinlich auf aberrante absteigende Impulse vorgeschalteter Hirnstrukturen zurückzuführen (7, 8). Für eine steigende Anzahl dystoner Syndrome konnte in den zurückliegenden Jahren eine genetische Grundlage gefunden werden. Für die von Oppenheim 1911 erstmals beschriebene idiopathische generalisierte Dystonie mit Beginn im Kindesalter, die einem autosomal dominanten Erbgang folgt, konnte eine Mutation im TOR1A (DYT1) Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 9, genauer dem 9q34 Locus, gefunden werden. Dieses Gen kodiert für das ATP-bindende Eiweiß TorsinA. Es wird im Gehirn weit verbreitet exprimiert, besonders im Hippocampus, in der Substantia nigra pars compacta und im Kleinhirn. Nahezu alle Patienten mit einer hereditären Dystonie zeigen eine Deletion von drei Basenpaaren an diesem Genort, welches zu einem Verlust eines Glutamat-Restes in der C-terminalen Region des TorsinA-Proteins führt. Die Rolle des TorsinA in der Pathogenese der primären Dystonie ist ungewiss. In kultivierten Mäusezellen unterschied sich die Verteilung von mutiertem und normalem Protein. Das mutierte Protein akkumulierte in multiplen, großen zytoplasmatischen Einschlüssen um den Zellkern herum, statt sich durch das Zytoplasma hinweg zu verteilen (9, 10). Ein gemeinsames Merkmal aller bislang identifizierten primären Dystonie-Gene ist die reduzierte Penetranz, welche in der Regel nicht 40% übersteigt. In der neuropathologischen Untersuchung von Patienten mit primärer Dystonie wurden keine spezifischen morphologischen Veränderungen gefunden. In den Gehirnen einiger Patienten war die Noradrenalin-Konzentration im posterioren und lateralen Hypothalamus erheblich reduziert und im Nucleus ruber erhöht, was auf eine Neurotransmitterabnormalität hinweisen kann (11). Es werden jedoch weitere Studien benötigt, um diese Befunde zu bestätigen. Eine Schlüsselrolle beim Verständnis dystoner Bewegungsstörungen kommt den komplex strukturierten

Basalganglien zu, in denen der zunächst von zerebralen Rindengebieten erzeugte Bewegungsentwurf in noch nicht endgültig geklärtem Umfang kontrolliert und modifiziert wird. Die Basalganglien sind ein Komplex von grauen Kerngebieten in der Tiefe der Hemisphäre, welcher aus Corpus striatum, Globus pallidus und der Substantia nigra besteht. Das Corpus striatum, welches sich aus Nucleus caudatus und dem Putamen zusammensetzt, empfängt als Eingangsebene des Systems Signale des zerebralen Kortex und des Thalamus und projiziert seinerseits zum Globus pallidus. Die Substantia nigra wird in eine dopaminreiche Pars compacta und eine weniger dichte Pars reticulata unterteilt. Die Pars reticulata ähnelt histologisch und chemisch dem medialen Segment des Globus pallidus und beide Strukturen leiten Impulse auf dem Weg über thalamische Kerngebiete zurück zur prämotorischen und motorischen Großhirnrinde und schließlich zum pyramidalen System. Aus der Pars compacta der Substantia nigra entsteht die dopaminerge nigro-striatale Bahn. Dieser wird eine besondere Bedeutung für die unwillkürlichen Mitbewegungen und den raschen Bewegungsbeginn zugeschrieben. Die Übermittlung der Information erfolgt in den Basalganglien unter anderem durch die Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin, Serotonin, Gammaaminobuttersäure, Acetylcholin. Bewegungsstörungen können aus biochemischen oder strukturellen Abnormalitäten dieses Systems resultieren.



N.s. = Nucleus subthalamicus; Pall. = Pallidum; S.n. = Substantia nigra; Str. = Striatum; 1 = Tractus corticospinalis und corticonuclearis; 2 = Tractus rubrospinalis und reticulospinalis; 3 = Tractus spinothalamicus und spinobulbaris

Abbildung 1: Rückkopplungsschleife der subkortikalen Kerngruppen in Verbindung mit der Großhirnrinde und dem Pyramidenbahnsystem (12)

Als Ursache der Dystonien wird eine Störung der Basalganglienfunktion mit sukzessiver Fehlschaltung nukleokortikaler Informationswege vermutet, da das gesamte Spektrum dystoner Krankheitszeichen bei bekannten Basalganglienerkrankungen wie M. Parkinson auftreten kann. Bei einer nachweisbaren Läsion in den Basalganglien oder im Thalamus kann eine Dystonie der kontralateralen Körperhälfte beobachtet werden. Neuroleptika, die in den Dopaminstoffwechsel der Basalganglien eingreifen, sind in der Lage, symptomatische Dystonien zu induzieren. Die zugrundeliegenden Vorgänge konnten bisher weder durch biochemische noch anatomische oder bildgebende Untersuchungen ausreichend erklärt werden, ebenso wenig wie eine umschriebene Hirnregion als Ort der Störung komplexer Regelkreise lokalisiert werden konnte. Fokale strukturelle Läsionen wurden in Nucleus lentiformis (Putamen und Globus pallidus) und Nucleus

caudatus mit transkraniellem Ultraschall in einem Teil eines untersuchten Kollektivs mit heterogenen Dystonieformen nachgewiesen, wobei die Methode damit aber noch nicht einem klinischen Untersuchungsstandard entspricht (13). Die Bestimmung der T₂-Relaxationszeit in den MR-morphologisch strukturell intakten Basalganglien (Nucleus lentiformis) bei Patienten mit Torticollis spasmodicus, einer fokalen Dystonie des Halses, ergab eine signifikante Verlängerung gegenüber der T₂-Relaxationszeit in einer Kontrollgruppe, was als unspezifisches Zeichen mikroskopisch-struktureller oder auch metabolischer Veränderungen interpretiert werden kann (14). Kernspintomographische Untersuchungen bei Patienten mit idiopathischen Dystonien führen auch bei basalganglien-zentrierter Untersuchungstechnik und überdurchschnittlicher räumlicher Auflösung in der Regel nicht zur Erhebung struktureller pathologischer Veränderungen, so dass weiterführende bildgebende Untersuchungen zur Dystonie unabhängig von der Untersuchungsmodalität unter funktionellen Gesichtspunkten zu erfolgen haben. Untersuchungen von Patienten mit einer doparesponsiven Dystonie mit der ¹¹C-Racloprid-PET zeigten eine verstärkte Expression von D₂-Rezeptoren im Striatum, wohingegen keine Veränderungen der Dopamintransporterfunktion (¹¹C-CFT-PET) und D₁-Rezeptoren (¹¹C-NNC756-PET) erkennbar waren. Das Muster der Veränderung im striatalen dopaminergen System unterschied sich dabei vom dem der juvenilen Parkinsonerkrankung. Die verstärkte D₂-Rezeptor-Verfügbarkeit kann dabei als eine kompensatorische Antwort auf eine Dopamindefizienz oder reduzierte Konkurrenz durch endogenes Dopamin interpretiert werden (15). Hinweise auf eine erhöhte Expression von D₂-Rezeptoren ergaben sich bereits in vorangegangenen systematischen Untersuchungen mit der ¹²³I-IBZM-SPECT (16). Eine normale Dopamintransporterfunktion im Gegensatz zum Parkinson-Syndrom war bis dahin lediglich kasuistisch mit der ¹²³I-FP-CIT-SPECT belegt worden (17-19). Eine Untersuchung mit der ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT konnte regionale Unterschiede der Hirndurchblutung bei einer idiopathischen Hemidystonie aufzeigen, die durch eine Hyperperfusion von kontralateralem Thalamus, Basalganglien und bifrontalem Kortex während des hemidystonen Krampfes sowie eine Hypoperfusion des kontralateralen Thalamus zwischen den Anfällen charakterisiert war (20). Hervorzuheben ist der kasuistische Charakter der meisten dieser Untersuchungen. Obwohl sie gemeinhin als Basalganglienstörung betrachtet werden, sprechen verschiedene Funde auch für eine Beeinträchtigung der Kortexfunktion. Pathophysiologisch konnte bei aktionsinduzierten Dystonien eine Verbreiterung kortikaler Areale nachgewiesen werden. So konnte in einem Affenmodell für Dystonien gezeigt werden, dass die kortikale somatosensorische Repräsentation z.B. des Handareals bei dystoniekranke Affen vergrößert ist (21, 22). Das von Byl und Mitarbeitern entwickelte Affenmodell beruht auf der wiederholten Übung bestimmter

Handbewegungen, was bei einem Teil der Tiere zu einer aktionsspezifischen Dystonie führt. Die tierexperimentellen Studien stützen das Konzept eines aberrenten Lernens: wiederholte, zum Teil forcierte Übungen (wie bei Berufsmusikern oder Vielschreibern) können über vermutlich sensorische Fehlinformationen zur Ausbildung von dauerhaften Fehlstellungen führen. Das Konzept einer kortikalen Überrepräsentation konnte durch klinische PET-Studien und zum Teil auch Magnetresonanztomographie-Studien bei Dystonie-Patienten partiell bestätigt werden. Prinzipiell eröffnet sich damit therapeutisch auch die Möglichkeit eines Umlernens durch den Einsatz „richtiger“ sensomotorischer Information. Diesbezüglich sind jedoch noch keine systematischen Studien bekannt, das Verfahren wurde aber in unkontrollierten Fallstudien erfolgreich eingesetzt (23). Neuere funktionelle Untersuchungen mit der $^{15}\text{O-H}_2\text{O-PET}$ liefern Hinweise darauf, dass eine Fehlverarbeitung sensorischer Afferenzen zur Entstehung idiopathischer fokaler Dystonien, hier insbesondere des Graphospasmus, wesentlich beiträgt (24). Demnach kommt es zu einer neurovaskulär vermittelten Hyperaktivität des primär sensorischen Kortex neben einer erwartungsgemäßen Aktivierung des primär motorischen Kortex, was im Sinne einer defizitären sensorischen Rückkopplung mit dem Ergebnis einer gestörten sensomotorischen Integration des Bewegungsentwurfs und -ablaufs mit sukzessiven Überlaufphänomenen, vulgo Ko-Kontraktionen interpretiert wird. Funktionelle MRT (fMRT)-Studien zur gleichen Thematik führten zu teilweise kontroversen Resultaten. Einerseits wird über eine Reduktion aktivierter Volumina des kontralateralen sensomotorischen und supplementär-motorischen Kortex bei Kontraktion und Relaxation im Vergleich zur Kontrollgruppe berichtet, was als Störung inhibitorischer und exzitatorischer Abläufe gewertet wird (25). Andererseits wurden bei Patienten mit Graphospasmus im Vergleich zu einer Kontrollgruppe räumlich ausgedehntere Aktivierungen im primär sensomotorischen Kortex ermittelt, die sich bis an den prämotorischen Assoziationskortex erstreckten, daneben auch vermehrte Aktivierungen in der ipsilateralen Kleinhirnhemisphäre (26). Aktionsinduzierte thalamische Aktivierungen wurden nur bei Patienten mit Graphospasmus gesehen. Diese Resultate deuten auf einen gesteigerten Informationsfluss von der thalamischen Ausgangsebene der Basalganglien zum motorischen und prämotorischen Kortex hin und können als Störung der Inhibition des motorischen Kortex aufgefasst werden, was wiederum zur Erklärung der Genese dystoner Episoden beiträgt.

Die organische Entstehung des Graphospasmus ist heute weitgehend anerkannt. In der Vergangenheit wurde er auch als „Beschäftigungsneurose“ klassifiziert, und es wurde eine psychiatrische Ursache zugrundegelegt. Diese Vorstellungen einer Berufs- oder Konversionsneurose ist nun verlassen worden. Weder bei Patienten mit Schreibkrampf noch bei

anderen fokalen Dystonien konnte eine Häufung psychologischer Auffälligkeiten gezeigt werden (27, 28). Hypnose, deconditionierende Verfahren, wie die Verabreichung von Elektroschocks bei jedem Auftreten der Spasmen, Biofeedback-Verfahren und andere psychiatrische Behandlungsformen zeigen keine Wirkung oder sind bislang nicht ausreichend untersucht worden.

1.2.3. Diagnostik

Für die zweifelsfreie Zuordnung von Symptomen zur Diagnose Graphosasmus ist die Anamnese von zentraler Bedeutung. Besonders Fragen nach dem Lebensalter bei Einsetzen der Krankheitszeichen, dem Geburtsverlauf, der frühkindlichen motorischen Entwicklung, einer positiven Familienanamnese für Bewegungsstörungen, vorausgegangenen Hirnentzündungen oder -traumata und die Medikamentenanamnese bedürfen einer Klärung. Im Mittelpunkt der Diagnostik steht außerdem die klinische Untersuchung des Patienten. Zudem ist die Beobachtung der oberen Extremität während des Schreibens ein wichtiger Teil der Untersuchung. Ausschlaggebend ist das Erkennen von bestimmten, typischen Bewegungsmustern. Es kann eine Elektromyographie (EMG) der betroffenen Muskelpartien zum Nachweis rhythmischer Entladungen und synchroner Aktivierungen von Antagonisten durchgeführt werden (29). Eine Untersuchung zur Nervenleitung kann durchgeführt werden, um traumatische Ursachen auszuschließen. Für einige Formen der Dystonie kann eine genetische Untersuchung hilfreich sein. Neben laborchemischen Untersuchungen ist immer auch eine bildgebende Untersuchung des Kopfes bzw. des Halses erforderlich, um das Vorliegen einer symptomatischen Dystonie auszuschließen, hierbei ist eine Magnetresonanztomographie (MRT) empfehlenswert. Liegen klinische oder anamnestische Hinweise auf eine symptomatische Form vor oder setzen dystone Symptome schon im Kindes- oder Jugendalter ein, ist eine aufwendigere Diagnostik erforderlich. Bei Patienten mit atypischen Merkmalen wie kognitive Leistungseinbußen, Anfallsleiden, neuro-ophthalmologische Abnormalitäten, Ataxie, Paresen, Pyramidenbahnzeichen, sensible Defizite, schwere Sprachstörungen ist eine andere zugrundeliegende Störung wahrscheinlich. Auszuschließen sind insbesondere Stoffwechselstörungen, eine Chorea Huntington, Tic-Erkrankungen und Myoklonien (30).

1.2.4. Therapie

Ein therapeutischer Ansatz der vom Graphospasmus Betroffenen liegt in der Vermeidung der auslösenden motorischen Aufgaben beispielsweise über die Nutzung eines Personalcomputers. Bei einem Teil der Patienten können mechanische Hilfsmittel in Form einer an den betroffenen Fingern angebrachten Druckschiene (31) oder auch ein Klebeverband eine Verbesserung der Schreibleistung und Verminderung der Spasmen erbringen, eine längere Behandlung mit diesen Hilfsmitteln wird jedoch häufig aus praktischen oder kosmetischen Gründen abgelehnt. Etwa ein Drittel der Patienten erlernt das Schreiben mit der nicht-dominanten Hand. Allerdings ist bekannt, dass 25% der Patienten eine ähnliche dystone Symptomatik auch in der zuvor nicht betroffenen Hand entwickeln (4). Elektrophysiologisches Korrelat dieser Prädisposition ist vermutlich der Nachweis einer verminderten reziproken Inhibition antagonistischer Unterarmmuskeln sowohl im betroffenen, als auch im asymptomatischen Arm (8). Pharmakologisch ist gegenwärtig bei fokalen Dystonien wie dem Schreibkrampf die selektive periphere chemische Denervierung der betroffenen Muskelgruppen durch lokale Injektion von Botulinumtoxin die Methode der Wahl. Botulinumtoxin ist das Exotoxin des grampositiven anaeroben Sporenbildners *Clostridium botulinum*. Es handelt sich um ein Neurotoxin, dessen muskelrelaxierende Wirkung durch die Hemmung der Acetylcholinfreisetzung an der motorischen Nervenendplatte zustande kommt. Die subjektiven Erfolgsraten einzelner Behandlungen werden mit bis zu 85% bei Injektionsintervallen von 3-9 Monaten angegeben. In der Langzeitbehandlung sind die Erfolge geringer einzuschätzen (32). Die orale Pharmakotherapie des Graphospasmus ist unbefriedigend. Die bei anderen fokalen Dystonien einsetzbaren Medikamente zeigen nur bei 10-20% der Patienten eine klinisch relevante Wirkung. In Anbetracht der häufigen Nebenwirkungen werden sie selten verwendet. Eine medikamentöse Therapie ist bei multifokalen und generalisierten Dystonien mit Beginn im Kindes- und Jugendalter angezeigt sowie bei fokalen und segmentalen Dystonieformen, die nicht zufriedenstellend auf eine Botulinumtoxintherapie ansprechen. Anticholinergika (z.B. Trihexiphenidyl) zeigten in Studien widersprüchliche Resultate. Ihrer Wirkung soll eine Blockade der cholinergen Innervation der Basalganglien und damit eine Steigerung des dopaminergen Effektes mit einer Reduktion der dystonen Symptomatik zugrunde liegen. Möglicherweise profitieren 10-20% der Patienten von einer anticholinergen Therapie, die Mehrheit hält die unerwünschten Nebenwirkungen wie Verschwommensehen, Mundtrockenheit, Harnverhalt, Obstipation, Gedächtnisschwierigkeiten und Verwirrtheit für inakzeptabel. Beta-Blocker helfen den Tremor zu reduzieren. Stereotaktische Operationsverfahren (z.B. tiefe

Hirnstimulation (33), Thalamotomie, Pallidotomie) können bei sonst therapierefraktären Fällen und schwerer Behinderung angezeigt sein.

1.3. Funktionelle Anatomie der menschlichen Gehirnrinde

Der heutige Kenntnisstand über die Anatomie des menschlichen Gehirns und seiner Funktion beruht auf einer jahrhundertlangen Erforschung und Dokumentation. 1786 erfolgte die erste Beschreibung der Zentralregion durch den französischen Anatomen Vicq d'Azyr (34). Er beschrieb zwei aufsteigende Windungen, bei denen es sich um den Gyrus praecentralis und postcentralis handelte. Obwohl alle Gebiete des Neokortex eine gleichartige Entwicklung durchlaufen und deshalb auch von der iso- oder homogenetischen Rinde gesprochen wird, zeigt der Neokortex in verschiedenen Regionen erhebliche morphologische, das heißt histologische Variationen, so dass eine Anzahl unterschiedlich gebauter Bezirke differenziert werden kann. 1909 wurde durch Korbinian Brodmann die Zytoarchitektur des Gehirns in Form einer Karte von Rindengebieten festgehalten (35). Diese bis heute noch verwendete Nummerierung der Felder ist aber unsystematisch, da Brodmann die einzelnen, insgesamt 52 Areale, nach der Reihenfolge seiner Untersuchungen vergab. Außerdem erfolgte diese Einteilung nicht nach funktionellen Kriterien. Die Rinde der Präzentralwindung wurde von Brodmann als Areal 4 bezeichnet, sie ist das Hauptursprungsgebiet der Pyramidenbahn. Der postzentrale Kortex, Brodmann Areal (BA) 3, 1, 2, repräsentiert die somatosensorische, das heißt taktil sensible Rinde, da hier die Hinterstrang- und Vorderseitenstrangbahnen nach Umschaltungen im Hirnstamm und Thalamus enden. Vor dem Gyrus praecentralis liegen die supplementär-motorischen Areale (BA 6) sowie der prämotorische Kortex (BA 8). Es genügt allein die Vorstellung einer bestimmten Finger- oder Handbewegung, um die entsprechenden prämotorischen Rindengebiete zu aktivieren. Soll die Bewegungsvorstellung realisiert werden, müssen dann auch die jeweiligen Areale im Gyrus praecentralis und postcentralis aktiviert werden. An den Gyrus postcentralis schließen sich nach hinten der somatosensorische Assoziationskortex (BA 5a, 7a, 40) und die posterioren parietalen Rindengebiete an. Diese sogenannten sekundären und tertiären sensorischen und motorischen Rindengebiete sind für die Planung und Ausarbeitung bestimmter Bewegungsformen von Bedeutung, die das Zusammenspiel mehrerer Muskelgruppen erfordern. Bei den sekundären sensorischen Rindengebieten des Gyrus parietalis handelt es sich um eine übergeordnete, zusammenfassende oder auch begriffliche Verarbeitung von afferenten Informationen aus dem System der Oberflächen- und Tiefensensibilität wie zum Beispiel dem sensorischen Schreibzentrum oder Lesezentrum (12).

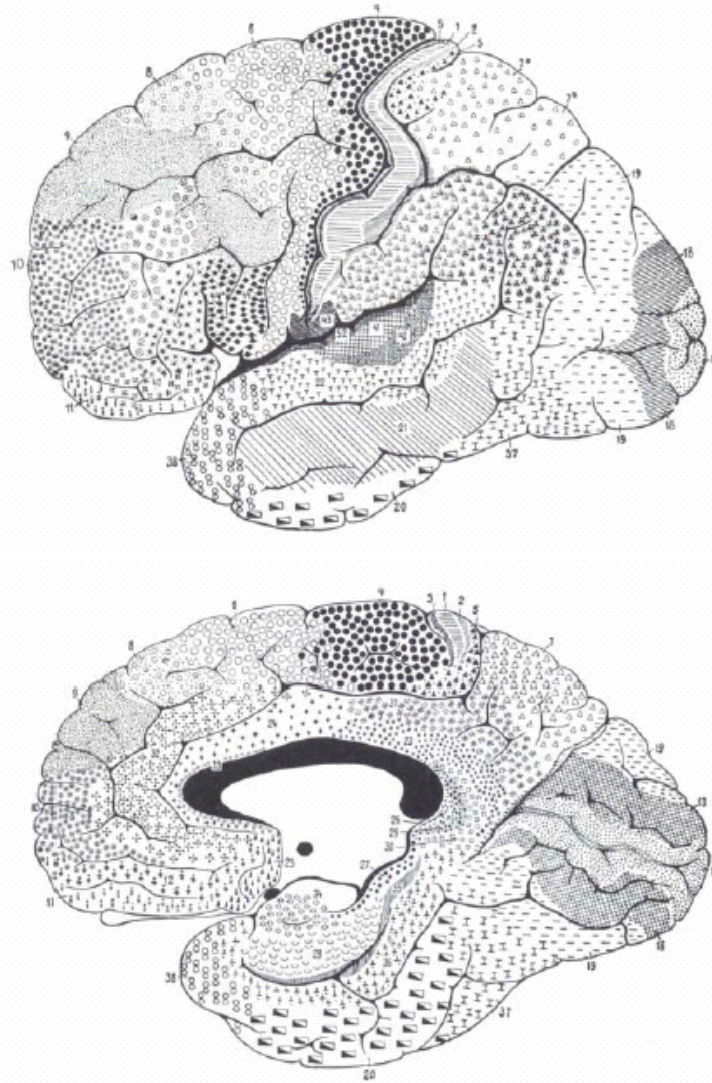


Abbildung 2: Zytoarchitektonische Rindenfelder der Großhirnhemisphären nach Brodmann; die einzelnen Areale sind nummeriert; die verschiedenen Zeichen beziehen sich auf unterschiedliche Zelltypen; oben: linke Hemisphäre von lateral, unten: rechte Hemisphäre von medial (36)

1.4. Messverfahren zur Ermittlung zerebraler Aktivität und Funktion

Die Erforschung der Hirnfunktionen erfuhr wesentliche Impulse durch Arbeiten von Foerster 1936 (37) und Penfield 1937 (38). Durch eine direkte elektrische Reizung einzelner Rindenabschnitte wurde es möglich, eine neue Klassifizierung zerebraler Strukturen nach Funktionen vorzunehmen. Die Ergebnisse dieser Stimulationsversuche bildeten die Grundlage für die Erstellung einer genaueren Lokalisationskarte des motorischen und des sensorischen Kortex, des sogenannten Homunkulus (39). Neben der direkten Stimulation kamen auch nicht-invasive Methoden zur Anwendung. Den nicht-invasiven Verfahren zur Messung von Hirnaktivität ist gemein, dass sie nicht die Aktivität einzelner Neurone erfassen, sondern

vielmehr von einer funktionellen Aggregation neuronaler Tätigkeit ausgehen und die gemeinsame Aktivität ausgedehnter Neuronenpopulationen messen. Elektrophysiologische Methoden wie Elektroenzephalographie (EEG) oder Magnetenzephalographie (MEG) messen Signale, die aus der Summation elektrischer Einzelzellaktivitäten entstehen. Sie zeigen eine exzellente zeitliche Auflösung. Allerdings können nur gewichtete Mittelwerte elektrischer Hirnaktivität gemessen werden, die nur grob anatomischen Strukturen zuzuordnen sind. Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist ebenfalls eine nicht-invasive, neurophysiologische Methode, mit der kortikale Neuronen durch ein zeitlich veränderliches Magnetfeld nach dem physikalischen Prinzip der Induktion in ihrer elektrischen Aktivität beeinflusst werden können. Die TMS wird als Routine in der neurophysiologischen Diagnostik eingesetzt, beispielsweise um die Integrität der motorischen Bahnen zu untersuchen und die zentrale Latenz motorisch evozierter Potentiale (MEP) zu messen. Die Entladung eines Kondensators führt in einer tangential am Schädel angelegten Spule zu einem Stromfluss von bis zu 15 000 Ampere. Um den Spulendraht entsteht so ein ultrakurzes, aber sehr starkes Magnetfeld der Dauer von 200-600 μ s, das ebenso rasch wieder abnimmt. Das zeitlich rasch veränderliche Magnetfeld bewirkt in elektrischen leitenden Strukturen nach dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion parallel zur Spulenebene einen Stromfluss, welcher der Flussrichtung in der Spule entgegengesetzt ist. Die Magnetstimulation führt so in den Nervenzellen des Gehirns und des Rückenmarks oder in peripheren Nerven zur Auslösung von Aktionspotentialen. Neben der Verabreichung von Einzelimpulsen, ist es auch möglich Einzelpulse zu verdoppeln (paired pulse), zu verdreifachen oder diese in Serien von bis zu 1000 Stimuli (repetitive, rTMS) zu verabreichen. Die Impulsfrequenz beträgt hierbei zwischen <1 Hz und 50 Hz. Eine rTMS mit einer Frequenz von 1 Hz wird als niederfrequente rTMS und eine Stimulation mit >1 Hz als hochfrequente rTMS bezeichnet. Von Untersuchungen am motorischen Kortex ist bekannt, dass bei rTMS-Serien frequenzabhängig andere Effekte zu beobachten sind als bei Einzelstimuli. So kann eine vorausgegangene niederfrequente rTMS inhibierende und eine hochfrequente rTMS verstärkende Effekte auf nachfolgende MEP haben. Andere Verfahren messen metabolische oder vaskuläre Parameter, um indirekt auf Gehirnaktivität rückschließen zu können (funktionelle MRT, Emissionscomputertomographie). Die physiologische Grundlage dieser Methoden ist die sogenannte neurovaskuläre Kopplung: eine Assoziation von Zellaktivität im Gehirn mit lokalen Veränderungen von Glukose- und Sauerstoffverbrauch. Dabei erscheinen die metabolischen Veränderungen weniger durch die neuronale Aktivität an sich induziert zu sein als vielmehr durch einen gestiegenen Energiebedarf in Zuge von Membranpolarisationen und Transmittersynthese. Inhibitorische wie exzitatorische Ereignisse unterscheiden sich deshalb in

den metabolischen Abbildungen nicht. Unter diesen Verfahren ist besonders der funktionellen MRT, im Folgenden ausführlicher behandelt, eine sehr gute anatomische Ortbarkeit von Aktivierungen eigen. Bei der Emissionscomputertomographie handelt es sich um ein szintigraphisches Schichtaufnahmeverfahren, mit dem die von einem inkorporierten Radionuklid ausgehende Strahlung gemessen wird und zur Berechnung von Schnittbildern der untersuchten Organe dient. Bei Verwendung von Gammastrahlern spricht man von der single photon emission computed tomography (SPECT), sie eignet sich u.a. zur Bestimmung des zerebralen Blutflusses über die zeitaufgelöste Kinetik der detektierten Signale. Bei Einsatz von Positronenstrahlern wird von Positronenemissionstomographie (PET) gesprochen. Hierzu werden Substrate, die am Stoffwechselgeschehen des ZNS beteiligt sind, mit radioaktiven Isotopen markiert. Dadurch entstehen sogenannte Radioliganden, die intravenös appliziert über den Blutstrom und durch aktiven Transport oder Diffusion in spezifische Hirnregionen gelangen. Die Messung der von dem Radioisotop emittierten Strahlung sowie die mathematische Berechnung der Lokalisation des Isotops zum Zeitpunkt der Emission liefert eine Aussage über Ort und Umsatz der Substrate. Durch den Einbau geeigneter Radioisotope in biologisch aktive Moleküle lassen sich mit der PET neben Perfusionsmessungen auch Stoffwechselaktivitäten und Rezeptorsysteme selektiv darstellen (40-42).

1.5. Methodische Grundlagen

1.5.1. Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie beruht auf der Erfassung von Resonanzsignalen, die von Atomkernen mit einem von Null verschiedenen Kernspin im zu untersuchenden Gewebe ausgesendet werden, nachdem sie im äußeren Magnetfeld durch ein hochfrequentes elektromagnetisches Wechselfeld stimuliert wurden. Das einfachste Atom mit einer Spinquantenzahl $\pm \frac{1}{2}$ ist das Wasserstoffatom mit nur einem Proton. Dieses ist für die MRT-Bildgebung von entscheidender Bedeutung, da der Wasserstoffkern ubiquitär in biologischen Geweben vorkommt, z.B. in gebundener Form an freien Fettsäuren oder im Zellwasser. Das Proton besitzt den Spin $\frac{1}{2}$, der ein relativistischer Effekt ist, mit einem magnetischen Moment einhergeht und den man sich vereinfacht als den klassischen Eigendrehimpuls des Protons vorstellen kann: durch die Rotation der Ladungsverteilung entsteht ein elektrischer Kreisstrom, der ein magnetisches Dipolfeld induziert. Stärke und Richtung des Dipolfeldes werden durch einen Vektor, das magnetische Moment, beschrieben. Wird ein starkes äußeres Magnetfeld wie

das Magnetfeld des MR-Tomographen überlagert, beobachtet man Wechselwirkungen, wobei sich die Magnetfelder der einzelnen Protonen parallel oder antiparallel zur Hauptmagnetisierungsachse (z-Achse) des äußeren Magnetfeldes ausrichten, aufgrund ihrer Präzession tatsächlich aber in einem gewissen Winkel zur z-Achse stehen.

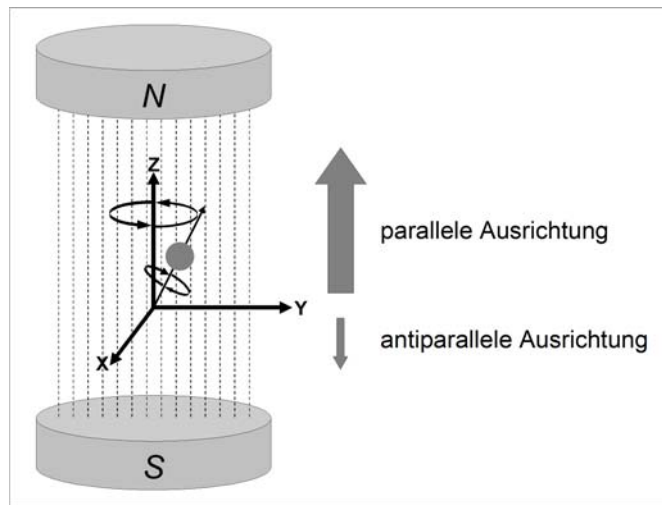


Abbildung 3: Präzession eines Protons im Magnetfeld

Protonen mit paralleler Ausrichtung befinden sich auf einem leicht niedrigeren Energieniveau als in antiparalleler Ausrichtung, so dass diese Einstellung in Abhängigkeit von der Stärke des äußeren Feldes und der Temperatur häufiger eintritt und makroskopisch eine longitudinale Magnetisierung in Richtung des äußeren Feldes gemessen werden kann. Die Umlauffrequenz, mit der die Präzession der Protonen um die Richtung der Feldlinien des externen Magnetfeldes erfolgt, ist abhängig von der magnetischen Flussdichte des äußeren Magnetfeldes. Der proportionale Zusammenhang wird durch die Lamorgleichung beschrieben:

$$\omega_0 = \gamma \mathbf{B}_0.$$

Dabei ist ω_0 die Präzessionsfrequenz in Hz, bzw. MHz, die Konstante γ ist das gyromagnetische Verhältnis und B_0 die magnetische Flussdichte des externen Magnetfeldes, gemessen in Tesla (T). Das gyromagnetische Verhältnis ist für verschiedene Substanzen unterschiedlich und beträgt für Protonen 42,5 MHz/T.

Zusätzliche Magnetisierungsvektoren in x- und y-Richtung, die infolge der Präzessionsbewegungen entstehen, summieren sich im zeitlichen Mittel durch die vektorielle Addition der Einzelbeträge zu Null. Durch die Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses mit

derselben Frequenz wie der Präzessionsfrequenz der Protonen wird von dem Kernsystem zusätzlich Energie aufgenommen, dabei gehen einige zuvor parallel ausgerichtete Protonen in den höherenergetischen antiparallelen Zustand über. Dadurch wird die Longitudinalmagnetisierung verringert. Außerdem wird die Präzession der Protonen synchronisiert. Alle Protonen befinden sich nach dieser Anregung in einer gemeinsamen Phasenlage auf der imaginierten Bahn um die Hauptmagnetfeldachse. Die sich bislang gegenseitig neutralisierenden Vektoren des magnetischen Momentes quer zum äußeren Magnetfeld addieren sich nun, und es wird eine Transversalmagnetisierung gemessen. Dieser neue transversale Vektor bewegt sich in Kohärenz mit den präzedierenden Protonen. Sobald der Hochfrequenzimpuls abgeschaltet wird, kehrt das System in den ursprünglichen Zustand zurück, es relaxiert. Die Relaxation wird durch die Zeitkomponenten T_1 und T_2 beschrieben. Die T_1 -Zeit (longitudinale Relaxationszeit) ist die Zeitkonstante, die den Wiederaufbau des ursprünglichen Gesamtmagnetisierungsvektors in Richtung des Hauptmagnetfeldes beschreibt. Die T_1 -Zeit ist dadurch definiert, dass 63% der Protonen wieder in ihre Ausgangsposition zurückgekehrt sind. Die T_1 -Zeit wird davon beeinflusst, wie rasch die Protonen die aufgenommene Energie an ihre Umgebung abgeben können, wobei dies von der Gewebestruktur abhängt, in die die Protonen eingebunden sind. Die transversale Relaxationszeit T_2 ist die Zeitkonstante, die die Abnahme des Gesamtmagnetisierungsvektors in der transversalen Richtung (Quermagnetisierung) zum Hauptmagnetfeld beschreibt. Der Quermagnetisierungsvektor ist umso größer, je mehr Protonen noch in synchronisierter Phase um die Hauptmagnetfeldachse präzedieren. Die Abnahme der Quermagnetisierung hängt einerseits von Inhomogenitäten des Hauptmagnetfeldes ab, woraus unterschiedliche Präzessionsfrequenzen resultieren, andererseits auch von der Beeinflussung der einzelnen Protonen und deren Magnetfelder untereinander. Diese internen Magnetfeldschwankungen sind in gewisser Weise gewebespezifisch infolge differierender Suszeptibilitäten der im Feld befindlichen Gewebequalitäten. Der Transversal- und der Longitudinalmagnetisierungsvektor addieren sich zu einem Summenvektor, der sich während der Relaxation durch die geringer werdende synchrone Präzession der Protonen und die Zunahme der Längsmagnetisierung in einer Spiralbewegung aus der Transversalebene (x-y-Ebene) in seine endgültige Lage entlang der z-Achse bewegt. Dies sich kontinuierlich zeitabhängig ändernde Magnetfeld induziert in einer Empfangsspule einen Wechselstrom, der Grundlage der weiteren Bilderstellung ist. Damit die nach Anregung gemessenen Resonanzsignale lagespezifisch entsprechenden Bildpunkten im MR-Bild zugeordnet werden können, müssen Protonen im Gewebevolumen in ihrer Präzessionsfrequenz verändert werden. Diese Ortskodierung erfolgt durch temporäre Zuschaltung von Magnetfeldgradienten in drei Dimensionen während der

Anregung, zum Zeitpunkt der Signalauslese und dazwischen, was zu einer ortsselektiven Veränderung der Resonanzfrequenz und Phasenlage im betrachteten Gewebevolumen führt. Die applizierten Gradienten werden dementsprechend als Schichtselektions-, Frequenz- und Phasenkodiergradient bezeichnet. Für die Darstellung von Geweben, die sich in ihren T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten unterscheiden, wird häufig eine sogenannte Spin-Echo-Pulssequenz als Anregungssequenz verwendet. Dabei wird ein Hochfrequenzimpuls mit bestimmter Stärke und Dauer eingestrahlt, der dazu führt, dass die Anzahl der Protonen auf höherem Energieniveau gleich der Anzahl der Protonen auf niedrigem Energieniveau ist, so dass die Longitudinalmagnetisierung auf Null zurückgeht und lediglich eine Transversalmagnetisierung aufgrund der Phasenkohärenz besteht. Der Gesamtmagnetisierungsvektor scheint um 90° gekippt zu sein, daher spricht man vom 90° -Anregungspuls. Nach der Applikation des 90° -Pulses kommt es zur Relaxation des Systems, die Longitudinalmagnetisierung nimmt wieder zu und die Protonenspins geraten wieder außer Phase. Nach einer gewissen Zeit, die als halbe Echozeit ($TE/2$) bezeichnet wird, wird ein 180° -Puls ausgestrahlt, der die Protonen wieder rephasiert, so dass nach einer Zeit von $TE/2$ ein starkes Signal gemessen wird, das sogenannte Spin-Echo. Die Phasenkohärenz stellt sich also genau bei TE ein. Dieser Vorgang wird mehrfach wiederholt. Die Zeit für die Wiederholung einer Impulsfolge, also zwischen zwei 90° -Impulsen, ist die Repetitionszeit (time to repeat, TR). Die Zeit, die nach dem 90° -Impuls bis zum Spin-Echo vergeht, wird als Echozeit (time to echo, TE) bezeichnet. Durch die Veränderung der Zeit zwischen aufeinanderfolgenden Hochfrequenzimpulsen kann die Magnetisierung und die resultierende Signalstärke von Geweben beeinflusst werden. So können bestimmte Impulsfolgen verwendet werden, um auf dem erzeugten Bild bestimmte Gewebemerkmale entweder mehr oder weniger stark hervorzuheben. In Abhängigkeit von der Repetitionszeit und Echozeit werden MR-Bilder aufgezeichnet, deren Gewebekontrast in hohem Maße auf unterschiedliche T_1 - oder T_2 -Zeiten zurückzuführen ist. Das bisher dargestellte Verfahren zur Gewinnung anatomischer Hirnschnittbilder erfordert mehrere Minuten. Zur Darstellung physiologischer Abläufe im Gewebe sind schnellere Aufnahmetechniken erforderlich. Hierfür existieren eine Anzahl an Messmethoden, wobei hier auf die in der funktionellen MRT sehr häufig eingesetzte Echo Planar Imaging (EPI)-Technik eingegangen werden soll (43). Die EPI-Anregungssequenz gibt es in zwei Ausprägungen, sowohl als Spinecho- als auch als Gradientenecho-Sequenz. Bei der Gradientenecho-Sequenz werden die Protonen auf eine andere Weise rephasiert: an Stelle eines refokussierenden 180° -Pulses wird dem Feld des MR-Magneten ein zweites Gradienten-Feld für kurze Zeit überlagert, dadurch vergrößern sich die Inhomogenitäten des Magnetfeldes in der untersuchten Schicht, die Protonen dephasieren rascher. Wird das Gradientenfeld abgeschaltet

und nach kurzer Zeit wieder in gleicher Stärke, aber genau umgekehrt ausgerichtet, geraten die Protonen wieder in Phase und ein starkes Signal, das sogenannte Gradienten-Echo, kann gemessen werden. Um diese kürzere Transversalrelaxation von der T_2 -Relaxation nach einem 180° -Impuls zu unterscheiden, wird diese kürzere Zeit T_2^* (T_2 Stern), der resultierende Kontrast T_2^* -Kontrast genannt. Bei den schnelleren Sequenzen werden außerdem statt des 90° -Pulses Impulse verwendet, die kleinere Auslenkwinkel (Flip-Winkel), in der Regel zwischen 10° und 35° , erzeugen. Bei diesen Flipwinkeln verbleibt eine erhebliche Longitudinalmagnetisierung, die vom nächsten eingestrahlenen Puls „gekippt“ werden kann, so dass man auch nach kurzer TR ein noch verwertbares Signal erhält (44-46).

1.5.1.1. Risiken

Die MRT ist ein Untersuchungsverfahren, von dem bei Beachtung der einschlägigen Sicherheitsaspekte keine bisher bekannten Gefahren für die Gesundheit der untersuchten Personen ausgehen. Für den erweiterten Betrieb von MRT-Messungen bei einer Magnetflussdichte von 3,0 Tesla ist analog zum Normalbetrieb bei bis zu 1,5 Tesla nicht von Gefährdungen durch neuronale oder kardiale Exzitationsphänomene auszugehen, ebenso wenig von einer zusätzlichen Gefährdung durch den Hochfrequenzenergieeintrag im Vergleich zur Standardbildgebung (47). Die Exposition durch externe Kontrastmittel entfällt bei der funktionellen MRT.

1.5.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

In den zurückliegenden Jahren hat sich die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) zu einer sehr effektiven Methode entwickelt, die es ermöglicht, nicht-invasiv und ohne den Einsatz ionisierender Strahlung neuronal aktive Regionen des Gehirns darzustellen. Während die funktionelle MR-Bildgebung bereits zu den Standardverfahren der Hirnforschung gehört, konnten sich in den vergangenen Jahren auch zunehmend klinische Anwendungen der Methode etablieren. Die fMRT zeigt hinsichtlich der Untersuchung von Hirnfunktionen mehrere Vorzüge gegenüber anderen bildgebenden Modalitäten wie z. B. der Positronenemissionstomographie oder Nahinfrarot-Spektroskopie. Sie ermöglicht eine hohe räumliche Auflösung von etwa 1-4 mm innerhalb einer Schichtebene und eine ausreichend hohe zeitliche Auflösung von 0,1-1 s, bezogen auf ein betrachtetes Teilvolumen. Es handelt sich um eine leicht zu wiederholende Technik, die mit vergleichsweise geringer Vorbereitung des Patienten verbunden ist und mit der

in einem Untersuchungsgang sowohl anatomische als auch funktionelle Bilder gewonnen werden können. Die derzeitigen klinischen Anwendungen der funktionellen MRT beziehen sich auf eine prätherapeutische Lokalisation kortikaler und subkortikaler Zentren. Mittlerweile können mit dieser Technik funktionell wichtige Areale im Gehirn, sogenannte eloquente Areale (sensomotorischer Kortex, Sprachzentren) vor einer Hirnoperation identifiziert werden. Durch die Abgrenzung von Risikostrukturen wird somit eine bessere Operationsplanung möglich. Eine weitere klinische Einsatzmöglichkeit zeichnet sich in der individuellen Charakterisierung der zerebralen Plastizität nach ischämischen Hirninfarkten bzw. in der Rehabilitation von Schlaganfallpatienten ab, wobei sich das Potential der Methode sowohl auf frühe prognostische Aussagen als auch die Kontrolle kortikaler Reorganisationsvorgänge unter Therapie bezieht (48). Mittels der fMRT kann die Übernahme der Funktionalität geschädigter Bereiche durch andere Hirnareale quantifiziert werden. Eine Therapiekontrolle würde die gezieltere Durchführung der Rehabilitation ermöglichen (49). Die sehr rechenintensive Auswertung der Messdaten und die teilweise komplexen Erfordernisse der Stimulation schränken die Einsatzmöglichkeiten der fMRT außerhalb der Forschung bislang ein (50).

1.5.2.1. Der BOLD-Kontrast

Die Grundlage der fMRT bildet der von Ogawa entdeckte Blood Oxygen Level Dependent (BOLD)-Effekt (51). Dieser Effekt bewirkt im MR-Bild Signaländerungen perfundierten Gewebes in Abhängigkeit vom Sauerstoffgehalt. Physiologische Grundlage dieses Vorganges ist die im Folgenden kurz charakterisierte neurovaskuläre Kopplung. Die Stimulation einer Hirnregion, wie in unserem Experiment die Stimulation des motorischen Kortex durch eine Fingerbewegung, bewirkt eine lokale Anhebung der Stoffwechselaktivität. Begleitet wird dies von einer Freisetzung von gefäßaktiven Substanzen, die zu einer Erweiterung der die Nervenzellen umgebenden kapillaren Gefäße führt. Dabei wird ein Anstieg des relativen zerebralen Blutflusses (rCBF) und relativen zerebralen Blutvolumens (rCBV) beobachtet. Studien, die die Zunahme der beiden Größen mit der Positronenemissionstomographie (PET) ermittelten, konnten eine lokale Zunahme des rCBF und rCBV von über 30% feststellen (52). Der zur Versorgung des umliegenden Gewebes benötigte Sauerstoff wird durch Desoxygenierung des im Blut enthaltenen oxygenierten Hämoglobins gewonnen. Die Deckung des erhöhten Sauerstoffbedarfes der aktivierten Hirnregion erfolgt vorrangig durch die Anhebung des zerebralen Blutflusses. Dabei liegt der Zeitrahmen für die Erhöhung des rCBV und rCBF im Sekundenbereich. Gleichwohl die absolute Menge an desoxygeniertem

Hämoglobin in den kapillaren Gefäßen zunimmt, kommt es zu einer effektiven Reduktion der Desoxyhämoglobinkonzentration im Blut durch die Überkompensation der Sauerstoffausschöpfung im Gefolge der Zunahme von rCBV und rCBF. Oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin weisen unterschiedliche magnetische Eigenschaften auf: Desoxyhämoglobin besitzt im Gegensatz zum diamagnetischen Oxyhämoglobin vier ungepaarte Eisenelektronen und ist deshalb paramagnetisch. Eine Erhöhung der lokalen Konzentration von Desoxyhämoglobin führt zu einem inhomogeneren lokalen Magnetfeld, indem es vorhandene Magnetfeldunterschiede verstärkt. Dieses beschleunigt den Zerfall der Quermagnetisierung angeregter Kernspins und führt zu einer Signalminderung. Bei verstärkter neuronaler Aktivität wird der damit verbundene erhöhte Sauerstoffbedarf durch erhöhte Zuführung von diamagnetischem Oxyhämoglobin überkompensiert. Bei Anwendung von Gradientenechosequenzen, wie EPI, die auf lokale Feldinhomogenitäten besonders empfindlich reagieren, wird deshalb bei verstärkter neuronaler Aktivität eine schwache Signalintensitätserhöhung im Bild registriert (53). Dass eine Veränderung der Blutoxygenierung eine Kontrastveränderung nach sich zieht und die lokale Oxygenierung des Blutes der wesentliche Parameter zur Beeinflussung der Signalintensität ist, konnte 1990 tierexperimentell gezeigt werden (51, 54). Der zeitliche Verlauf des regionalen Blutflussanstieges, die sogenannte hämodynamische Antwort, bestimmt die zeitliche Auflösung der Methode: nach einer Stimulation beginnt die BOLD-Response nach ca. 2 Sekunden anzusteigen. Je nach Stimulusqualität und Stimulationsdauer erreicht sie ihren Höhepunkt nach 1-8 Sekunden (in der Regel nach 4-6 Sekunden) und kehrt dann (wenn die Stimulation nicht andauert) innerhalb von ca. 10-12 Sekunden zum Ausgangsniveau zurück (vgl. Abbildung 4) (55, 56).

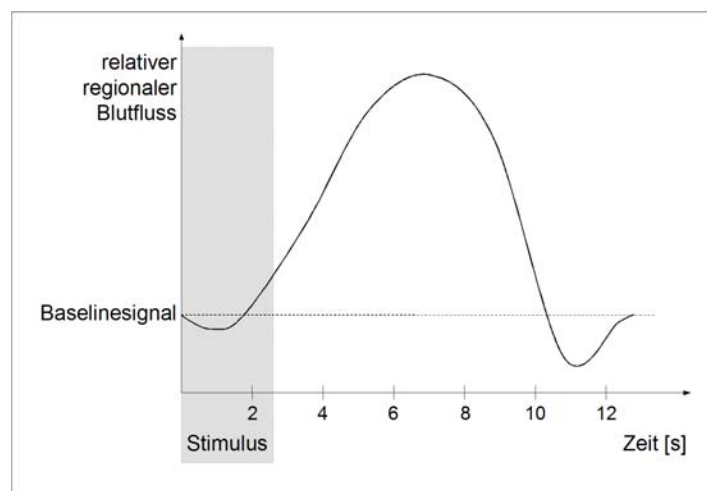


Abbildung 4: Hämodynamische Antwortkurve im Zeitverlauf

1.5.2.2. Von den Messdaten zum neurofunktionellen Bild

Zur statistischen Detektion von Aktivierungsunterschieden in fMRT-Datensätzen kommen komplexe mathematische Verfahren zur Anwendung, die hier nur insoweit erwähnt werden sollen, wie zum Verständnis der durchgeführten Untersuchungen erforderlich. Eines der etablierten Softwarelösungen zur automatisierten Auswertung von fMRT-Daten ist das Statistical Parametric Mapping (SPM, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), welches Routinen der mathematischen Software MATLAB (Mathworks, Sherbon, MA) verwendet. Es werden grob drei Auswertungsschritte unterschieden: die Vorverarbeitung, die Parameterschätzung im statistischen Modell und die Inferenzstatistik über die geschätzten Parameter (57, 58).

1.5.2.2.1. Vorverarbeitung: Bewegungsartefakte und deren Korrektur (Realignment)

Bei der funktionellen MR-Bildgebung wird die zeitliche Veränderung von MR-Bilddaten registriert. Unter idealen Bedingungen wird jede Schicht regelmäßig in einem festen Intervall gemessen, diese Ortskonstanz ist unter einer Bewegung zunächst gestört: Teile des abgetasteten Volumens können eine andere Position eingenommen haben. Ein erneuter Einschwingvorgang der Kernspins auf die nun veränderte Abfolge von bildgebenden Hochfrequenzimpulsen wird ausgelöst. Bewegt sich der Patient während der Messung, so wird die Zeitreihe eines bestimmten Bildelements dadurch beeinträchtigt, dass Nachbarelemente teilweise oder ganz seinen Platz einnehmen. Dies kann erhebliche systematische Fehler in den Zeitreihen herbeiführen und schließlich zu fehlerhaften Signifikanzen in der statistischen Auswertung führen. Die Verwendung von Algorithmen zur Bewegungskorrektur kann diese Artefakte vermindern und dadurch zu einer deutlichen Verbesserung der Ergebnisse führen. Die Bewegungseinflüsse auf zeitlich hintereinander akquirierte Volumendatensätze des Gehirns können in recht guter Näherung als Bewegung eines starren Körpers betrachtet werden. Aufeinanderfolgende Volumendatensätze können dann durch sechs Parameter einander angepasst werden, nämlich durch drei Rotationen um die Koordinatenachsen und drei Translationen entlang der Achsen. Eine beispielhafte Ausgabe der Bewegungsartefaktkorrektur durch SPM ist in Abbildung 5 dargestellt. Um eine Bewegung zu korrigieren, bedarf es der Wahl eines Referenzvolumens, auf welches die anderen Volumina der Zeitreihe angepasst werden. Ein Algorithmus zur Bewegungskorrektur besteht aus zwei Anteilen. Zunächst wird die Relativbewegung jedes gemessenen Volumens gegen das Referenzvolumen bestimmt. Im zweiten Schritt werden die

ermittelten Bewegungsparameter auf das anzupassende Volumen angewendet. Dabei wird das Volumen mittels eines Interpolationsprozesses passend verschoben und gedreht. Datensätze mit Abweichungen über 3 mm bzw. über 3 Grad werden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

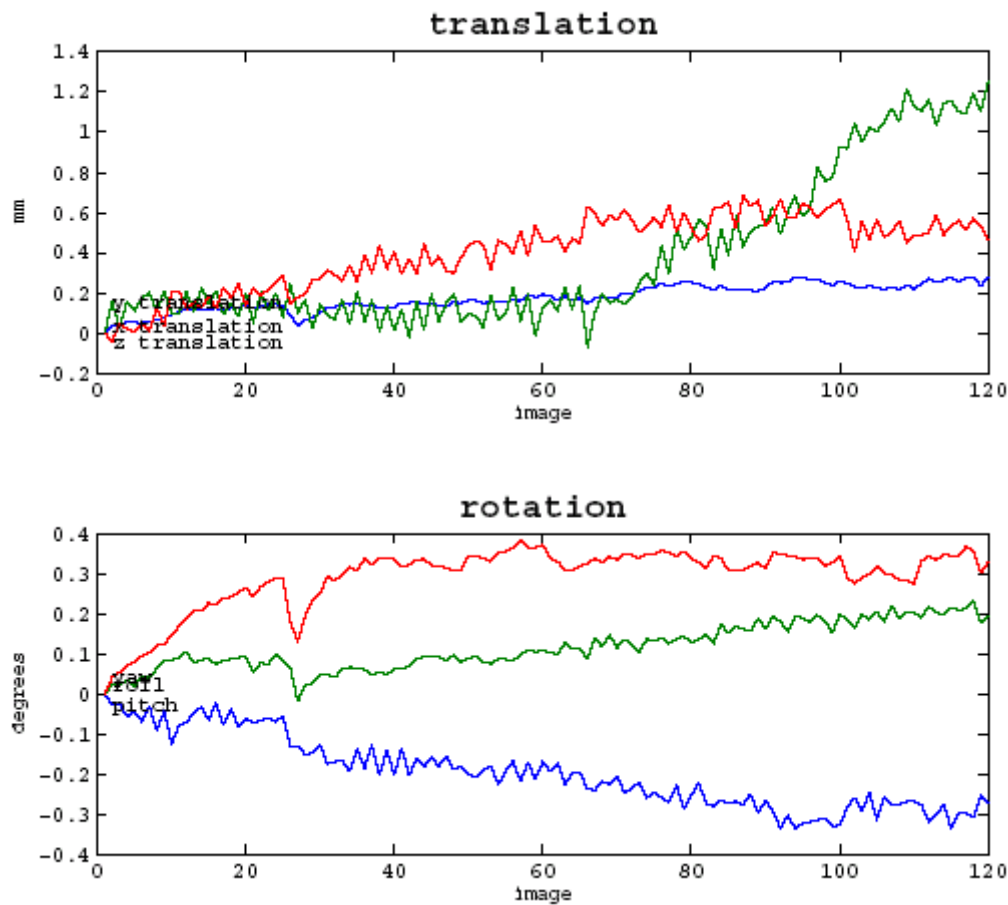


Abbildung 5: Graphische Ausgabe der Bewegungsartefaktkorrektur durch SPM. Drei Rotationen um die Koordinatenachsen und drei Translationen entlang der Achsen in den zulässigen Intervallen

1.5.2.2.2. Normalisierung und Glättung (Smoothing)

Ein voxelbasierter Vergleich von Aktivitätsmustern ist aufgrund der Individualität einzelner Gehirne erst nach einer sogenannten Normalisierung möglich. Hierbei werden die einzelnen Bilddaten der Gehirne in einen standardisierten anatomischen Raum eingepasst und den mutmaßlich korrespondierenden Strukturen des Referenzbildes zugeordnet. In der Bildgebung verbreitet ist der Talairach-Raum (59) oder das MNI-Template als „Standardgehirn“. Beim Referenzraum vom Montreal Neurological Institute (MNI) handelt es sich um ein in Anlehnung an den Atlas von Talairach und Tournoux definiertes anatomischen Hirnmodell. Dieses Hirnmodell wurde aus Kernspinaufnahmen von 152 Probanden berechnet (60). In diesem Modell

entspricht das Gehirn eher dem durchschnittlichen Gehirn der menschlichen Population als in dem von Talairach und Tournoux definierten Gehirn, das nur von einem einzigen Menschen stammt und ein geringeres Volumen aufweist. Der Talairach-Raum ist definiert durch die Commissura anterior (CA) und Commissura posterior (CP), die Koordinaten sind in Millimetern von der CA aus angegeben. Die Einpassung der einzelnen Bilder auf das Referenzgehirn erfolgt über lineare wie nichtlineare Transformationen. Lineare Transformationen sind affine Transformationen wie bei der Bewegungskorrektur (Translation, Rotation, Skalierung und Scherung), im Anschluss erfolgt eine nichtlineare Normalisierung zur Anpassung lokaler Unterschiede über Deformierungen (61). In einem letzten Schritt der Vorverarbeitung wird versucht, die Varianz aufgrund funktioneller wie anatomischer Unterschiede zwischen den Versuchsteilnehmern zu verringern und gleichzeitig das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern. Da sich die Intensität des BOLD-Signals von fMRT-Aufnahmeserien in Ruhe und unter Stimulation nur wenig unterscheiden (<5%), sind relativ aufwendige Verfahren nötig, um die Detektion des BOLD-Effekts bei gleichzeitiger Rauschunterdrückung zu ermöglichen. Hierzu werden die prozessierten Daten einer räumlichen Glättung, der „Smoothing“ Prozedur unterzogen (62). Die Glättung beruht auf einer statistischen Mittelung des inkohärenten Rauschens, während in den aktivierten Regionen das kohärente Signal fortlaufend akkumuliert wird. Dadurch werden hochfrequente Rauschanteile zugunsten niedrigerfrequenter Signalanteile reduziert (63). Den Grad der Glättung bestimmt die Breite des verwendeten Filters (64). Als Glättungsfiler kann beispielsweise ein dreidimensionaler Gaußscher Kern mit 6 mm Halbwertsbreite (FWHM: „Full Width at Half Maximum“) verwendet werden, d.h. ein Volumenelement „Voxel“ wird mit Voxeln aus der Umgebung im Abstand von 6 mm nach einer Gaußschen Verteilungskurve geglättet. Hierbei ist zu beachten, dass die Koordinaten eines Aktivitätsmaximums aus einer signifikant aktivierten Voxelgruppe durch dieses Verfahren um mehrere Millimeter vom eigentlichen Aktivitätsmaximum delokalisiert werden können. Das Verfahren dient weiterhin dazu, die individuellen Lagevariation der gyralen Strukturen verschiedener Probanden zu glätten, um die umliegende BOLD-Signalaktivierungen in ihrer Summation zu erfassen. Die Glättung ist Voraussetzung für eine optimale Datenauswertung. Trotz der weitgehenden Automatisierung in der Vorverarbeitung ist eine manuelle Durchsicht der verarbeiteten Bilder unabdingbar, da sich z.B. EPI-spezifische Artefakte, wie das Ghosting (43), nicht durch einen Algorithmus entfernen lassen. Eventuell artefakt-beladene Datensätze sind von der weiteren Analyse auszuschließen.

1.5.2.2.3. Statistische Auswertung

Wie dargestellt, kommt es in den aktiven Regionen des Gehirns zu einem Anstieg des Blutflusses und des oxygenierten Hämoglobins. Aufgrund dessen diamagnetischer Eigenschaften können Änderungen des rCBF über eine voxelweise Signalauslese detektiert werden. Jedes Voxel ist in der Anregung ortskodiert, so dass nach jeder Anregung der gesamten Schicht durch eine EPI-Sequenz ein Rohdatensatz über die Aktivierungszustände der einzelnen Voxel vorliegt. Anhand einer Fourier-Transformation wird dieser Datensatz in eine Bildmatrix umgeformt. In den entstandenen Volumendatensätzen werden Signalintensitätsschwankungen registriert, die in ihrer zeitlichen Abfolge der alternierenden Stimulation des Patienten entsprechen. Es wird für jedes Voxel analysiert, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den zeitabhängigen Signalintensitätsänderungen und dem Stimulationsdesign, also dem Wechsel von Aktivitäts- und Ruhephasen, besteht. Dafür werden Korrelationsmethoden herangezogen. So wird eine Aussage darüber getroffen, wie wahrscheinlich der gemessene Signalverlauf an einer bestimmten Stelle des betrachteten Volumens rein zufällig entstanden ist. Fällt diese Wahrscheinlichkeit geringer aus als eine zuvor festgelegte Schwelle, geht man davon aus, dass die entsprechende Region an der Verarbeitung der Aktivierungsaufgabe beteiligt ist. Solche als neuronal aktiv identifizierten Areale können nun mit einem entsprechenden konventionellen MR-Schnittbild überlagert werden. Dies ermöglicht eine Zuordnung der aktiven Bereiche zur morphologischen Struktur (65).

1.6. Zielsetzung und Herleitung der Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie ist die Frage nach Unterschieden der Repräsentation sensorischer und motorischer Aktivierungen in den primären motorischen und sensorischen Rindenfeldern (Brodmann Areale 4 und 1, 2, 3), im supplementär-motorischen Kortex (Brodmann Areal 6) und in sekundären sensorischen Rindenfeldern (Brodmann Areal 40) bei Patienten mit fokaler Dystonie (Graphospasmus) und gesunden Personen, die als Kontrollgruppe dienen. Dies soll anhand zweier unterschiedlicher motorischer Paradigmen (Tapping und Indexbeugung) und der überschwellig elektrischen Stimulation des N. medianus untersucht werden. Der potentielle Nutzen der Studie besteht im Erkenntnisgewinn über defizitäre neuronale Aktivierungs- und Inhibitionsmuster des motorischen kortikonukleären Regelkreises bei aktionsspezifischen Dystonien und damit assoziierter kortikaler Unter- bzw. Überrepräsentationen efferenter und afferenter Qualitäten, die mit der funktionellen MRT sichtbar gemacht und anatomischen

Strukturen zugeordnet werden können. Die Durchführung der Untersuchungen erfolgt an einem klinischen Ultra-Hochfeld-MRT bei einer Feldstärke von 3,0 Tesla, um im Vergleich zu herkömmlichen und bisher für themenverwandte Fragestellungen benutzten Systemen von 1,5 Tesla eine optimierte Signalausbeute bei hoher räumlicher Auflösung zu erzielen (66, 67). Dabei sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Gibt es eine signifikante interhemisphärielle Differenz kortikaler Aktivierungen bzw. eine Hemisphärendominanz bezogen auf die jeweils bei den Bewegungsaufgaben und bei der Medianusstimulation eingesetzte Hand und diesbezüglich einen Unterschied zwischen Patienten und Kontrollpersonen?
2. Existieren signifikante Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Aktivierungen der betrachteten kortikalen Areale beider Hemisphären?
3. Existieren signifikante Unterschiede im Verhältnis von ipsi- zu kontralateraler Aktivierung bei den Bewegungsaufgaben und der elektrischen Medianusstimulation zwischen Patienten- und Kontrollgruppe?

2. Material und Methoden

2.1. Spezielle Untersuchungstechnik

2.1.1. Patienten und Kontrollpersonen

Alle Untersuchungen an Patienten und gesunden Kontrollpersonen wurden mit Zustimmung der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose Graphospasmus simplex und dystoner Graphospasmus und von dem Krankheitsbild nicht betroffene, gesunde Probanden. Die Patientenauswahl erfolgte durch einen erfahrenen Facharzt für Neurologie mit Spezialisierung auf dem Sektor Bewegungsstörungen der neurologischen Klinik und Poliklinik der Charité. Die Patienten waren bezüglich ihrer Erkrankung pharmakologisch oder physiotherapeutisch nicht vorbehandelt oder hatten eine Behandlungskarenz für mindestens drei Monate eingehalten. Bei den Patienten und Probanden waren keine weiteren neurologischen Erkrankungen bekannt. Von den Untersuchungen wurden Patienten und Probanden ausgeschlossen, bei denen eine Kontraindikation für MRT-Untersuchungen vorlag. Hierunter fallen insbesondere im Körper befindliche Gegenstände wie Herzschrittmacher und Aneurysmaclips, Endoprothesen und endovaskuläre Stents. Schwangere oder Frauen, bei denen eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden konnte, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Insgesamt 36 Versuchspersonen nahmen im Zeitraum von Dezember 2003 bis September 2004 an der Untersuchung teil. Zwei Teilnehmer wurden wegen fehlerhafter Datenakquisition von den weiterführenden Auswertungen ausgeschlossen. Zur Auswertung gelangten die Daten von 34 Teilnehmern, davon 17 Patienten und 17 Kontrollpersonen. In beiden Gruppen befanden sich jeweils 13 weibliche und 4 männliche Versuchspersonen im Alter von 23 bis 67 Jahren. Bei allen Teilnehmern handelte es sich um Rechtshänder, wobei jeweils ein Patient sowie eine Kontrollperson in der Kindheit von der linken auf die rechte Hand umgelernt hatten. Bei dem Patienten hatte das Umlernen als erzieherische Maßnahme vor Krankheitsbeginn stattgefunden. Die Zusammensetzung der gesunden Kontrollgruppe erfolgte alters- und geschlechtsäquivalent zur Patientengruppe, wobei sich das Alter zwischen Patient und Kontrollperson höchstens um drei Jahre unterschied. Die paarweise Zuordnung von Patienten und Probanden ist in Tabelle 1 einzusehen.

Paar	Patienten				Kontrollpersonen		
	Alter	Geschlecht	Händigkeit	Erstsymptome	Alter	Geschlecht	Händigkeit
1	23	m	rechts	2002	23	m	rechts
2	27	m	rechts	2000	25	m	rechts
3	42	m	rechts	1992	44	m	rechts
4	67	m	rechts	1993	65	m	rechts
5	37	w	rechts	1999	36	w	rechts
6	43	w	rechts	2003	41	w	rechts
7	44	w	rechts	1992	42	w	rechts
8	46	w	rechts	2000	46	w	rechts
9	45	w	rechts	2001	42	w	rechts*
10	45	w	rechts	1987	46	w	rechts
11	48	w	rechts	1996	48	w	rechts
12	51	w	rechts	1982	51	w	rechts
13	54	w	rechts	1994	52	w	rechts
14	59	w	rechts*	1996	58	w	rechts
15	64	w	rechts	1993	65	w	rechts
16	65	w	rechts	1992	65	w	rechts
17	66	w	rechts	1990	67	w	rechts

* Schreiben als Kind von links auf rechts umgelernt

Tabelle 1: Paarweise Zuordnung der Versuchsteilnehmer

Die Teilnehmer erhielten bei einem Vorgespräch vor der Durchführung der Untersuchung einen Aufklärungsbogen, der sie über die Methode Kernspintomographie und mögliche Gesundheitsrisiken informierte und einen Studienbogen, der sie mit der Fragestellung und Durchführung des Experiments vertraut machte. Die Einverständniserklärungen wurden mit den detaillierten Versuchsprotokollen archiviert. Die Patienten und Probanden wurden mit anamnestischen Daten zu Alter, Geschlecht, Händigkeit, weiteren Erkrankungen und Vorerkrankungen, Medikamentenanamnese, Substanzabusus, Familien- und Berufsanamnese in einer elektronischen Datenbank anonymisiert aufgenommen. In Tabelle 2 sind die demographischen Daten der Teilnehmer aufgeführt.

Demographische Daten			
		Patienten	Kontrollpersonen
		N=17	N=17
Alter [Jahre]		46 (23 - 67)	46 (23 - 67)
<i>Median (Min. - Max.)</i>			
Geschlecht [N]			
	weiblich	13	13
	männlich	4	4
Familienstand [N]			
	ledig	3	3
	verheiratet	12	14
	geschieden	2	-
	verwitwet	-	-
Händigkeit [N]			
	rechtshändig	17	17
	linkshändig	-	-
	beidhändig	-	-
	davon umgelernt (links auf rechts)	1	1
Graphospasmustyp der führenden Hand [N]			
	einfacher Graphospasmus	10	-
	dystoner Graphospasmus	7	-
Positive Familienanamnese [N]		3	-
Vorherige Behandlungen* [N]			
	Physiotherapie	3	-
	Botulinumtoxin	6	-
	medikamentös	4	-
	Umlernen auf andere Hand	1	-
	bisher keine Behandlung	6	-
Vorerkrankungen* [N]			
	andere neurologische Erkrankungen	2	-
	schwerwiegende Infektionen	2	5
	Herz-Kreislauf- und Gefäßerkrankungen	6	5
Raucher [N]			
	ehemalig	4	-
	aktuell	3	2

* mehrere Angaben pro Patient möglich

Tabelle 2: Demographische Daten der Versuchsteilnehmer

2.1.2. Durchführung der magnetresonanztomographischen Untersuchungen

Die unmittelbar vor Durchführung der Untersuchung erfolgte Vorbereitung der Versuchsteilnehmer beinhaltete die nochmalige Erhebung der MRT-Risikoanamnese und eine Aufklärung über die Art und den Ablauf der Untersuchung sowie die detaillierte Besprechung des experimentellen Paradigmas. Die Versuchsteilnehmer wurden instruiert, sich während der MRT-Untersuchung möglichst nicht zu bewegen. Sie erhielten eine komfortable Lagerung auf der Untersuchungsfläche, einen Hörschutz und einen Druckball zur Auslösung eines Notrufsignals. Die Kopffixation zur Minimierung von Bewegungsartefakten erfolgte in einem Vakuum-Kissen.

2.1.3. Parameter der MRT-Messung

Die magnetresonanztomographischen Untersuchungen erfolgten an einem klinischen Ultra-Hochfeld-MRT mit einer Feldstärke von 3,0 Tesla des Typs Signa3T94 der Firma GE (General Electric Healthcare, Milwaukee, USA) in der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité, Virchow-Klinikum Berlin. Es wurde eine zirkulär polarisierende Kopfspule (Quadraturspule) verwendet. Die technischen Parameter waren für alle Versuchsteilnehmer einheitlich. Nach der Zentrierung im Magnetfeld erfolgte zunächst eine strukturelle Bildgebung mit Aufnahmen des Neurokraniums. Allen Untersuchungen ging eine Einstellsequenz (Localizer) voraus. Mit dieser Mess-Sequenz war es möglich, innerhalb von wenigen Sekunden Bilder in drei verschiedenen Ebenen (sagittal, coronar und transversal) zu erhalten. Sie bildeten die Grundlage für die Einstellung der anschließenden Messreihen: es wurden zur anatomischen Orientierung T_1 -gewichtete Gradientenechosequenzen des Gehirns angefertigt, anhand derer die Schichtauswahl getroffen wurde. Es wurden 23 axiale Schichten aufgenommen. Die Schichtführung ist in Abbildung Nr. 6 dargestellt. Die T_1 gewichteten Aufnahmen bildeten den hochauflösenden anatomischen Referenzbilddatensatz zur Fusion mit den funktionellen Daten. Darauf folgten T_2 -gewichtete MRT-Aufnahmen. Die strukturellen Aufnahmen wurden hinsichtlich pathologischer Veränderungen neuroradiologisch befundet.



Abbildung 6: Schichtführung

Zu Beginn jeder funktionellen Messung wurde eine Feinabstimmung des Magnetfeldes (Shim) zur Minimierung der Inhomogenitäten des Magnetfeldes vorgenommen. Zur funktionellen Abbildung aktivierter Gehirnregionen wurde eine Echo Planar Imaging (EPI)-Sequenz gewählt. Ein Messdurchlauf umfasste 124 aufeinanderfolgende dynamische Einzelmessungen (Bilder) im Abstand von jeweils 3 Sekunden (TR: 3000 ms), wobei die ersten 4 Scans wegen magnetischer Sättigungseffekte im Gewebe später stets verworfen wurden. Weiterhin wurde für die Erstellung der funktionellen Bilder eine Flip-Winkel von 90° und eine Echozeit TE von 33 ms definiert. Die relative Signaländerung ist bei einer Echozeit von 30-60 ms am stärksten. Bei der fMRT-Messung stellte diese Zeit einen Kompromiss zwischen der Empfindlichkeit auf Oxygenierungsunterschiede und ungewollten Suszeptibilitätsartefakten dar. Erfasst wurde der größte Teil des Gehirns durch die Wahl von 23 Schichten mit einer Schichtdicke von 4 mm und einem Schichtintervall (spacing) von 0,5 mm. Die Bildmatrix enthielt 128×128 Datenpunkte. Die Bildelementgröße (Voxel) betrug $1,56 \text{ mm} \times 1,56 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$ bei einem Bildausschnitt (field of view, FOV) von $200 \text{ mm} \times 200 \text{ mm}$. Die Gesamtdauer einer funktionellen Messung betrug 6 Minuten und 12 Sekunden. Die Parameter aller eingesetzten Sequenzen sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Sequenz	Localizer (2D ge)	T1_3D_FSPGR (ge)	T2_FLAIR_2D IR	High order shim 28cm (ge)	epi_GE_128*128_fMRI (ge)
Orientierung	S/C/A	axial	oblique	axial	oblique
FOV (mm)	240 x 240	200 x 150	200 x 200	280 x 280	200 x 200
Matrix	256 x 128	256 x 192	256 x 192	64 x 64	128 x 128
SD (mm)	5	1	4	6,6	4
räumliche Auflösung (mm ³)	0,94 x 1,9 x 5	0,8 x 0,8 x 1	0,8 x 1 x 4	4,4 x 4,4 x 6,6	1,56 x 1,56 x 4
Spacing (mm)	1,5	0	0,5	0	0,5
Schichtanzahl	15	124	23	32	23
TR/TE/TI (ms)	53,5/1,7	8,2/3,3/500	11002/125/2250	1500/7	3000/33
Flipwinkel	30	20	0	60	90
Bandbreite (KHz)	31,3	31,2	31,3	125	91

ge = gradient echo

FLAIR = fluid attenuating inversion recovery

S/C/A = sagittal/coronar/axial

FOV = field of view (Untersuchungsfeld)

SD = Schichtdicke

Spacing = Schichtintervall

Tabelle 3: Sequenzprotokoll

2.1.4. Experimentelles Paradigma

Die funktionelle Bildgebung beinhaltete pro Versuchsteilnehmer insgesamt sechs Messungen, jeweils für beide Hände wurden drei Experimente durchgeführt: Tapping (alternierende Opposition der Finger II bis V zum Daumen), die repetitive Beugung des Zeigefingers und eine überschwellige elektrische Stimulation des N. medianus über ein Stimulationsgerät. Elektroden wurden dazu in Höhe des Handgelenks zwischen den Sehnen des M. flexor carpi radialis und M. palmaris longus angelegt. Verwendet wurde ein integriertes EMG und ein Stimulations- und Messplatz für evozierte Potentiale der Neuropack 8 Serie der Firma Nihon Kohden Deutschland GmbH. Die überschwellige elektrische Stimulation erfolgte mit einer Stromstärke von 2-9 mA in einer Frequenz von 2 Hz und wurde als geringgradiges Kribbeln oder Klopfen im Daumen oder der Handfläche vom Versuchsteilnehmer wahrgenommen. Die von der Versuchsperson einzusetzende Hand wurde vorab festgelegt und der Bewegungsablauf für Tapping und Beugen geübt. Als Ruhebedingung wurde die bewegungslose Lagerung der Hand auf der Leiste festgelegt. Die funktionellen MRT-Messungen wurden im sogenannten Blockdesign durchgeführt. Die aufeinanderfolgenden Aktivierungs- und Ruhephasen werden bei dieser Form als Blöcke bezeichnet.

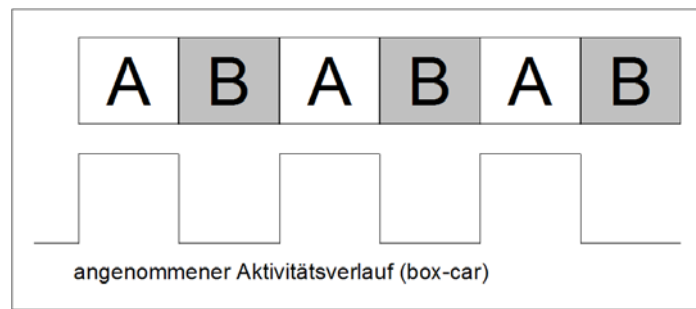


Abbildung 7: Blockdesign mit Wechsel von Aktivitäts- und Kontrollblock und angenommenem Aktivitätsverlauf (box-car-Funktion)

Jede der Messungen umfasste zwölf Blöcke von 30 Sekunden, wobei sich sechs Blöcke Ruhe mit sechs Blöcken Aktion abwechselten. Der erste Block stellte dabei stets die Ruheaktivität dar. Jeder Block beinhaltete zehn dynamische Einzelmessungen (Messpunkte) mit der Aufnahme von jeweils 23 Schichten. Nach akustischen Kommandos jeweils zu Beginn und am Ende der Aktionsblöcke initiierte und beendete der Patient oder Proband die geforderte Bewegung in den Aktionsphasen selbst. Die elektrische Stimulation konnte nicht selbst initiiert werden, sondern wurde vom Versuchsleiter in den entsprechenden zeitlichen Intervallen ausgelöst. Nach jeder Messung wurde Rücksprache mit dem Patienten oder Probanden gehalten, ob das Experiment zufriedenstellend verlaufen war oder ob Schwierigkeiten oder subjektive Beeinträchtigungen auftraten. Zu jedem Zeitpunkt war es dem Teilnehmer der Studie möglich, das Experiment zu beenden (Bemerkbarmachung über die Rücksprache, das Sichtfenster oder einen Druckball, der ein akustisches Signal im Schaltraum auslöst). Die Abfolge der drei Experimente erfolgte randomisiert. In verschiedenen funktionellen Kernspinstudien konnte gezeigt werden, dass bei abnehmender Konzentration der Versuchspersonen die zu untersuchenden Areale nicht aktiviert werden konnten (68, 69). Eine Randomisierung soll Pseudokorrelationen vermeiden. Die Dauer des gesamten bildgebenden Anteils der Studie betrug etwa 60 – 90 Minuten.

2.1.5. Neurophysiologisches Monitoring

Die Überprüfung der Muskelaktivität der Hände durch ein Oberflächen-EMG erfolgte kontinuierlich während aller Messungen im MRT. Die EMG-Elektroden wurden am M. interosseus dorsalis I und der Phalanx proximalis II fixiert. Das angebrachte Oberflächen-EMG ermöglichte eine Kontrolle, ob der Versuchsteilnehmer den Kommandos folgte und in dem vorgegebenen Zeitfenster agierte. Sämtliche Untersuchungs- und Messgeräte zur elektrischen Stimulation und Erfassung der Muskelaktivität wurden im magnetisch abgeschirmten MRT-

Kontrollraum aufgebaut, um eine Gefährdung der Versuchsteilnehmer, Störungen der fMRT-Messung und Beschädigungen der Geräte durch das hohe Magnetfeld zu vermeiden. Die abgeschirmten Kabel der Versuchsanordnungen liefen hierbei durch eine Spezialöffnung in der Kontrollraumwand.

2.1.6. Datenanalyse

Die aufgenommenen fMRT Datensätze wurden vom Computer des MRT nach Übertragung in das hausinterne Datennetz zur Weiterbearbeitung auf einen Unix Rechner transferiert. Sie wurden mit einer selbst erstellten Softwareroutine in das Analyze-Format konvertiert, dabei wurden die ersten vier EPI-Scans jedes Messdurchlaufes verworfen, um ein Fließgleichgewicht der T_1 - und T_2^* -Sättigung sicherzustellen. Daraufhin wurden die Daten mit dem Bildbearbeitungs- und Statistikprogramm SPM2 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) ausgewertet. Nach einer Reorientierung der EPI-Daten und strukturellen Aufnahmen um die y- und z-Achse wurden die funktionellen Daten und der hochaufgelöste anatomische Datensatz eines jeden Versuchsteilnehmers jeweils aneinander angepasst (Koregistrierung). In der Vorprozessierung wurden Bewegungsartefakte der Versuchsteilnehmer über eine Festkörpertransformation mit Translation und Rotation in je drei Richtungen mathematisch vermindert (Realignment). Geringe Kopfbewegungen einer Versuchsperson während der Datenakquisition konnten so durch ein Interpolationsverfahren korrigiert werden, bei dem sämtliche Bilder eines Datensatzes auf das erste Bild der Messung angepasst wurden. Bei Datensätzen mit Bewegungen über 3 mm bzw. über 3 Grad wird die Verwerfung des Datensatzes empfohlen, was bei keinem Patienten oder Probanden in dieser Studie erforderlich war. Die funktionellen Daten wurden auf das EPI.mnc Referenzgehirn räumlich angepasst und dabei auf eine Voxelgröße von $2 \text{ mm} \times 2 \text{ mm} \times 2 \text{ mm}$ umgerechnet (Normalisierung) und anschließend mit einer Halbwertsbreite von 6 mm geglättet. Die ermittelten Normalisierungsparameter eines Durchschnittsbildes wurden zur Normalisierung der strukturellen Daten angewendet. Die statistische Auswertung der funktionellen Daten erfolgte im Rahmen der SPM-basierten Einzelanalyse für jedes Voxel getrennt. Dabei wird für jedes Voxel eine Varianzanalyse und eine t-Statistik über die Ergebnisse dieser Analyse angefertigt. Zudem wird ein Z-Wert, äquivalent zur t-Statistik, herausgearbeitet. Die detektierten Hirnaktivierungen werden entsprechend ihrer statistischen Signifikanz ($p < 0,05$) in einer dreidimensionalen transparenten Hirnkarte („statistical parametric map“) eingetragen. Diese statistical parametric maps wurden in axialer, koronarer und sagittaler Schichtung dem in SPM2 integrierten T_1 -

gewichteten, normalisierten Gehirn überlagert, um die Aktivierungsfoci anatomisch zuzuordnen. Beispielhaft ist dies für die Aktion Tapping der rechten Hand in Abbildung 8 jeweils für Patient und Kontrollperson dargestellt.

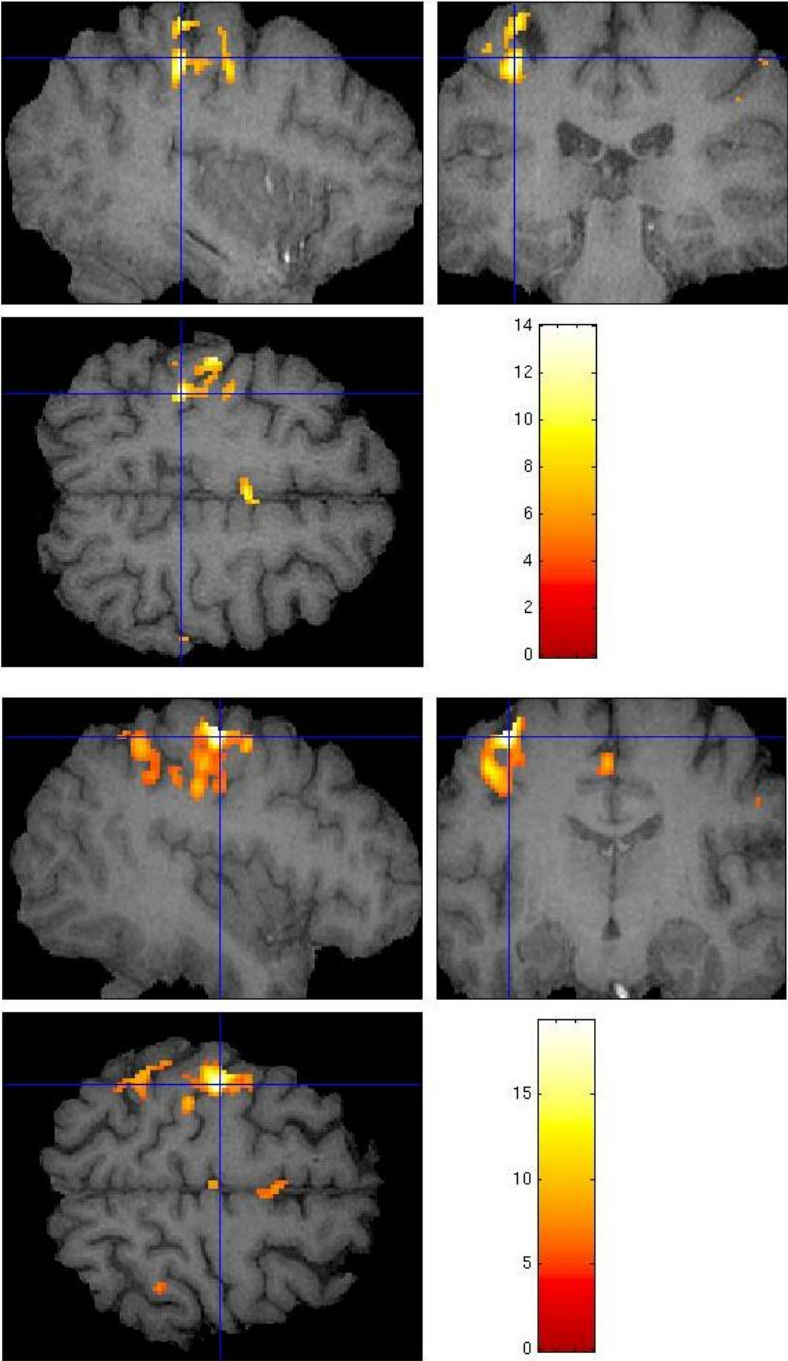


Abbildung 8: Aktivierungsfoci bei der Aktion Tapping der rechten Hand für Patient (oben) und Kontrollperson (unten)

Zur Visualisierung der SPM-Cluster im Sinne der anatomischen Kartierung von Hirnregionen nach Talairach wurden die Daten der statistischen Matrize von den MNI Koordinaten zu Talairach-Koordinaten mittels nonlinearer Transformationen konvertiert. Dies erfolgte mit der MSU-MNI Space Utility, einer modifizierten Matlab-Routine für SPM, die den eingegebenen Talairach-Koordinaten die korrespondierenden anatomischen Strukturen zuweist. Die Datenausgabe der MSU-MNI Space Utility trifft Aussagen über alle erhobenen Cluster: die Anzahl der Voxel in einem Cluster, die Talairach-Koordinaten x, y, z des primären Maximums des Clusters, das Verhältnis des Schnittvolumens zum Clustervolumen und das Verhältnis des Schnittvolumens zum Regionalvolumen. In einer Tabelle wurden diese Werte für jeden Patienten und Probanden aufgeführt. Dies erfolgte für jede der drei Aktionen (Beugen, Tapping, überschwellige Medianusstimulation) unter Berücksichtigung der eingesetzten Hand und der betrachteten Brodmann Areale der ipsi- oder kontralateralen Hemisphäre. Dabei fanden nur Cluster ab einer Größe von 29,5 Voxel Berücksichtigung.

Zunächst wurde die Verteilung der Daten überprüft. Die Daten waren nicht normalverteilt und unter dieser Bedingung erfolgten alle weiteren statistischen Auswertungen. Dementsprechend erfolgte die tabellarische Darstellung des Verhältnisses von Schnittvolumen zum Regionalvolumen (ratio of intersection volume to region volume, RIRV) unter Angabe des Medians und der 25. und 75. Perzentile für Patienten und Kontrollpersonen. Die Darstellung umfasste die Differenzierung der drei Aktionen Indexbeugung, Tapping und überschwellige Medianusstimulation unter Berücksichtigung der verwendeten Hand, der untersuchten Hirnareale BA 4, 6, 1, 2, 3, 40 und ob die ipsi- oder kontralaterale Hemisphäre betrachtet wurde. Patienten und Probanden wurden infolge der paarweisen Zuordnung verbunden betrachtet und entsprechend ausgewertet. Die Auswertung der Daten für Patienten und Kontrollpersonen erfolgte mittels Multivarianzanalyse nach Brunner und dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben. Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung von SPSS und SAS.

3. Ergebnisse

3.1. Strukturelle Bilddaten

Die T₁- und T₂-gewichteten MRT-Aufnahmen wurden neuroradiologisch befundet. Die Ergebnisse der Befundung sind in Tabelle 4 und 5 dargestellt. Außer bei einem Patienten handelte es sich um Befunde ohne unmittelbare therapeutische Konsequenz oder um Normalbefunde. Der betroffene Patient (Nr. 6) wurde der weiterführenden Diagnostik zugeführt.

Nr.	MRT-Befunde der Patienten
1	Normalbefund
2	Normalbefund
3	Normalbefund
4	subkortikale mikroangiopathische Läsionen frontal; geringe kortikale Hirnvolumenminderungen parietal
5	Normalbefund
6	Aneurysma der A. cerebri media rechts
7	Normalbefund
8	1 kleine unspezifische Marklagerläsion links frontal
9	Normalbefund
10	Kleinhirnatrophie
11	3 unspezifische Marklagerläsionen < 3 mm rechts frontal, nicht motorisch
12	Normalbefund
13	geringe frontale links temporooperkuläre Hirnvolumenminderung; ca. 2 mm unspezifische Läsion rechts, Mikroangiopathie
14	kleine, nicht raumfordernde, zum Teil lipomatöse Falxverkalkung links frontal
15	Normalbefund
16	2 kleine mikroangiopathische Läsionen links frontal; flache, nicht raumfordernde Falxverkalkungen links frontal
17	Normalbefund

Tabelle 4: MRT-Befunde der Patienten

Nr.	MRT-Befunde der Kontrollpersonen
1	Normalbefund
2	1 kleine unspezifische Marklagerläsion links frontal
3	Normalbefund
4	mehrere kleine mikroangiopathische Läsionen beidseits frontal
5	Normalbefund
6	Normalbefund
7	frontale Hirnvolumenminderung
8	Normalbefund
9	Normalbefund
10	Normalbefund
11	unspezifische Marklagerläsionen rechts okzipital, periventrikulär; biokzipitale und parietale Hirnvolumenminderung
12	Normalbefund
13	Normalbefund
14	Normalbefund
15	Normalbefund
16	Normalbefund
17	kleine mikroangiopathische Läsion rechts parietal

Tabelle 5: MRT-Befunde der Kontrollpersonen

3.2. Funktionelle MRT-Untersuchung

Die in die Bearbeitung der Fragestellungen einfließenden RIRV, als Maß für die hemisphärielle Aktivierung, sind in Tabellen 6 bis 8 für Beugen, Tapping und überschwellige Medianusstimulation mit Median und 25. bzw. 75. Perzentile für Patienten und Probanden angegeben. Es finden zudem die aktive Hand, das Brodmann Areal und die betrachtete Gehirnhälfte Berücksichtigung. Darüber hinaus wurden diese Daten geordnet nach Aktion und Brodmann Areal in Boxplots dargestellt.

3.2.1. Registrierte Aktivierungen (RIRV) für die Aktion Indexbeugung

SCHNITTVOLUMEN / REGIONALVOLUMEN (RIRV)

AKTION	HAND	AREAL	HEMISPHERE	PACIENTEN					KONTROLLPERSONEN				
				N	MEDIAN	25. PERZENTILE	75. PERZENTILE	N	MEDIAN	25. PERZENTILE	75. PERZENTILE		
BEUGEN	RECHTS	BRODMANN 4	IPSILATERAL	17	3,16	0,00	17,47	17	5,51	1,64	12,56		
			KONTRALATERAL	17	28,03	10,99	34,95	17	41,86	24,75	55,80		
		BRODMANN 6	IPSILATERAL	17	5,24	0,69	11,68	17	9,93	3,72	16,23		
			KONTRALATERAL	17	6,08	2,99	13,42	17	11,16	5,20	18,00		
		BRODMANN 1	IPSILATERAL	17	0,00	0,00	20,97	17	7,53	0,00	11,29		
			KONTRALATERAL	17	31,40	9,89	47,10	17	39,53	26,16	47,68		
		BRODMANN 2	IPSILATERAL	17	0,00	0,00	17,33	17	6,13	0,62	11,66		
			KONTRALATERAL	17	46,13	21,52	63,01	17	52,94	41,80	70,90		
	BRODMANN 3	IPSILATERAL	17	2,35	0,00	13,34	17	4,31	1,28	12,55			
		KONTRALATERAL	17	35,07	17,84	41,38	17	47,49	38,38	57,32			
	BRODMANN 40	IPSILATERAL	17	1,17	0,00	9,23	17	1,49	0,56	11,27			
		KONTRALATERAL	17	12,55	5,18	33,39	17	28,17	21,09	44,57			
		IPSILATERAL	16	7,78	0,00	12,72	17	20,07	2,77	31,41			
		KONTRALATERAL	16	28,57	12,91	46,22	17	42,00	25,22	52,59			
	LINKS	BRODMANN 6	IPSILATERAL	16	2,78	1,07	5,36	17	10,29	3,84	15,70		
			KONTRALATERAL	16	5,64	3,06	9,11	17	15,43	6,03	23,45		
BRODMANN 1		IPSILATERAL	16	1,17	0,00	8,72	17	5,81	1,16	13,38			
		KONTRALATERAL	16	20,97	11,02	40,86	17	33,33	22,05	52,69			
BRODMANN 2		IPSILATERAL	16	3,25	0,16	23,14	17	7,12	0,47	14,09			
		KONTRALATERAL	16	37,89	20,71	53,83	17	64,73	34,66	74,39			
BRODMANN 3	IPSILATERAL	16	4,51	0,00	16,89	17	11,02	2,11	29,36				
	KONTRALATERAL	16	38,04	29,12	54,90	17	51,57	42,65	59,51				
BRODMANN 40	IPSILATERAL	16	3,44	0,00	16,63	17	4,00	0,16	11,50				
	KONTRALATERAL	16	15,22	3,56	20,98	17	19,38	10,22	33,30				

Tabelle 6: Verhältnis von Schnittvolumen zu Regionalvolumen für die Aktion Beugen

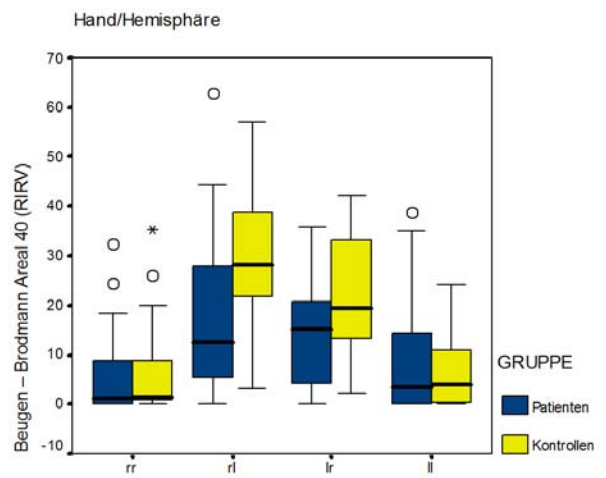
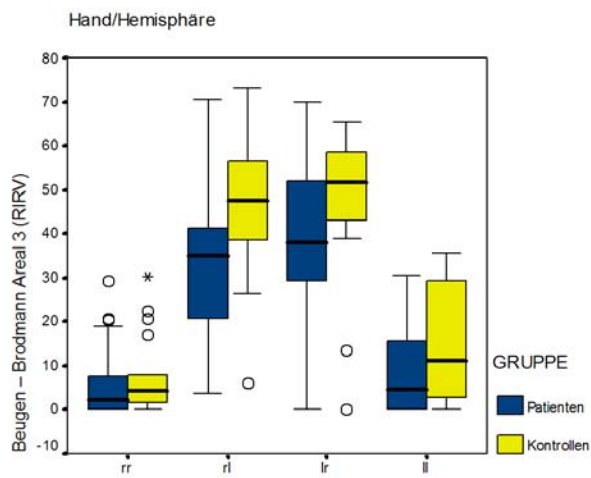
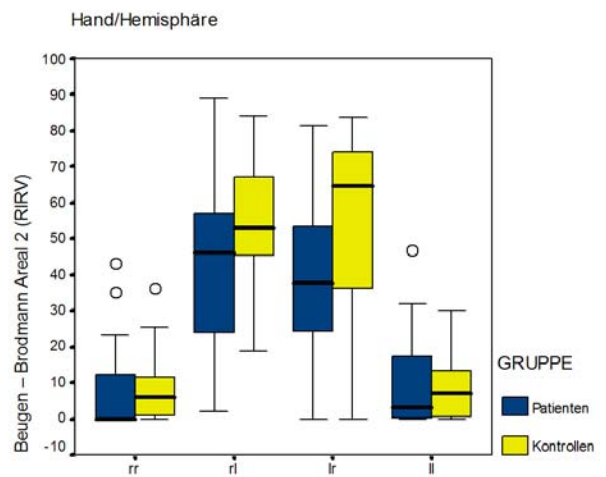
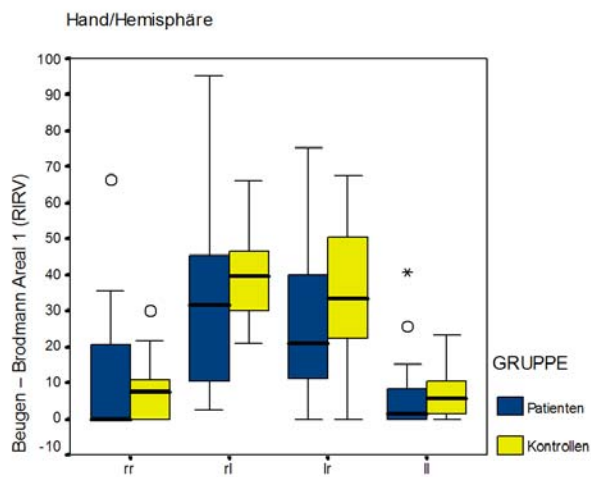
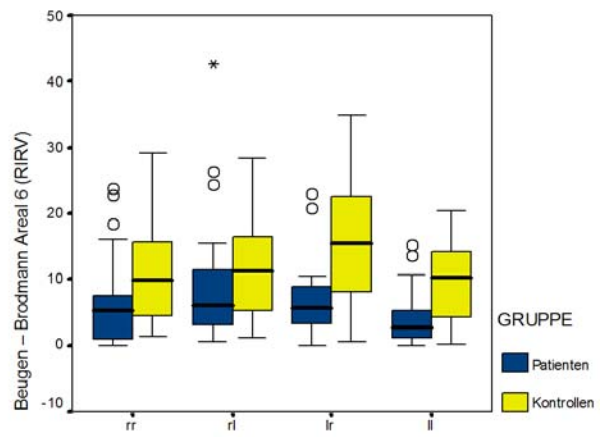
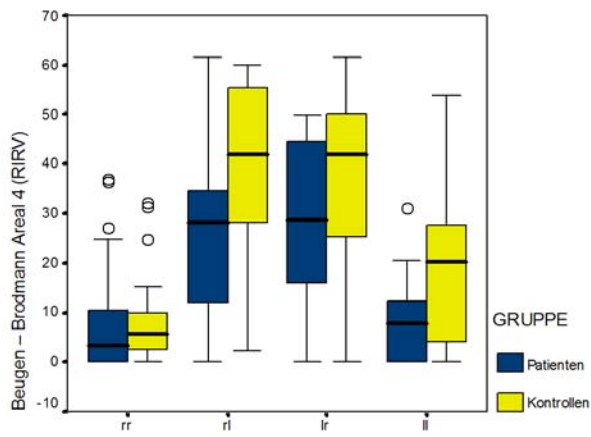


Abbildung 9: Boxplots zur Darstellung des Verhältnisses von Schnittvolumen zu Regionalvolumen für die Aktion Beugen geordnet nach den betrachteten Brodmann Arealen

3.2.2. Registrierte Aktivierungen (RIRV) für die Aktion Tapping

SCHNITTVOLUMEN / REGIONALVOLUMEN (RIRV)

AKTION	HAND	AREAL	HEMISPÄRE	PATIENTEN					KONTROLLPERSONEN				
				N	MEDIAN	25. PERZENTILE	75. PERZENTILE	N	MEDIAN	25. PERZENTILE	75. PERZENTILE		
TAPPING	RECHTS	BRODMANN 4	IPSILATERAL	17	8,08	0,69	26,77	17	13,60	5,08	29,95		
			KONTRALATERAL	17	29,42	18,34	43,52	17	47,58	37,54	57,35		
		BRODMANN 6	IPSILATERAL	17	7,47	2,24	17,54	17	19,09	10,23	25,72		
			KONTRALATERAL	17	9,00	4,02	19,06	17	16,16	10,33	27,45		
		BRODMANN 1	IPSILATERAL	17	4,30	0,54	12,37	17	8,61	0,00	22,04		
			KONTRALATERAL	17	24,42	11,63	33,14	17	41,86	33,14	49,42		
		BRODMANN 2	IPSILATERAL	17	15,34	5,68	19,17	17	23,31	5,83	30,98		
			KONTRALATERAL	17	38,70	21,67	60,82	17	67,18	52,79	76,47		
	BRODMANN 3	IPSILATERAL	17	7,45	2,16	18,92	17	20,39	0,98	26,86			
		KONTRALATERAL	17	36,47	21,75	46,39	17	50,50	45,19	60,22			
	BRODMANN 40	IPSILATERAL	17	8,33	2,86	15,63	17	22,12	7,02	32,18			
		KONTRALATERAL	17	19,18	8,34	31,23	17	40,85	35,48	50,50			
		IPSILATERAL	17	10,04	3,98	19,38	17	33,39	8,14	38,58			
		KONTRALATERAL	17	34,42	20,05	47,85	17	45,78	25,73	53,27			
	BRODMANN 6	IPSILATERAL	17	7,75	3,97	16,69	17	17,66	11,84	27,51			
		KONTRALATERAL	17	10,40	7,64	17,97	17	24,67	13,25	31,96			
BRODMANN 1	IPSILATERAL	17	5,82	0,00	13,96	17	16,28	6,40	27,91				
	KONTRALATERAL	17	31,18	17,21	45,17	17	40,86	31,72	47,31				
BRODMANN 2	IPSILATERAL	17	5,26	0,93	28,49	17	14,24	7,28	32,36				
	KONTRALATERAL	17	50,92	29,14	58,59	17	71,78	53,53	79,30				
BRODMANN 3	IPSILATERAL	17	6,62	1,90	17,14	17	28,86	8,02	38,28				
	KONTRALATERAL	17	38,43	32,35	58,53	17	53,53	36,24	60,30				
BRODMANN 40	IPSILATERAL	17	9,42	1,63	12,74	17	18,61	10,68	32,82				
	KONTRALATERAL	17	15,90	6,90	23,45	17	40,68	20,71	48,42				

Tabelle 7: Verhältnis von Schnittvolumen zu Regionalvolumen für die Aktion Tapping

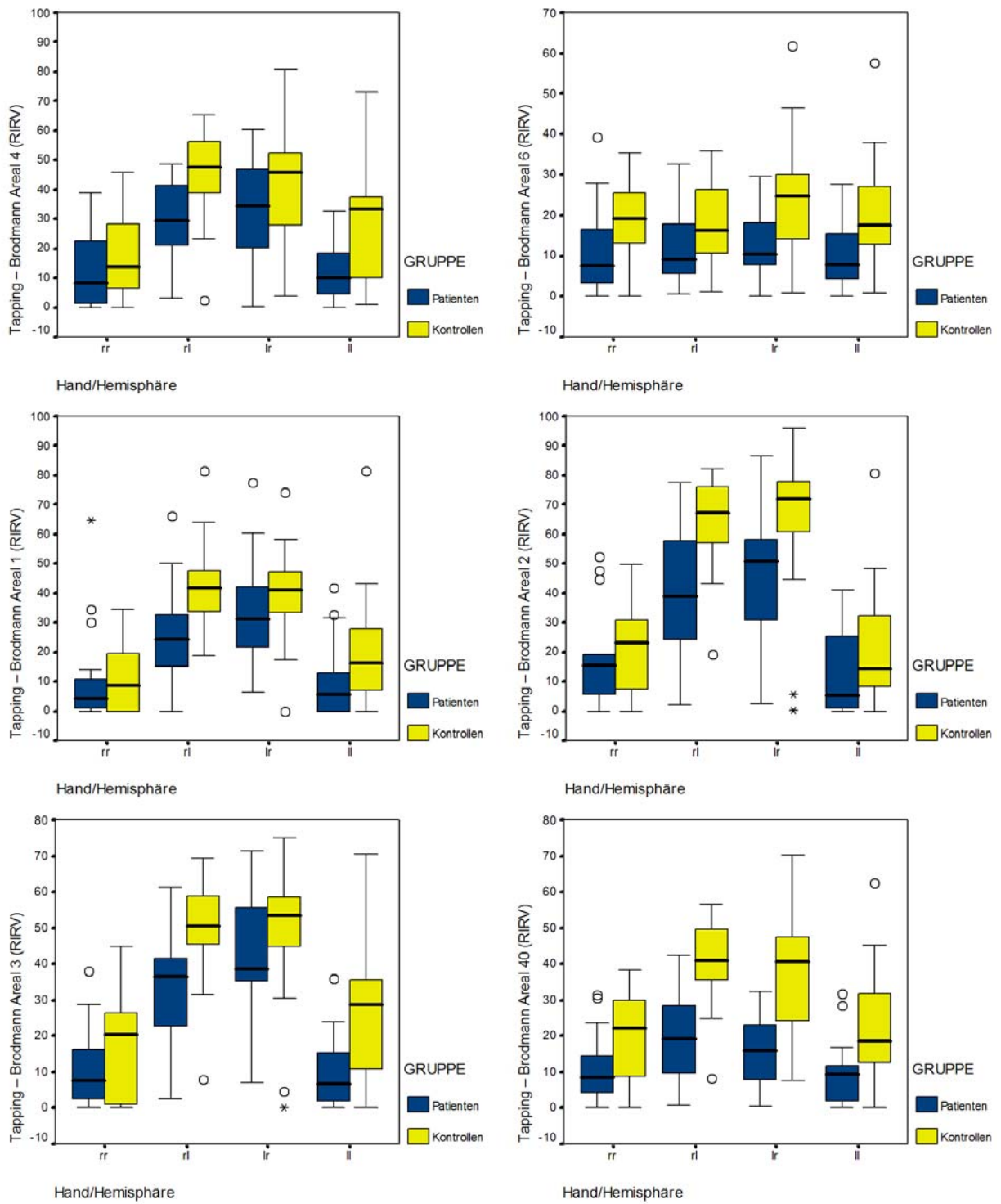


Abbildung 10: Boxplots zur Darstellung des Verhältnisses von Schnittvolumen zu Regionalvolumen für die Aktion Tapping geordnet nach den betrachteten Brodmann Arealen

3.2.3. Registrierte Aktivierungen (RIRV) bei überschwelliger Medianusstimulation

SCHNITTVOLUMEN / REGIONALVOLUMEN (RIRV)

AKTION			PATIENTEN					KONTROLLPERSONEN				
HAND	AREAL	HEMISPHERE	N	MEDIAN	25. PERZENTILE	75. PERZENTILE	N	MEDIAN	25. PERZENTILE	75. PERZENTILE		
ÜBERSCHWELIGE STIMULATION	BRODMANN 4	IPSILATERAL	17	0,00	0,00	0,00	17	0,00	0,00	0,86		
		KONTRALATERAL	17	6,23	1,91	17,39	17	13,15	1,82	19,81		
	BRODMANN 6	IPSILATERAL	17	0,10	0,00	2,53	17	1,62	0,04	4,43		
		KONTRALATERAL	17	1,46	0,21	2,64	17	2,71	1,20	5,13		
	BRODMANN 1	IPSILATERAL	17	0,00	0,00	0,00	17	0,00	0,00	0,00		
		KONTRALATERAL	17	16,28	0,58	37,80	17	17,44	8,14	36,05		
	BRODMANN 2	IPSILATERAL	17	0,00	0,00	0,31	17	0,00	0,00	0,16		
		KONTRALATERAL	17	26,63	1,24	38,86	17	21,67	7,90	37,67		
	BRODMANN 3	IPSILATERAL	17	0,00	0,00	0,00	17	0,00	0,00	0,20		
		KONTRALATERAL	17	16,03	0,70	28,56	17	17,43	2,00	32,77		
	BRODMANN 40	IPSILATERAL	17	0,00	0,00	0,81	17	1,99	0,00	4,35		
		KONTRALATERAL	17	4,07	0,57	12,74	17	12,43	2,91	23,27		
	BRODMANN 4	IPSILATERAL	17	0,00	0,00	2,42	17	0,00	0,00	4,93		
		KONTRALATERAL	17	9,64	0,52	12,74	17	4,13	1,55	7,58		
	BRODMANN 6	IPSILATERAL	17	0,00	0,00	1,01	17	2,12	0,07	5,64		
		KONTRALATERAL	17	0,93	0,00	2,74	17	1,16	0,57	3,19		
BRODMANN 1	IPSILATERAL	17	0,00	0,00	1,17	17	0,00	0,00	4,07			
	KONTRALATERAL	17	9,68	1,08	26,35	17	9,68	1,62	19,36			
BRODMANN 2	IPSILATERAL	17	0,00	0,00	4,49	17	0,00	0,00	2,79			
	KONTRALATERAL	17	17,80	0,16	26,23	17	14,42	3,22	20,40			
BRODMANN 3	IPSILATERAL	17	0,00	0,00	1,90	17	0,00	0,00	1,60			
	KONTRALATERAL	17	10,79	3,53	23,24	17	7,84	2,94	16,47			
BRODMANN 40	IPSILATERAL	17	0,00	0,00	1,96	17	1,31	0,22	2,41			
	KONTRALATERAL	17	3,60	0,25	9,01	17	3,97	1,71	7,08			

Tabelle 8: Verhältnis von Schnittvolumen zu Regionalvolumen bei überschwelliger Medianusstimulation

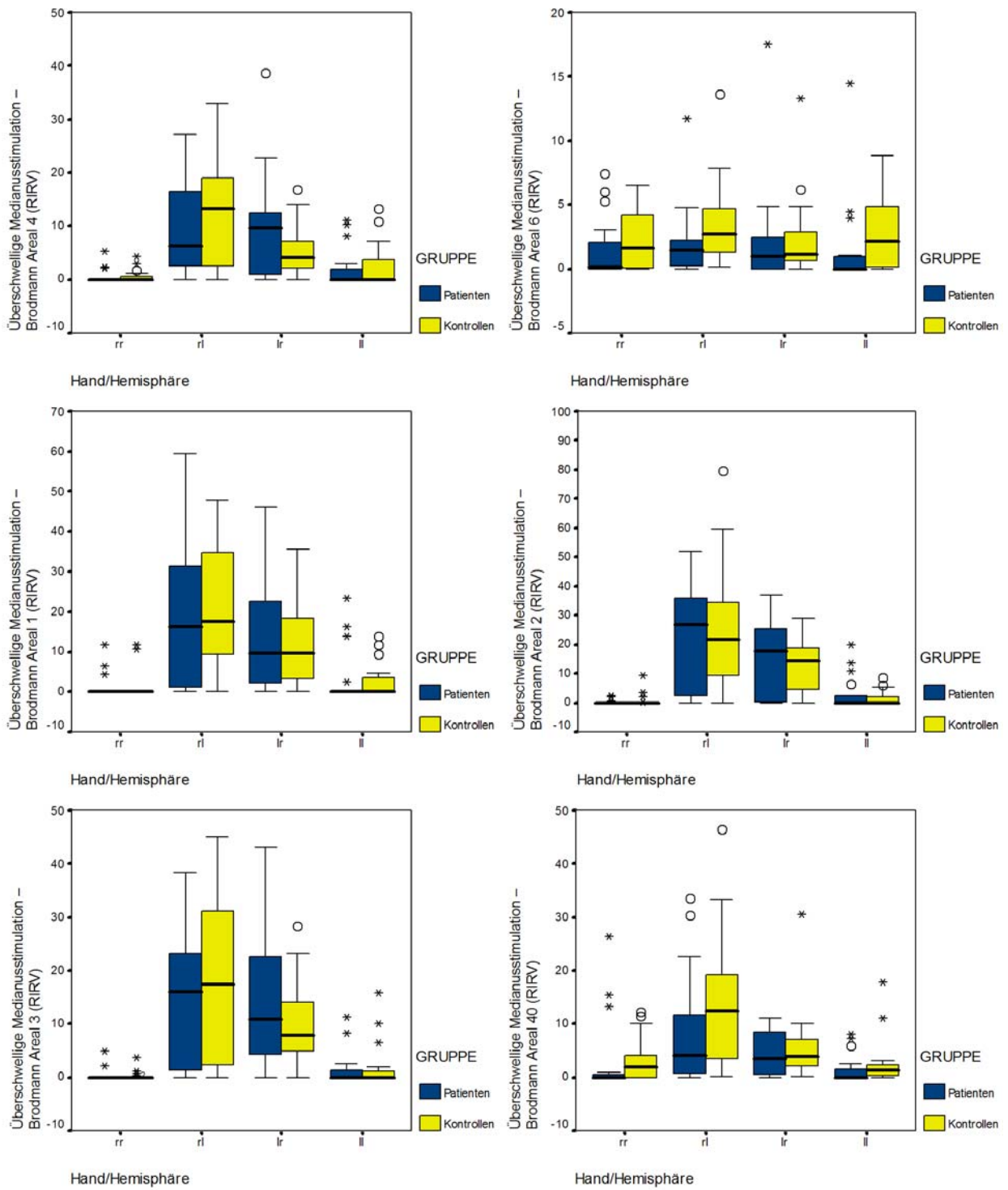


Abbildung 11: Boxplots zur Darstellung des Verhältnisses von Schnittvolumen zu Regionalvolumen bei überschwelliger Medianusstimulation geordnet nach den betrachteten Brodmann Arealen

3.3. Statistische Bearbeitung der Fragestellungen

3.3.1. Interhemisphärielle Differenz der Aktivierungen

Im folgenden Abschnitt werden für die Ergebnispräsentation zu den formulierten Fragestellungen die p-Werte der Multivarianzanalyse nach Brunner und des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben tabellarisch dargestellt.

Die ermittelten RIRV der aktivierten Brodmann Areale der kontralateralen bzw. ipsilateralen Hemisphären für die Aktionen Beugen, Tapping und überschwellige Medianusstimulation der rechten sowie linken Hand wurden unabhängig von der Zugehörigkeit zur Probanden- oder Patientengruppe auf signifikante Unterschiede mit der Multivarianzanalyse nach Brunner überprüft. Die erhaltenen p-Werte sind bis auf eine Ausnahme hochsignifikant (Tabelle 9).

globaler Hemisphärenvergleich (Hand/Hemisphäre: re/re vs. re/li vs. li/re vs. li/li)					
<i>Beugen</i>		<i>Tapping</i>		<i>überschwellige Stimulation</i>	
<i>Areal</i>	<i>p</i>	<i>Areal</i>	<i>p</i>	<i>Areal</i>	<i>p</i>
4	<u>0,000</u>	4	<u>0,000</u>	4	<u>0,000</u>
6	<u>0,008</u>	6	0,314	6	<u>0,024</u>
1	<u>0,000</u>	1	<u>0,000</u>	1	<u>0,000</u>
2	<u>0,000</u>	2	<u>0,000</u>	2	<u>0,000</u>
3	<u>0,000</u>	3	<u>0,000</u>	3	<u>0,000</u>
40	<u>0,000</u>	40	<u>0,000</u>	40	<u>0,000</u>

Tabelle 9: p-Werte der Brunner-Varianzanalyse für den globalen Hemisphärenvergleich

In einem nächsten Schritt wurden in einem Vergleich die Aktivierungen der kontralateralen bzw. ipsilateralen Hemisphäre getrennt voneinander betrachtet. Auch hier wurde noch keine Unterscheidung nach Patienten oder Probanden vorgenommen. Signifikante Unterschiede fanden sich für Beugen und Tapping bei Betrachtung der kontralateralen Hemisphäre jeweils in Areal 40. Der ipsilaterale Hemisphärenvergleich zeigt eine vergleichbare Signifikanz nur für das Areal 3 bei der Aktivität Beugen. Bei überschwelliger Medianusstimulation zeigen sich im durchgeführten Hemisphärenvergleich signifikante Unterschiede im primären sensiblen Kortex (BA 1-3) sowohl bei kontralateraler sowie ipsilateraler Stimulation, im primären Motorkortex bei ipsilateraler Stimulation und im inferioren parietalen Kortex (BA 40) bei kontralateraler Stimulation (Tabelle 10).

Hemisphärendominanz (Hand/Hemisphäre: re/li vs. li/re)

<i>Beugen</i>		<i>Tapping</i>		<i>überschwellige Stimulation</i>	
<i>Areal</i>	<i>p</i>	<i>Areal</i>	<i>p</i>	<i>Areal</i>	<i>p</i>
4	0,800	4	0,955	4	0,057
6	0,996	6	0,254	6	0,265
1	0,412	1	0,560	1	<u>0,015</u>
2	0,676	2	0,422	2	<u>0,000</u>
3	0,248	3	0,348	3	<u>0,050</u>
40	<u>0,028</u>	40	<u>0,043</u>	40	<u>0,003</u>

Hemisphärendominanz (Hand/Hemisphäre: re/re vs. li/li)

<i>Beugen</i>		<i>Tapping</i>		<i>überschwellige Stimulation</i>	
<i>Areal</i>	<i>p</i>	<i>Areal</i>	<i>p</i>	<i>Areal</i>	<i>p</i>
4	0,059	4	0,104	4	<u>0,027</u>
6	0,187	6	0,957	6	0,707
1	0,754	1	0,416	1	<u>0,029</u>
2	0,373	2	0,550	2	<u>0,035</u>
3	<u>0,024</u>	3	0,212	3	<u>0,001</u>
40	0,977	40	0,708	40	0,573

Tabelle 10: p-Werte der Brunner-Varianzanalyse für den Hemisphärenvergleich bei Betrachtung der kontralateralen bzw. ipsilateralen Hemisphären

Berücksichtigt man in einem weiteren Schritt die Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu der Patienten- bzw. Kontrollgruppe, ist nur bezogen auf einzelne Aktivierungsmodalitäten und Areale eine signifikante Hemisphärendominanz nachweisbar (Tabellen 11 und 12). Der Vergleich der zur jeweiligen Hand kontralateralen Hemisphäre führt demnach nur bei überschwelliger Medianusstimulation und überwiegend bei den Kontrollpersonen zu signifikanten Unterschieden, nicht jedoch bei motorischen Aktionen. Signifikante Mehraktivierungen der kontralateralen Hemisphäre in BA 4, 1, 2, 3, 40 wurden bei überschwelliger Medianusstimulation der rechten Hand ermittelt (Tabelle 8 und 11). Beim Vergleich der jeweils ipsilateralen Hemisphäre werden signifikante interhemisphärielle Unterschiede der RIRV bei den motorischen Aktionen und bei überschwelliger Medianusstimulation ausschließlich bei Kontrollpersonen und jeweils im primären Motorkortex (BA 4) nachgewiesen. Die signifikante Mehraktivierung der ipsilateralen Hemisphäre wurde bei Einsatz der linken Hand festgestellt (Tabelle 8 und 12).

HEMISPÄRENDOMINANZ

AKTION*	AREAL	PATIENTEN	KONTROLLPERSONEN
		<i>p</i>	<i>p</i>
BEUGEN	BRODMANN 4	0,407	0,868
	BRODMANN 6	0,326	0,113
	BRODMANN 1	0,408	0,586
	BRODMANN 2	0,326	0,831
	BRODMANN 3	0,301	0,723
	BRODMANN 40	0,163	0,193
TAPPING	BRODMANN 4	0,435	0,603
	BRODMANN 6	0,868	0,102
	BRODMANN 1	0,136	0,619
	BRODMANN 2	0,492	0,463
	BRODMANN 3	0,093	0,653
ÜBERSCHWELIGE STIMULATION	BRODMANN 40	0,136	0,149
	BRODMANN 4	0,836	<u>0,008</u>
	BRODMANN 6	0,877	0,136
	BRODMANN 1	0,496	<u>0,017</u>
	BRODMANN 2	<u>0,047</u>	<u>0,039</u>
	BRODMANN 3	0,691	<u>0,031</u>
	BRODMANN 40	0,109	<u>0,035</u>

* Vergleich der jeweils kontralateralen Hemisphäre

Tabelle 11: p-Werte des Wilcoxon-Tests für den kontralateralen Hemisphärenvergleich von Patienten und Kontrollpersonen

HEMISPÄRENDOMINANZ

AKTION*	AREAL	PATIENTEN	KONTROLLPERSONEN
		<i>p</i>	<i>p</i>
BEUGEN	BRODMANN 4	0,972	<u>0,011</u>
	BRODMANN 6	0,233	0,246
	BRODMANN 1	0,333	0,865
	BRODMANN 2	0,507	0,918
	BRODMANN 3	0,480	0,088
	BRODMANN 40	0,379	0,925
TAPPING	BRODMANN 4	0,918	<u>0,019</u>
	BRODMANN 6	0,653	0,831
	BRODMANN 1	0,535	0,501
	BRODMANN 2	0,868	0,687
	BRODMANN 3	0,959	0,113
ÜBERSCHWELIGE STIMULATION	BRODMANN 40	0,795	0,586
	BRODMANN 4	0,176	<u>0,022</u>
	BRODMANN 6	0,695	0,501
	BRODMANN 1	0,345	0,310
	BRODMANN 2	0,091	0,260
	BRODMANN 3	0,128	0,161
	BRODMANN 40	0,756	0,717

* Vergleich der jeweils ipsilateralen Hemisphäre

Tabelle 12: p-Werte des Wilcoxon-Tests für den ipsilateralen Hemisphärenvergleich von Patienten und Kontrollpersonen

3.3.2. Direkter Vergleich der Aktivierungen der einzelnen Brodmann Areale zwischen Patienten und Kontrollpersonen

Die Präsentation der für diese Fragestellung erhaltenen Ergebnisse erfolgt getrennt nach den betrachteten Arealen. Dabei erfolgte in einem ersten Schritt ein allgemeiner Vergleich der RIRV der Patienten und Kontrollpersonen für die drei Aktionen Beugen, Tapping und überschwellige Medianusstimulation ohne Berücksichtigung der betrachteten Hemisphäre und der aktiven Hand. Die Ergebnisse hierfür finden sich jeweils in der ersten Zeile für jedes Areal in Tabelle 13. In den darauf folgenden zwei Zeilen sind die ermittelten p-Werte für den Vergleich der kontralateral, bzw. ipsilateral gelegenen Hirnareale dargestellt. Die verwendete Hand findet in der Brunner-Varianzanalyse an dieser Stelle keine Berücksichtigung.

Patienten vs. Kontrollpersonen				
Areal		Beugen	Tapping	überschwellige Stimulation
		<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
4	<i>allgemein</i>	<u>0,028</u>	<u>0,008</u>	0,658
	<i>kontralateral</i>	<u>0,007</u>	<u>0,006</u>	0,943
	<i>ipsilateral</i>	0,129	<u>0,027</u>	0,340
6	<i>allgemein</i>	<u>0,026</u>	<u>0,009</u>	0,058
	<i>kontralateral</i>	<u>0,027</u>	<u>0,023</u>	0,116
	<i>ipsilateral</i>	<u>0,036</u>	<u>0,004</u>	<u>0,046</u>
1	<i>allgemein</i>	0,247	<u>0,006</u>	0,649
	<i>kontralateral</i>	0,155	<u>0,003</u>	0,793
	<i>ipsilateral</i>	0,345	<u>0,028</u>	0,884
2	<i>allgemein</i>	0,167	<u>0,007</u>	0,427
	<i>kontralateral</i>	<u>0,043</u>	<u>0,000</u>	0,901
	<i>ipsilateral</i>	0,354	0,094	0,727
3	<i>allgemein</i>	<u>0,031</u>	<u>0,007</u>	0,427
	<i>kontralateral</i>	<u>0,005</u>	<u>0,016</u>	0,909
	<i>ipsilateral</i>	0,136	0,068	0,903
40	<i>allgemein</i>	0,216	<u>0,000</u>	0,067
	<i>kontralateral</i>	<u>0,016</u>	<u>0,000</u>	0,213
	<i>ipsilateral</i>	0,661	<u>0,000</u>	<u>0,031</u>

Tabelle 13: p-Werte der Brunner-Varianzanalyse zum Vergleich der einzelnen Aktivitäten in den betrachteten Brodmann Arealen zwischen Patienten und Kontrollpersonen ohne und mit Berücksichtigung der jeweiligen Hemisphäre, keine Unterscheidung nach aktiver Hand

Zunächst ist bei Betrachtung der Tabelle 13 ersichtlich, dass bei überschwelliger Medianusstimulation nur in zwei Fällen beim Vergleich der ipsilateralen Hemisphären Signifikanzen vorliegen. Dies bestätigt sich auch unter Berücksichtigung der jeweils aktiven Hand (Tabelle 14).

PATIENTEN vs. KONTROLLPERSONEN

Vergleich der jeweils kontralateralen Hemisphären

AKTION	HAND	AREAL	p
ÜBERSCHWELIGE STIMULATION	RECHTS	Brodmann 4	0,278
		Brodmann 6	0,044
		Brodmann 1	0,897
		Brodmann 2	0,717
		Brodmann 3	0,569
		Brodmann 40	0,179
		Brodmann 4	0,066
	LINKS	Brodmann 6	0,836
		Brodmann 1	0,938
		Brodmann 2	0,959
		Brodmann 3	0,196
		Brodmann 40	0,586

Vergleich der jeweils ipsilateralen Hemisphären

AKTION	HAND	AREAL	p
ÜBERSCHWELIGE STIMULATION	RECHTS	Brodmann 4	0,866
		Brodmann 6	0,365
		Brodmann 1	1,000
		Brodmann 2	0,866
		Brodmann 3	0,917
		Brodmann 40	0,313
		Brodmann 4	0,415
	LINKS	Brodmann 6	0,167
		Brodmann 1	1,000
		Brodmann 2	0,441
		Brodmann 3	0,859
		Brodmann 40	0,093

Tabelle 14: p-Werte des Wilcoxon-Tests für den Vergleich der hemisphäriellen Aktivitäten bei überschwelliger Medianusstimulation

Die häufigsten und am stärksten ausgeprägten signifikanten Unterschiede zwischen den Aktivierungen bei Patienten und Kontrollpersonen finden sich für die Aktion Tapping. Für das Areal 4 konnte beim Vergleich der RIRV der jeweils kontralateralen Hemisphären, nun auch unter Berücksichtigung der jeweils aktiven Hand, bei Indexbeugung und Tapping der rechten Hand ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Kontrollpersonen zeigten eine signifikant stärkere zerebrale Aktivität links. Eine vergleichbar signifikante Mehraktivierung des Areals 4 ebenfalls links auf Seiten der Kontrollpersonen fand sich auch beim Vergleich der ipsilateralen Hemisphären, hier demnach beim Beugen und Tapping der linken Hand. Für das Areal 6 bestätigen sich bei detaillierter Betrachtung mittels Wilcoxon-Test die Ergebnisse der Brunner-Varianzanalyse (Tabelle 15). Eine signifikant höhere Aktivierung zeigten hierbei die gesunden Kontrollpersonen sowohl beim Vergleich der ipsi-, als auch kontralateralen Hemisphären bei Aktionen der linken Hand. Der sensorische Kortex, vertreten durch die Brodmann Areale 1, 2 und 3 zeigt in der vorgestellten Studie nur vereinzelt signifikante Unterschiede bei der Aktion Beugen zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu findet sich beim Tapping insbesondere der rechten Hand beim Vergleich der kontralateralen Hemisphären eine signifikante Mehraktivierung seitens der Kontrollpersonen.

In der Brunner-Varianzanalyse zeigt sich eine hochsignifikante Differenz in der Aktivierung des Areals 40 sowohl kontra- als auch ipsilateral beim Tapping. Unter Berücksichtigung der eingesetzten Hand stellen sich ebenfalls alle Differenzen zwischen Patienten und Probanden signifikant dar. Unabhängig von der eingesetzten Hand oder der betrachteten Hemisphäre zeigen die Kontrollpersonen eine statistisch signifikante Mehraktivierung. Für die Aktion Beugen bestätigt sich der aus der Brunner-Multivarianzanalyse erhaltene Wert für den Vergleich der kontralateral gelegenen Areale 40 unter Einbeziehung der genutzten Hand nicht. Es findet sich lediglich eine marginale Signifikanz beim Vergleich der kontralateralen Hemisphären bei der Aktion Beugen der linken Hand.

PATIENTEN vs. KONTROLLPERSONEN

Vergleich der jeweils kontralateralen Hemisphären

AKTION	HAND	AREAL	p
BEUGEN	RECHTS	Brodmann 4	<u>0,025</u>
		Brodmann 6	0,309
		Brodmann 1	0,423
		Brodmann 2	0,170
		Brodmann 3	<u>0,025</u>
	Brodmann 40	0,068	
	LINKS	Brodmann 4	0,113
		Brodmann 6	<u>0,007</u>
		Brodmann 1	0,266
		Brodmann 2	0,098
Brodmann 3		0,215	
Brodmann 40	<u>0,049</u>		
TAPPING	RECHTS	Brodmann 4	<u>0,010</u>
		Brodmann 6	0,113
		Brodmann 1	<u>0,015</u>
		Brodmann 2	<u>0,013</u>
		Brodmann 3	<u>0,015</u>
	Brodmann 40	<u>0,001</u>	
	LINKS	Brodmann 4	0,113
		Brodmann 6	<u>0,013</u>
		Brodmann 1	0,603
		Brodmann 2	<u>0,031</u>
Brodmann 3		0,246	
Brodmann 40	<u>0,002</u>		

Vergleich der jeweils ipsilateralen Hemisphären

AKTION	HAND	AREAL	p
BEUGEN	RECHTS	Brodmann 4	0,523
		Brodmann 6	0,266
		Brodmann 1	0,649
		Brodmann 2	1,000
		Brodmann 3	0,660
	Brodmann 40	0,653	
	LINKS	Brodmann 4	<u>0,031</u>
		Brodmann 6	<u>0,006</u>
		Brodmann 1	0,551
		Brodmann 2	0,776
Brodmann 3		0,234	
Brodmann 40	0,959		
TAPPING	RECHTS	Brodmann 4	0,246
		Brodmann 6	<u>0,039</u>
		Brodmann 1	0,408
		Brodmann 2	0,478
		Brodmann 3	0,408
	Brodmann 40	<u>0,039</u>	
	LINKS	Brodmann 4	<u>0,009</u>
		Brodmann 6	<u>0,013</u>
		Brodmann 1	0,073
		Brodmann 2	0,177
Brodmann 3		<u>0,028</u>	
Brodmann 40	<u>0,004</u>		

Tabelle 15: p-Werte des Wilcoxon-Tests für den Vergleich der hemisphäriellen Aktivitäten bei den Aktionen Beugen und Tapping

3.3.3. Verhältnis zwischen ipsi- und kontralateraler Aktivierung

Im Vergleich zu den durchweg nicht signifikanten Verhältnisdifferenzen zwischen Patienten und Kontrollpersonen für Beugen und überschwellige Medianusstimulation der rechten Hand, zeigt sich für die Aktion Tapping der rechten Hand in den Arealen 4, 2, 3, sowie 40 ein signifikanter Unterschied des Verhältnisses von ipsi- zu kontralateraler Aktivierung (RIRV) zwischen Gesunden und Erkrankten. Ebenso für die Aktion Beugen mit der linken Hand bezüglich der BA 40 (Tabelle 16).

Patienten vs. Kontrollpersonen;			
<i>Vergleich des jeweiligen Verhältnisses zwischen ipsi- und kontralateraler Aktivierung</i>			
	<i>Beugen rechts</i>	<i>Tapping rechts</i>	<i>überschwellige Stimulation rechts</i>
<i>Areal</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
4	0,084	<u>0,043</u>	0,917
6	0,651	0,186	0,601
1	0,086	0,067	0,295
2	0,355	<u>0,037</u>	0,469
3	0,188	<u>0,011</u>	0,442
40	0,068	<u>0,001</u>	0,791

Patienten vs. Kontrollpersonen;			
<i>Vergleich des jeweiligen Unterschiedes zwischen ipsi- und kontralateraler Aktivierung</i>			
	<i>Beugen links</i>	<i>Tapping links</i>	<i>überschwellige Stimulation links</i>
<i>Areal</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
4	0,622	0,135	0,182
6	0,613	0,781	0,120
1	0,438	0,467	0,824
2	0,140	0,727	0,692
3	0,616	0,134	0,588
40	<u>0,002</u>	0,487	0,327

Tabelle 16: p-Werte der Brunner-Varianzanalyse für den Vergleich des jeweiligen Verhältnisses zwischen ipsi- und kontralateraler Aktivierung zwischen Patienten und Kontrollpersonen

Zu den entsprechenden Signifikanzen wurden in den folgenden Graphiken die Mediane der ipsi- bzw. kontralateralen Aktivierungen für Patienten und Probanden zur Veranschaulichung gegenübergestellt (Abbildung 12).

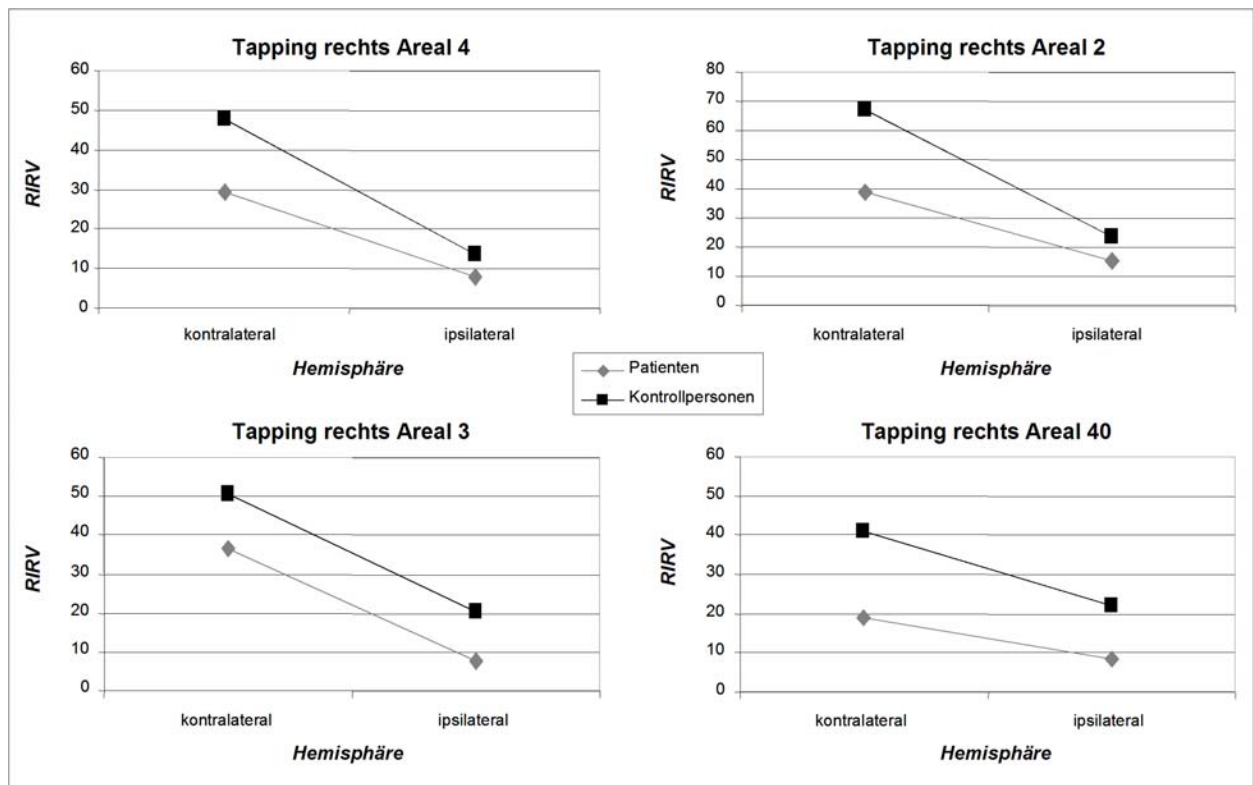


Abbildung 12: Graphischer Vergleich der Verhältnisse zwischen ipsi- und kontralateraler Aktivierung für Patienten und Kontrollpersonen bei der Aktion Tapping der rechten Hand

Beim Vergleich des jeweiligen Verhältnisses von ipsilateraler zu kontralateraler Aktivierung konnte bei den Aktionen Beugen, Tapping und überschwellige Medianusstimulation der linken Hand nur für Beugen des Zeigefingers und dabei im Areal 40 ein signifikanter Unterschied ermittelt werden.

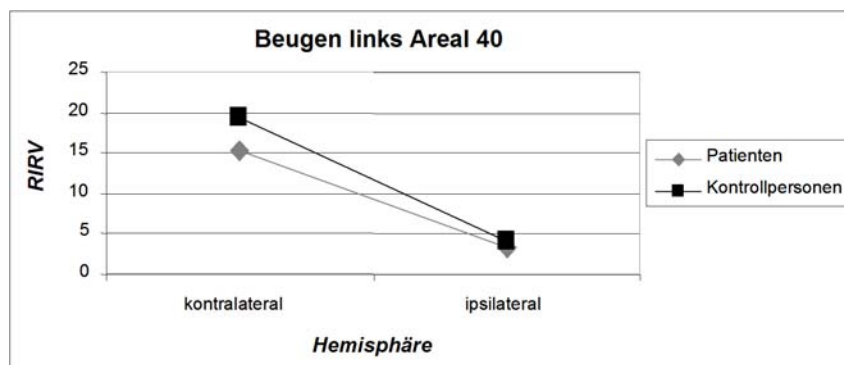


Abbildung 13: Graphischer Vergleich des Verhältnisses zwischen ipsi- und kontralateraler Aktivierung für Patienten und Kontrollpersonen bei der Aktion Beugen der linken Hand

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Befunde

4.1.1. Interhemisphärielle Differenz

Innerhalb der Patientengruppe wurde bei Bewegung oder Medianusstimulation bis auf eine Ausnahme weder bei ipsilateraler noch kontralateraler Betrachtung ein signifikanter interhemisphärieller Unterschied zerebraler Aktivierungen ermittelt, wenn linkshändige mit rechtshändigen Ereignissen verglichen wurden. In der Kontrollgruppe besteht diesbezüglich ein signifikanter Unterschied der Aktivierungen in der jeweils kontralateralen Hemisphäre zugunsten der linken Hemisphäre in den Brodmann Arealen (BA) 4, 1, 2, 3, 40 nur bei überschwelliger Stimulation des N. medianus. Bei Betrachtung der jeweils ipsilateralen Hemisphäre wurden signifikante Unterschiede nur in BA 4 ermittelt, dies jedoch bei den Aktionen Tapping, Indexbeugung und Medianusstimulation. Die Aktivierungen waren bei Einsatz der linken Hand stärker.

4.1.2. Vergleich zwischen Patienten und Kontrollpersonen

Im direkten Vergleich der als RIRV dargestellten Aktivierungen der einzelnen Brodmann Areale der jeweiligen Hemisphäre zeigen sich bei der überschwelligen Medianusstimulation bis auf eine marginal signifikante Einzelercheinung keine Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe. Unterschiedliche Aktivierungen wurden in BA 4 der primär motorischen Rinde während der Ausführung des Tappings und der Indexbeugung ermittelt. Hierbei wird eine jeweils linkshemisphäriell geringere Aktivierung seitens der Patienten zum einen kontralateral bei Einsatz der rechten Hand, zum anderen ipsilateral unter Verwendung der linken Hand aufgedeckt. Für die taktilsensible Rinde der linken Gehirnhälfte – repräsentiert durch BA 1, 2 und 3 – wurde ebenfalls eine verminderte Aktivität bei Patienten gegenüber der Kontrollgruppe beim Tapping mit der rechten Hand und für BA 3 auch bei der rechtsseitigen Indexbeugung ermittelt. Zudem wurde beim Tapping mit der linken Hand eine gegenüber den Kontrollpersonen verminderte Aktivierung der kontralateralen BA 2 und der ipsilateralen BA 3 registriert. Im supplementär-motorischen Kortex (BA 6) lagen bei den Patienten ebenfalls geringere Aktivitäten vor, und zwar sowohl ipsi- als auch kontralateral bei Einsatz der linken Hand während beider motorischer Aufgaben und nur ipsilateral bei Einsatz der rechten Hand während des Tappings.

Während des Tappings mit der rechten wie linken Hand wiesen Patienten eine geringere Aktivität im jeweils ipsi- und kontralateralen Brodmann Areal 40, stellvertretend für den somatosensorischen Assoziationskortex, auf. Hinsichtlich der Ratio zwischen ipsi- und kontralateraler Aktivierung bestehen zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe nur für die motorischen Paradigmen Verhältnisdifferenzen. Für die Aktion Tapping mit der rechten Hand kann eine signifikante Verhältnisdifferenz zwischen Patienten und Kontrollpersonen für die BA 4, 2, 3, 40 aufgezeigt werden. Das Verhältnis zwischen kontralateraler zu ipsilateraler Aktivierung ist bei den Patienten geringer als bei der gesunden Vergleichsgruppe. Dies zeigte sich auch für die Indexbeugung der linken Hand.

4.2. Bewertung der identifizierten funktionellen Cluster im kortikalen Netzwerk

Die durchgeführte funktionelle MRT-Studie konnte Abnormalitäten im kortikalen sensomotorischen und supplementär-motorischen System und dem somatosensorischen Assoziationskortex bei einer aktionsinduzierten fokalen Dystonie, dem Graphospasmus, aufzeigen. Hervorzuheben und bei der mit Ergebnissen anderer Autoren vergleichenden Diskussion zu berücksichtigen ist, dass die vorliegenden Daten in verifizierter Abwesenheit der krankheitsspezifischen dystonen Bewegungsmuster bei den untersuchten rechtshändigen Patienten erhoben wurden. Aus der ermittelten Hemisphärendominanz bei Kontrollpersonen und der demgegenüber weitestgehend fehlenden interhemisphäriellen Differenzierung bei Patienten ergeben sich bereits Hinweise darauf, dass bei letzteren eine modifizierte Aktivierung hemmender Interneurone bzw. eine modifizierte transkallosale Inhibition vorliegt. Die Befunde der vorliegenden fMRT-Untersuchung lassen auf eine defizitäre Aktivierung der primär motorischen Rinde der linken Gehirnhälfte bei den an Graphospasmus Erkrankten während der die Dystonie nicht-triggernden Bewegungen der erkrankten rechten Hand und auch der klinisch gesunden Hand schließen. Für die somatosensorische Rinde der kontralateralen Gehirnhälfte wurde eine Minderaktivierung unter Verwendung der dystonen Hand festgestellt. Für das Tapping mit der klinisch unbetroffenen Hand fällt eine bilaterale Unteraktivierung einzelner Areale der taktilsensiblen Rinde und des supplementär-motorischen Areals (SMA) auf. Das SMA ist auch unter Verwendung der erkrankten Hand, hier allerdings nur ipsilateral, unteraktiviert. Das Areal 40 ist bilateral sowohl bei Einsatz der kranken wie klinisch unauffälligen Hand während des Tappings minderaktiviert. Diese Befunde suggerieren eine verminderte Grundaktivität und/oder eine gestörte Reaktivität zu Bewegungsaufgaben in den motorischen und sensiblen Arealen bei der Dystonie.

4.2.1. Primär motorischer und supplementär-motorischer Kortex

Eine Unteraktivität des sensomotorischen und supplementär-motorischen Kortex bei der idiopathischen Dystonie wurde bereits in mehreren Studien mit unterschiedlichen Aktivierungsparadigmen beschrieben. In einer ^{15}O - H_2O PET- Aktivierungsstudie bei Patienten mit idiopathischer Torsionsdystonie (ITD) konnte eine erhöhte Aktivierung des Striatums und der frontal akzessorischen Areale sowie eine Unteraktivierung des primär motorischen Kortex und des kaudalen supplementär-motorischen Areals während Joystickbewegungen in frei wählbaren Richtungen nachgewiesen werden (70). Eine disinhibierende Beeinträchtigung der Basalganglien und eine Hemmung der Areale der Bewegungsexekutive wurden postuliert. Außerdem wurde die zerebrale Aktivierung in der ITD, die mit der Vorstellung solcher Joystickbewegungen assoziiert ist, untersucht (71). Dabei zeigten die Patienten ein ähnliches Aktivierungsmuster wie die unbetroffenen Kontrollpersonen. Daraus wurde geschlossen, dass die Fähigkeit, Bewegungen zu planen und vorzubereiten, erhalten ist, und dass die hauptsächliche Störung bei der ITD innerhalb des Systems der Bewegungsexekutive liegt. Gemeint sind die Areale der Großhirnrinde, die in PET und elektrophysiologischen Studien in Primaten ein Aktivitätsniveau spezifisch in Zusammenhang mit Kraft, Geschwindigkeit und Frequenz von Bewegungen gezeigt haben und die nicht primär mit der Bewegungsplanung assoziiert sind (72-74). Zu diesen Arealen gehören der primär motorische Kortex und das kaudale SMA, jedoch nicht das rostrale SMA oder präfrontale Areale. Um eine beeinträchtigte Aktivierung des sensomotorischen Kortex als Teil der primären Pathologie des Schreibkrampfes zu bestätigen, wurden in einer weiteren PET-Studie die kortikalen Aktivierungen in Schreibkrampfpatienten und gesunden Kontrollpersonen untersucht, während sie ein stereotypes Wort wiederholt schrieben (75). Das Experiment wurde vor und nach der Behandlung mit Botulinumtoxin durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Patienten ein ähnliches abnormes Aktivierungsmuster aufzeigten oder ob dies reversibel war. Auch in dieser Studie zeigten die Schreibkrampfpatienten eine verminderte Aktivierung des kontralateralen primären motorischen Kortex und eine verstärkte Aktivierung des frontalen Assoziationskortex. Nach der Behandlung der Patienten mit Botulinumtoxin war die Aktivierung im parietalen Kortex und im kaudalen SMA verstärkt, die verminderte Aktivierung des primären Motorkortex blieb unverändert. Die klinische Verbesserung war also nicht mit einer Aufhebung der Abnormalität verbunden, eher involvierte sie eine de novo Aktivierung des parietalen Kortex. Dies impliziert, dass die Unteraktivierung des Motorkortex eine direkte Konsequenz der zur Dystonie führenden pathologischen Veränderungen ist und kein sekundärer Effekt aufgrund von Ko-Kontraktionen.

Möglicherweise reflektiert dies zudem eine veränderte Prozessierung des sensiblen Inputs zur Korrektur der motorischen Efferenz (76). Es könnte ein kompensatorischer Mechanismus vorliegen, der die Bewegungsstrategie für das Schreiben verändert, wie er bei sensiblen Tricks beobachtet wird, die einige Dystoniepatienten zur Verbesserung ihrer Symptome nutzen, indem sie einen propriozeptiven oder kutanen Input fixieren (77). Ein derartiger Mechanismus könnte für klinisch normale Bewegungen der nicht-betroffenen Bewegungsaufgabe oder der eingesetzten Gliedmaße verantwortlich sein, wenn ein „interner“ sensibler Trick genutzt wird. Unter der Annahme der Gültigkeit dieses Modells entwickeln sich abnorme Bewegungsprogramme oder Subroutinen schleichend, bis sich klinische Symptome zu dem Zeitpunkt manifestieren, an dem kompensatorische Mechanismen nicht mehr greifen. In zwei weiteren PET-Studien wurden die sensiblen Pathways über eine vibrotaktile Stimulation zunächst bei Patienten mit idiopathischer Dystonie, darauf bei Schreibkrampfpatienten aktiviert (78, 79). Die Wissenschaftler Tempel und Perlmutter interpretierten die gefundene Unteraktivität des primär sensomotorischen Kortex (SMC) und des supplementär-motorischen Areals (SMA) als eine Störung in zwei integralen Bestandteilen der Bewegungsschleife, die die Basalganglien mit den kortikalen Arealen verbindet: die kortiko-striato-pallido/nigro-thalamo-kortikale (CSPTC) Rückkopplungsschleife. Innerhalb dieser Schleife befinden sich zwei parallele Hauptpfade, ein direkter und ein indirekter, die das Striatum mit der bedeutendsten Ausgangsebene der Basalganglien, dem inneren Pallidumglied und der Substantia nigra pars reticulata, verbinden. Die verminderten Blutflussantworten in SMC und SMA können eine lokale interneuronale Dysfunktion reflektieren oder eine veränderte Aktivität von Zellkörpern repräsentieren, die ihre Fortsätze in diese Regionen entsenden (80). Störungen in mehreren möglichen Orten innerhalb der CSPTC-Rückkopplungsschleife könnten eine Verminderung der SMA- und SMC-Aktivität herbeiführen. Verminderte Antworten in beiden Regionen könnten auf intrinsische Abnormalitäten innerhalb beider Areale hindeuten oder nur für eine Dysfunktion des SMA sprechen, da das supplementär-motorische Areal den wichtigsten exzitatorischen Input zum SMC bereitstellt. Alternativ könnte eine regionale Dysfunktion in einem entfernten Teil der CSPTC-Schleife die kortikalen Antworten über polysynaptische Verbindungen reduzieren. Beispielsweise würde eine verringerte Aktivität des Anteils des Striatums, welches zum direkten inhibitorischen striato-nigralen Pfad führt, eine erhöhte Aktivität der inhibitorischen nigrothalamischen Projektionen, darauf eine verminderte Aktivität der exzitatorischen thalamokortikalen Projektionen verursachen und schließlich eine herabgesetzte SMA-Aktivität bewirken. Denselben Effekt zeigt eine erhöhte Aktivität des Teils des Striatums, welcher zum indirekten striato-pallidalen Pathway führt. Weitere Orte einer möglichen Störung können

postuliert werden, wie die ventromedialen oder mediodorsalen Thalamuskern oder das äußere Pallidumglied, die direkt oder über den Nucleus subthalamicus zum inneren Pallidumglied und der Substantia nigra pars reticulata projizieren. Ein veränderter Input zum Striatum kann ebenfalls einen erhöhten indirekten striato-pallidalen Output verursachen. Eine ereignisbasierte (event-related) fMRI-Studie konnte eine verminderte Aktivierung des primären SMC und SMA sowohl während der willkürlichen Muskelrelaxation als auch Muskelkontraktion bei Schreibkrampfpatienten nachweisen (25). Eine verminderte Motorkortexaktivierung entspricht auch den Ergebnissen aus elektrophysiologischen Untersuchungen: Deuschl nahm 1995 für eine klinisch unbeeinträchtigte Aufgabe bewegungsbezogene kortikale Potenziale (movement-related cortical potential, MRCP) bei Schreibkrampfpatienten auf und zeigte, dass die durchschnittliche Amplitude des frühen Anteils des sogenannten negative slope (NS') kontralateral über der Zentralregion und in Regionen um die Mittellinie vor Einsetzen einer willkürlichen Abduktionsbewegung der Finger vermindert war (81). Diese Abnormalität wurde sowohl beim dystonen als auch einfachen Schreibkrampf detektiert und involvierte nicht nur die symptomatische sondern - wie in der vorliegenden Studie auch - die asymptotische Hand. Dies deutet darauf hin, dass abnorme Aktivitäten des motorischen Kortex auch klinisch normalen Bewegungen bei den betroffenen Patienten zugrunde liegen. Eine ähnliche Beobachtung wurde für die spinale präsynaptische Inhibition beim Schreibkrampf gemacht, die sowohl in der betroffenen als auch unbetroffenen Hand Abnormalitäten zeigte (82). Von bilateralen Abnormalitäten wurde auch in Studien der N30-Komponente (Bereitschaft) von somatosensorisch evozierten Potenzialen bei dystonen – darunter einigen nur einseitig betroffenen – Patienten berichtet (83). Untersuchungen zur reziproken Hemmung beim Schreibkrampf ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit einfachem und dystonem Schreibkrampf (8). Ridding et al. untersuchten die Erholungsfunktion von motorisch evozierten Potenzialen, die durch die transkranielle Magnetstimulation ausgelöst wurden. Eine signifikante Abnahme der kortiko-kortikalen Suppression trat bei Stimulation der rechten wie linken Hemisphäre auf (84). Eine unilaterale fokale Dystonie ist mit einer abnormen Organisation beider Hemisphären assoziiert (85). Hamano et al. untersuchten contingent negative variations (CNV), eine weitere kortikale Aktivität, die einer einsetzenden Bewegung vorausgeht, bei einer Hand- und Nackenbewegung in einer Gruppe von Schreibkrampfpatienten und altersäquivalenten Kontrollpersonen (86). Die Patienten zeigten eine normale CNV für die Nackenbewegung und eine signifikant verminderte CNV-Amplitude für die Fingerextension der vom Schreibkrampf betroffenen und der nicht-betroffenen Hand. Diese Abnormalität wurde gleichermaßen beim einfachen wie dystonen Schreibkrampf beobachtet. Die CNV für die

Bewegung der klinisch unauffälligen Hand war bei den Patienten ebenfalls abnormal, allerdings war das Signifikanzniveau nicht so hoch wie das der erkrankten Hand. Diese Resultate implizieren, dass die Funktion der nicht-dystonen Hand ebenfalls beeinträchtigt ist, wenn auch nicht so schwerwiegend wie die der klinisch manifest betroffenen Hand. Diese Befunde lassen für den klinisch einseitigen Schreibkrampf eine neuronale Dysfunktion des Motorkortex beider Hemisphären oder eine gestörte interhemisphärische Interaktion des Bewegungsprozesses vermuten. Eine bilaterale Störung der Hirnfunktion beim Schreibkrampf könnte die Neigung von etwa 25% der Betroffenen zur Entwicklung des Krampfes in der anderen Hand nach Wechsel der zum Schreiben eingesetzten Hand erklären. Interessanterweise zeigt das Pallidum Projektionen zum ipsi- und kontralateralen Thalamus, und seine neuronale Entladung tritt im Zusammenhang sowohl mit ipsi- als auch kontralateralen Bewegungen auf (87). Eine unilaterale Bewegung der Gliedmaßen führt zu einer bilateralen Repräsentation in den Basalganglien (88). Solch bilaterale Repräsentationen könnten ein Grund für die symmetrischen CNV-Abnormalitäten sein, die für beide Hände gesehen werden, da CNVs möglicherweise die Funktion der Basalganglien durch die Aktivität fronto-parietaler Rindenareale reflektieren.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen des vorliegenden Experiments fanden einige andere Arbeitsgruppen eine signifikant größere Aktivierung des SMC kontralateral zur getesteten dystonen Hand verglichen mit gesunden Kontrollpersonen (89, 90). In diesen Studien entwickelten die Patienten jedoch den aktionsinduzierten dystonischen Krampf während der experimentellen Aufgabe. Eine Studie von Pujol und Mitarbeiter zielte auf die Reproduktion der aufgabenspezifischen Handdystonie während funktioneller MRT-Aufnahmen (90). Vom dystonen Gitarren-Krampf betroffene Gitarristen spielten im MR-Scanner auf den Saiten eines Gitarrenhalses und lösten dabei ihren Krampf aus. Die kortikalen Aktivierungsmuster können daher als direkter Ausdruck der Bewegung bzw. der Bewegungsstörung aufgefasst werden. Verglichen mit gesunden Kontrollpersonen und der Durchführung der Übungen mit der nicht betroffenen Hand wurde eine verstärkte primär sensomotorische Aktivierung kontralateral zur dystonen Hand und eine deutliche bilaterale Unteraktivierung der prämotorischen Areale bei den erkrankten Musikern festgestellt. Diese Resultate weisen auf eine abnormale Rekrutierung kortikaler Areale hin, die an der Kontrolle von Willkürbewegung beteiligt sind. Diese Ergebnisse lassen eine Überaktivierung des primären sensomotorischen Kortex während der vollen Expression der Bewegungsstörung vermuten. Oergren et al. beobachteten in ihrer Untersuchung des Musters der Gehirnperfusion mit der ¹⁵O-Butanol-Positronenemissionstomographie initial eine verhältnismäßig geringe Aktivierung des primär motorischen Kortex während des

Schreibens bei Patienten mit Schreibkrampf verglichen mit den zugeordneten Kontrollpersonen (89). Interessanterweise wurde mit zunehmender Dauer der Schreibperiode eine fortschreitende, abnormal verstärkte Aktivität im primär sensomotorischen Kortex und prämotorischen Kortex, im linken Thalamus und dem Zerebellum mit einem Überwiegen der rechten Seite beobachtet, welche mit der Dauer des Schreibens, mit der wahrgenommenen Schwierigkeit und den klinischen Zeichen der Dystonie korrelierte. Die Kontrollpersonen zeigten weder einen signifikanten Anstieg noch eine Abnahme der Aktivität in Korrelation zur Schreibdauer. Im Kontext der Ergebnisse dieser Studie wird ein Aktivierungsmuster postuliert, welches den linken primär sensomotorischen Kortex und prämotorischen Kortex mit dem rechten Zerebellum verbindet. Projektionen über den linken Thalamus zu den linken kortikalen Regionen schließen wahrscheinlich einen Kreis, der progressiv aktiviert wird und im Zusammenhang mit einer erhöhten Präsenz klinischer Zeichen steht.

Ein inhärentes Problem der Interpretation einer Aktivierungsstudie, die erfolgreich dystone Krämpfe auslöst, resultiert aus der Frage, ob die beobachteten Abnormalitäten einen primären Aspekt der Pathophysiologie oder sekundäre Effekte einer Dysfunktion reflektieren. Zerebelläre Dysfunktionen wurden auch schon zuvor bei von fokalen Dystonien betroffenen Patienten gefunden (91). Die durch das Schreiben induzierten dystonen Symptome könnten einen erhöhten Output von kutanen taktil-afferenten Einheiten und Muskelspindel-Organen verursachen. Deshalb könnte eine erhöhte sensible Afferenz eine Erklärung für die Zunahme der Durchblutung in Arealen des Kleinhirns und des Großhirns sein. Ko-Kontraktionen, eines der Kennzeichen der Dystonie, wurden aufgrund von tierexperimentellen Studien mit einer verstärkten Entladung nukleärer Zellen und kortikaler Interneuronen im Kleinhirn in Verbindung gebracht (92). Genetisch dystone Ratten zeigen einen abnormal erhöhten Output der zerebellären Nuklei, der nicht pharmakologisch via Hirnstammnuklei modifiziert werden kann (93). Jüngere Berichte über eine durch vaskuläre Läsionen und Myelinolyse (94, 95) im Hirnstamm verursachte Dystonie, weisen darauf hin, dass eine solche Diskonnektion dystone Syndrome auch im Menschen induzieren kann. Das Phänomen einer verstärkten zerebrozerebellären Aktivität könnte eine kompensatorische Strategie reflektieren. Allerdings gibt es einige Beobachtungen, die dagegen sprechen. Mink und Thach (96) gehen davon aus, dass die Modulation von laufenden motorischen Kommandos in der zerebrozerebellären Schleife von einer normalen Funktion des Pallidums abhängt, um Interferenzen von fixen Haltungen in die beabsichtigte Bewegung zu vermeiden. Eine mögliche neuronale Störung des Putamens oder Pallidums bei dystonen Krankheitsbildern könnte so eine beeinträchtigte Kapazität zur

Modulierung einer zerebrozerebellären Motorschleife während Bewegungen verursachen (97). Neurone des Pallidums in Affen erhöhen ihre Entladungsfrequenz während serieller Bewegungen, was durch eine Reduktion des thalamokortikalen Inputs als Signal dienen könnte, um zwischen verschiedenen Bewegungsprogrammen zu wechseln (98). Schreibkrampfpatienten zeigen eine Beeinträchtigung in Bewegungsabfolgen wie Greifen und Heben (99), welches wiederum eine erhöhte Aktivität der thalamokortikalen Projektionen reflektieren könnte. Ein langsamerer Wechsel zwischen Bewegungsprogrammen mag sogar ein kompensatorischer Mechanismus sein, um unwillkürlichen Muskelkontraktionen der Dystonie entgegenzuwirken. Der Schreibvorgang erfordert eine große Anzahl von richtig abgestimmten Folgebewegungen, und Defizite in der Bewegungsabfolge könnten zum Vorherrschen von Schreibproblemen bei der Präsentation der Arm-Dystonie beitragen.

Odergrens Studie lässt auf ein duales Verhalten des primär sensomotorischen Kortex bei Bewegungsaufgaben der betroffenen Hand schließen. Eine defekte, verminderte Aktivierung während nicht-triggernden Bewegungen könnte zu einer Überaktivität dieser Kortexareale bei Dystonie induzierenden Aufgaben wechseln. Neurophysiologische Daten unterstützen die These des dualen Verhaltens des primär sensomotorischen Kortex bei Patienten mit fokaler Dystonie. So gibt es Zeichen einer defizienten Motorkortexaktivierung in bewegungsbezogenen kortikalen Potenzialen bei Schreibkrampfpatienten (81). Andererseits konnte eine beeinträchtigte kortikale Inhibition (84, 100, 101) und verstärkte kortikale Erregbarkeit in Studien mit der transkraniellen Magnetstimulation übereinstimmend demonstriert werden (102). Unterschiede im Grad der durch die Paradigmen ausgelösten dystonen Bewegungen stellen daher wahrscheinlich eine Erklärung für die unterschiedlichen Befunde der Aktivierungsstudien dar.

4.2.2. Korrelation mit neurophysiologischen Befunden

In den vergangenen Jahren wurde die Funktion des Tractus corticospinalis und der kortikalen Erregbarkeit mittels der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) für aktionsspezifische Dystonien untersucht. Die Mehrzahl der Studien fand normale Exzitationsschwellen, normale Latenzen und Amplituden der kortikospinal vermittelten exzitatorischen Antworten (84, 100-105). Inhibitorische intrakortikale Mechanismen wurden über die Messung der Kurz-Latenz-Inhibition durch die gepaarte Puls-TMS (84, 100, 101, 105) und über die Messung der Dauer der transkraniell ausgelösten postexzitatorischen Inhibition (PI) (100, 102-106) ermittelt. Diese Studien fanden Abnormalitäten in den inhibitorischen kortikalen Mechanismen im primären

Motorkortex kontralateral zur dystonen Hand (100) oder in beiden Hemisphären (84, 105). Niehaus untersuchte mittels der fokalen TMS des Motorkortex exzitatorische und inhibitorische Stimulationseffekte bei 25 Schreibkrampfpatienten und 25 gesunden Kontrollpersonen (107). Dabei wurden exzitatorische und inhibitorische kortikospinal vermittelte motorische Effekte in Muskeln kontralateral zur Stimulationsseite sowie eine interhemisphärische Inhibition der tonischen Bewegungsaktivität der Muskeln ipsilateral zur Stimulationsseite untersucht. Es wurden Oberflächen-Elektromyographien der ersten beiden Mm. interossei dorsales aufgezeichnet. Ruheschwelle, Amplituden und Latenzzeiten der EMGs, die während der maximalen Kontraktion aufgezeichnet wurden, waren bilateral stets ohne pathologischen Befund. Die Dauer der postexzitatorischen Inhibition (PI, silent period) war im Patientenkollektiv signifikant verkürzt verglichen mit der gesunden Vergleichsgruppe, die Dauer der interhemisphärischen, also transkallosalen Inhibition (TI) verlängert. Die Dauer von PI und TI unterschied sich nicht in den Handmuskeln der vom Schreibkrampf betroffenen und der gesunden Hand. Die Beobachtungen sind mit einer verminderten Inhibition des kortikospinalen und transkallosalen Outputs des Motorkortex vereinbar. Diese abnormale Motorkortex-Inhibition könnte ein generalisiertes Phänomen beim Schreibkrampf sein, da es in beiden Hemisphären detektiert wurde und während einer simplen isometrischen Bewegungsaufgabe, die keine dystonen Zeichen provozierte, auftrat. Im allgemeinen weist eine verkürzte PI-Zeit auf eine Beeinträchtigung der Hemmung des motorischen Kortex hin. Die PI nach einer einzelnen TMS wird als Resultat hauptsächlich einer Aktivierung von hemmenden Interneuronen innerhalb des primär motorischen Kortex betrachtet (108, 109). Neuropharmakologische Studien mit der Einnahme von Gammaaminobuttersäure (GABA)-Agonisten konnten darstellen, dass der PI bei Menschen ein kortikaler GABAerg vermittelter Mechanismus zugrunde liegt, der den Output des exzitatorischen kortikospinalen Traktes reduziert (110). Eine verkürzte PI könnte deshalb eine reduzierte Erregbarkeit von inhibitorischen Interneuronen aufgrund einer Dysfunktion dieser Neurone selbst reflektieren oder aufgrund eines reduzierten fazilitatorischen Effektes, der von diesen Interneuronen oder anderen kortikalen Arealen oder den Basalganglien über thalamokortikale Projektionen ausgeht, hervorgerufen sein. Aus TMS-Studien der Parkinson-Erkrankung konnte abgeleitet werden, dass der Output der Basalganglien eine Rolle in der Modulierung der PI spielt (111). Dabei wird die Verkürzung der PI bei der Parkinson-Erkrankung als Folge einer reduzierten Motorkortexhemmung im Zuge einer verstärkten pallido-thalamischen Transmission und konsekutiven reduzierten thalamokortikalen Fazilitation von hemmenden Interneuronen im primär motorischen Kortex betrachtet. Zur Beschreibung der inhibitorischen kortikalen Phänomene wurde die interhemisphärische Inhibition der tonischen

Bewegungsaktivität in Muskeln ipsilateral zur stimulierten Seite untersucht. Studien über den kortikalen Ursprung dieser Hemmung und Befunde von Patienten mit einer umschriebenen Läsion des Corpus callosum oder des kortikospinalen Pathways (112-114) konnten deutlich machen, dass diese Bewegungshemmung über den Balken vermittelt wird. Jedoch muss im Blickfeld behalten werden, dass die TI-Zeit aus dem transkallosalen Output des stimulierten Motorkortex herrührt. Die von Niehaus beobachtete Verlängerung von TI mag auf den ersten Blick paradox erscheinen in Anbetracht der verkürzten PI als einen weiteren Parameter von Inhibition. Wenn in der stimulierten Gehirnhälfte die Hemmung des Motorkortex-Outputs reduziert ist, wie von einer verkürzten PI-Zeit der kortikospinalen Entladung abgeleitet werden kann, könnten die kommissuralen Outputs ebenso disinhibiert sein. Die TI resultiert aus einer Aktivierung von transkallosalen Projektionsneuronen, welche im Motorkortex der Gegenseite Interneurone aktivieren, die einen hemmenden Effekt auf den Tractus corticospinalis ausüben (114). Die Disinhibierung des transkallosalen Outputs der stimulierten Gehirnhälfte würde eine verstärkte Hemmung der kontralateralen Bewegungsrinde der Hand zum Ergebnis haben, welches zu einer Prolongation von TI führt. Dennoch bleibt die Bedeutung der Veränderung von PI und TI für die Pathophysiologie der fokalen Dystonie unklar. Eine veränderte Funktion der neuronalen Strukturen, die an der Generierung von PI und TI beteiligt sind, könnte eine Rolle spielen. Die Balance zwischen Exzitation und Hemmung könnte auf kortikaler Ebene aufgrund funktioneller Einschränkungen in anderen Teilen des Gehirns, welche funktionell zum Motorkortex ascendieren, gestört sein. Dies kann auch daraus geschlossen werden, dass sich die Muster der abnormen TI und PI von denen bei anderen Bewegungsstörungen und Basalglienerkrankungen unterscheiden. Beispielsweise ist die TI-Länge beim M. Parkinson im Gegensatz zur fokalen Dystonie reduziert, während die PI-Dauer jeweils verkürzt ist (115). Auch weitere neurophysiologische Studien demonstrieren einen Verlust der Inhibition auf spinaler und kortikaler Ebene (7). Während willkürlicher Bewegungen zeigten Elektroenzephalographien einen Verlust der erwarteten Negativität in den MRCP und der contingent negative variation (CNV) (116). Dies wird als Ausdruck verminderter Inhibition interpretiert. Von Matsumura durchgeführte Experimente an Affen unterstützen ebenfalls diese Hypothese, da die lokale Injektion des GABA-Antagonisten Bicuculline in den Motorkortex zu einer erhöhten Anzahl von Ko-Kontraktionen bei einfachen Bewegungen des Handgelenks führte (117, 118). Die beeinträchtigte Hemmung auf Ebene des Motorkortex führt zu einer exzessiven Aktivität und einem Überflussphänomen zu nicht-involvierten Muskeln. Alternativ muss ein Einfluss des propriozeptiven sensiblen Inputs diskutiert werden. Dieser Hypothese zufolge kommt es zu einer Beeinträchtigung des für die Bewegungskontrolle wichtigen

reafferenten sensiblen Inputs. Der Motorkortex wird demnach mit einer inadäquaten sensiblen Rückkopplung versorgt, mit der Folge einer Fehladjustierung der motorischen Efferenz an die Zielmuskeln (119). Die afferente Rückkopplung aus der Bewegungsausübung könnte eine perirolandische Aktivierung verursachen, wie in EEG- (120) und PET-Studien (121, 122) berichtet wurde, wobei passive Bewegungen als Stimulus dienen. Murase und Mitarbeiter (123) konnten im Jahr 2000 zeigen, dass die N30-Komponente des somatosensorisch evozierten Potenzials des N. medianus bei Schreibkrampfpatienten nicht selektiv während der Prä-Bewegungsphase auf eine aufgabenspezifische Weise moduliert werden konnte. Bei gesunden Kontrollpersonen wurde sie im Sinne eines Gating unterdrückt. Dieser Befund deutet auf eine fehlerhafte zentrale sensible Prozessierung während der Bewegungsvorbereitung bei Schreibkrampfpatienten hin. Repetitive Bewegungen induzieren relevante Veränderungen der Plastizität im primär sensomotorischen Kortex. Während des Erlernens einer sequenziellen Fingerbewegung wird der kortikale Bewegungsoutput verstärkt (124). Tierversuche deuten darauf hin, dass es im Zusammenhang mit diesem (forcierten) Lernprozess zu einer kortikalen Umgestaltung und schließlich zu einer Degradation der Topographie der kortikalen Handrepräsentation und zu einer Bewegungsstörung kommt (3, 21, 125). Von einer veränderten kortikalen Fingerrepräsentation bei Musikern mit fokaler Handdystonie ist in zwei von einander unabhängigen Studien berichtet worden, die sich unterschiedlicher Techniken zur Kartierung des somatosensorischen Kortex bedienten (126, 127). Eine abnorme Plastizität kann bei der Entwicklung einer aktionsspezifischen Handdystonie in Betracht kommen. Die durch das Lernen induzierte Dedifferenzierung der kortikalen Systeme ist eine der vorgeschlagenen Formen der abnormen Plastizität (21), die wahrscheinlicher in prädisponierten Menschen sein könnte, die primäre oder sekundäre Beeinträchtigungen der inhibitorischen Einflüsse der Basalganglien auf die Großhirnrinde zeigen.

4.2.3. Somatosensorischer Kortex

Neuere Studien zur Entwicklung des Schreibkrampfes lassen auf eine abnorme Organisation des primär somatosensorischen Kortex (S1) schließen, welche zu einer Beeinträchtigung der Bewegungsfunktion führt. Veränderungen der funktionellen Organisation des somatosensorischen Kortex wurden bei Patienten gezeigt, die an Schreibkrampf (127) und Musikerkrampf leiden (126, 128, 129). In beiden Patientengruppen konnte über eine neuroelektrische und neuromagnetische Quellenlokalisierung ein verminderter Abstand der individuellen Fingerrepräsentation im primär somatosensorischen Kortex gezeigt werden. Diese

Befunde wurden als überlappende, undifferenzierte kortikale Fingerrepräsentationen, die mit einer beeinträchtigten sensomotorischen Integration assoziiert sind, interpretiert. Neueren Daten zufolge ist der somatosensorische Kortex von Menschen (130) und Tieren (131) in der Lage, seine funktionelle Organisation in Abhängigkeit von der Aufgabe und den Kontextbedingungen rasch zu verändern. Braun untersuchte dynamische Veränderungen der funktionellen Organisation des somatosensorischen Kortex mit der Magnetenzephalographie (132). In Übereinstimmung mit anderen Studien war der Abstand zwischen der kortikalen Repräsentation des Daumens und der des kleinen Fingers in der Ruhebedingung in beiden Hemisphären geringer bei Schreibkrampfpatienten, verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe. Ähnlich wie die gesunde Vergleichsgruppe zeigten die Betroffenen jedoch eine normale Modulation der funktionellen Organisation von S1, wie sie durch die Ausführung der verschiedenen motorischen Aufgaben (Schreiben, Bürstbewegungen) induziert wurde. In beiden Gruppen nahm der Abstand der kortikalen Repräsentation von Daumen und kleinem Finger während des Schreibens und Bürstens im Vergleich zur Ruhebedingung zu. Obwohl die Krämpfe nur während des Schreibens auftraten, wurden keine Unterschiede in der Organisation von S1 während der Bewegungsaufgaben Schreiben und Bürsten gesehen. Diese Daten lassen darauf schließen, dass es trotz der Veränderungen in der Organisation des somatosensorischen Kortex beim Schreibkrampf keine Beeinträchtigung in der dynamischen Adaptationsfähigkeit von S1 an verschiedene Aufgaben gibt. Die abnormale funktionelle Organisation von S1 der Patienten während der Ruhebedingung ist demnach wahrscheinlich Ausdruck einer Langzeit-Modifikation der somatosensorischen Repräsentationen. Tierexperimentelle Studien zeigten, dass stabile Veränderungen in der Kortexorganisation auf strukturellen Modifikationen der Netzwerkarchitektur beruhen, die durch axonales Aussprossen, Aufkommen synaptischer Verbindungen oder deren Verschwinden erreicht werden. Nach dem Konzept der nutzungsabhängigen Reorganisation könnten strukturelle Veränderungen damit sogar einem langanhaltenden oder einem repetitiven somatosensorischen Input während Krämpfen oder der Ausübung stereotyper Bewegungsmuster zugeschrieben werden (21). Im Gegensatz dazu sind aufgaben- oder kontextabhängige Veränderungen der Kortexorganisation, wie sie durch Bewegungen induziert werden, auf eine vorübergehende unterschiedliche Ausnutzung anatomisch unveränderter neuronaler Verbindungen zurückzuführen (133). Neuronale Verbindungen werden zur Optimierung der Informationsprozessierung durch eine wechselnde synaptische Wirksamkeit und wechselnde Schwellen modifiziert. Solche Veränderungen können innerhalb von Sekunden bis Minuten stattfinden (134-136). Das SMA und der prämotorische Kortex spielen eine Rolle in der zeitlichen Organisation von Bewegungsabfolgen (137). Für

beide Areale konnte eine Beteiligung beim Erlernen neuer motorischer Fähigkeiten (138-140) ebenso wie an der Entwicklung von Bewegungsprogrammen (141) bei nicht-menschlichen Primaten und dem Menschen gezeigt werden. Läsionen des SMA und des prämotorischen Kortex beim Menschen können in subtilen Beeinträchtigungen von geschickten Handbewegungen wie dem Schreiben resultieren (142).

4.2.4. Parietaler Kortex

Der parietale Kortex ist während einer Vielzahl visuo-räumlicher Aufgaben aktiv (Ausstrecken der Hand, Greifen, Orientierung der Augen und/oder Aufmerksamkeit, räumliches Arbeitsgedächtnis) (143). Aber auch andere Aufgaben ohne offensichtliche visuo-räumliche Anforderung wie Rechnen (144) oder die phonologische Wortprozessierung (145) liefern parietale Aktivierungen, mitunter an sehr ähnlichen Lokalisationen. Es ist bekannt, dass es eine ausgedehnte reziproke Konnektivität zwischen dem primär sensiblen Kortex und den parietalen Arealen 5, 7 und 40 gibt (146). Eine fMRT-Studie von Simon et al. zeigte, dass mehrere Elemente der parietalen Karte einschließlich Regionen für das Greifen und andere visuo-räumliche Aufgaben symmetrisch in beiden Hemisphären organisiert sind. Dies könnte ihre Beteiligung an visuo-räumlichen Repräsentationen höherer Ordnung anstelle einer bloßen kontralateralen Handbewegung suggerieren (147). In diesen Kontext lassen sich auch die eigenen Ergebnisse einer bilateral verminderten Aktivierung des parietalen Kortex bei Schreibkrampfpatienten einordnen. In Odergrens bereits zuvor erwähnter Studie zu zerebralen und zerebellären Aktivierungen im Zusammenhang mit der aktionsinduzierten Dystonie beim Schreibkrampf korrelierte die Schreibdauer mit einer progressiven Reduktion der Aktivität im linken supramarginalen Gyrus und dem Gyrus angularis (Brodmann Areale 40 und 39) und dem unteren Anteil des linken Temporallappens (Areal 20) bei den Patienten. Bilaterale Deaktivierungen der parieto-temporalen Regionen wurden während Untersuchungen der visuo-räumlichen Fähigkeit detektiert (148). Diese Deaktivierung mag Resultat eines unspezifischen Mechanismus der verminderten kognitiven Prozessierung in neuronalen Systemen sein, die nicht von der Aufgabe in Anspruch genommen werden. Im Vergleich von Schreiben und dem Zeichnen von Linien mit der rechten Hand kam es zur Deaktivierung von Anteilen des linken supramarginalen und angularen Gyrus. Dies könnte darauf hinweisen, dass ein solches Aktivierungsmuster tatsächlich Teil eines normalen zerebralen Prozesses während des Schreibens ist. Ein größerer Grad der bewussten Kontrolle während des Schreibens kann für Patienten während eines Schreibkrampfes angenommen werden, da sie versuchen, die geringere

Automatizität zu kompensieren. Der Befund einer zu Kontrollpersonen relativ geringeren Aktivität während des Schreibens im linken angulären und supramarginalen Gyrus bei Patienten könnte auf ein unterschiedliches Aktivitätsniveau in diesen Arealen hinweisen, von denen bekannt ist, dass sie auch an phonologischen Gedächtnisschleifen beteiligt sind (149). Dysfunktionen in diesen Regionen sind mit der Entwicklung einer Schreibbeeinträchtigung bei anderen Störungen verbunden (150). Eine übersteigerte Deaktivierung könnte damit zur Dysfunktion im Schreibkrampf beitragen.

4.3. Kritische Würdigung der Methode

Grundsätzlich konnten in der durchgeführten Untersuchung die der Modalität MRT eigenen Vorteile wie Nicht-Invasivität, Vermeidung von Strahlenexposition und das endogene Kontrastmittel Hämoglobin genutzt werden. Die vorliegende funktionelle MRT-Studie ist darüber hinaus durch spezifische methodische Unterschiede gegenüber anderen publizierten Studien zum Thema aktionsspezifische Dystonien geprägt. Das Signal-Rausch-Verhältnis konnte bei sehr guter zeitlicher und räumlicher Auflösung durch eine Magnetflussdichte von 3,0 Tesla im Gegensatz zu sonst überwiegend eingesetzten 1,5 Tesla-Systemen optimiert werden. Unter der ohnehin geringen Anzahl von fMRT-Studien zum Thema Schreibkrampf befinden sich mehrheitlich Untersuchungen bei einer magnetischen Flussdichte von 1,5 Tesla. Vergleichende Studien belegen eine klare Verbesserung der Detektierbarkeit von Aktivierungen des bilateralen supplementär-motorischen und prämotorischen Areals, mitunter auch des sensomotorischen Kortex, und zeigen, dass das Netzwerk der Bewegungskontrolle durch die Verwendung eines 3-Tesla-Magneten erfolgreicher extrahiert werden kann (151). Die experimentelle Ausgestaltung beinhaltete zwei unterschiedliche motorische Paradigmen und ein sensibles Paradigma, wobei unter kontinuierlichem elektrophysiologischen Monitoring die Abwesenheit dystoner Bewegungen während der Versuchsdurchführung verifiziert wurde, was ein Novum im Vergleich zu themenverwandten Untersuchungen darstellt. Schließlich konnte sich einer vergleichsweise hohen Fallzahl von Patienten und ihnen nach Alter und Geschlecht zugeordneten Kontrollpersonen bedient werden. Dennoch muss auch die Methodik der fMRT einer grundsätzlichen kritischen Betrachtung unterzogen werden. In der fMRT werden detektierte Anstiege des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) mit neuronaler Aktivität in Zusammenhang gebracht und als „Aktivierung“ berichtet und interpretiert. Dabei führt ein Anstieg inhibitorischer neuronaler Aktivität ähnlich einer Zunahme an exzitatorischer Aktivität zu einem rCBF-Anstieg. Weiterhin ist zu bedenken, dass Aktivierungen immer nur relativ zu

einer Baseline gemessen werden – dies ist entweder eine konzipierte Kontrastaufgabe oder der sogenannte Ruhezustand. Selbst wenn die Ruheaktivität als Baseline angenommen wird, können absolute Unterschiede zwischen den Gruppen nicht registriert werden. Es ist möglich, dass trotz optimaler Vorverarbeitung der EPI-Daten eine Bildpunkt-Delokalisation verbleibt. Dies ist auch darauf zurückzuführen, dass die fMRT nur die hämodynamische Antwort abbildet und nicht die aktivierten Neurone selbst. Deshalb ist nicht auszuschließen, dass ein Teil der erkannten Aktivierung aus drainierenden Venen stammt, die in den Sulci oder auf der Hirnoberfläche verlaufen. Das im Rahmen der Paradigmen verwendete Blockdesign folgt der Subtraktionsidee. Die grundsätzliche Annahme dieser Analysestrategie ist, dass eine Hirnregion, die an einer bestimmten Aufgabe beteiligt ist, veränderte neuronale Aktivierung relativ zu einer geeigneten Kontrollaufgabe – im vorliegenden Fall die Ruheaktivität – zeigt, die über die gemessenen hämodynamischen Veränderungen durch Subtraktion aufgedeckt werden kann. Kritisch ist dabei anzumerken, dass jene Regionen unerkannt bleiben, die an der Bearbeitung einer bestimmten Aufgabe beteiligt sind, aber sowohl in die experimentelle Aufgabe als auch in die Kontrollaufgabe involviert sind. Diese Region bleibt unter Umständen bei der statistischen Subtraktion unerkannt, wenn die hämodynamischen Veränderungen durch beide Aufgaben von vergleichbarer Intensität sind. Es gibt also Parameter, die in dieser Studie nach dem Blockdesign nur unzureichend berücksichtigt worden sind. Andererseits gilt diese Einschränkung gleichermaßen für Patienten und Probanden und sollte im Rahmen eines Gruppenvergleiches weniger relevant sein. Eine sorgfältige Modellierung der vaskulären Antwort mit Hilfe ereigniskorrelierter Signaländerungen wäre eine Möglichkeit, diesem Problem zu begegnen. Dabei kommt es nach einer randomisierten Darbietung der verschiedenen Stimulationsbedingungen zu einer bedingungs-spezifischen Mittelung des Signals. Funktionelle Bildgebungsstudien nehmen eine immer bedeutendere Rolle im Rahmen von neurowissenschaftlichen Untersuchungen ein. Dabei ist es wichtig, dass potentielle Störvariablen möglichst gering gehalten werden. Die technische Verbesserung der MRT-Technik eröffnet immer neue Möglichkeiten, solch kritikwürdigen Punkten zu begegnen. In Bezug auf die Verarbeitung und Auswertung der fMRT-Daten kann eine Weiterentwicklung der statistischen Analyseverfahren und eine Optimierung der Algorithmen für die Bewegungsartefaktkorrektur, Normalisierung und Glättung der gewonnenen Bilddaten einen wichtigen Beitrag leisten. Ein Beispiel aus diesem Bereich ist eine Softwarelösung zur Erstellung von Feldkarten zur Entzerrung von EPI-Daten, die zur Erhöhung der statistischen power führt. Wird eine Struktur, die aus Materialien unterschiedlicher magnetischer Suszeptibilität besteht, in ein magnetisches Feld eingebracht, entstehen Inhomogenitäten. Ein Beispiel sind Grenzflächen von Knochen, Luft

und Hirngewebe. Einige dieser Inhomogenitäten werden durch den Prozess des Shimmings entfernt. An den Orten, an denen die verbleibenden Feldgradienten groß sind, kann es zu einem Signalverlust oder zu einer geometrischen Verzerrung von Aufnahmen kommen. Inzwischen ist es möglich, das Magnetfeld und seine Inhomogenitäten direkt zu messen während der Proband im MRT liegt und die gewonnene Information anzuwenden, um die EPI-Bilder nach der Rekonstruktion zu entzerren.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung geht der Frage nach Unterschieden der Repräsentation sensorischer und motorischer Aktivierungen in den primär motorischen und somatosensorischen Rindengebieten, im supplementär-motorischen Areal und im somatosensorischen Assoziationskortex bei Patienten mit fokaler aktionsspezifischer Dystonie (Graphospasmus) und gesunden Kontrollpersonen nach, wozu die Methode der funktionellen Magnetresonanztomographie eingesetzt wurde. Die Durchführung der Untersuchungen erfolgte an einem klinischen Ultra-Hochfeld-MRT bei einer Feldstärke von 3,0 Tesla. Die experimentelle Ausgestaltung beinhaltete zwei unterschiedliche motorische Paradigmen – Tapping und Indexbeugung – und eine elektrische Stimulation des N. medianus, wobei unter kontinuierlichem elektrophysiologischen Monitoring die Abwesenheit dystoner Bewegungen während der Versuchsdurchführung verifiziert wurde. Zur Auswertung gelangten die Daten von 34 rechtshändigen Teilnehmern, davon 17 Patienten und 17 Kontrollpersonen. Die Zusammensetzung der gesunden Kontrollgruppe erfolgte alters- und geschlechtsäquivalent zur Patientengruppe. Die Patienten waren bezüglich ihrer Erkrankung pharmakologisch oder physiotherapeutisch nicht vorbehandelt oder hatten eine Behandlungskarenz für mindestens drei Monate eingehalten. Es wurden funktionelle Anomalien im kortikalen sensomotorischen und supplementär-motorischen System und im somatosensorischen Assoziationskortex bei Patienten mit Graphospasmus nachgewiesen. Aus der ermittelten Hemisphärendominanz bei Kontrollpersonen und der demgegenüber weitestgehend fehlenden interhemisphärischen Dominanz bei Patienten ergeben sich bereits Hinweise darauf, dass bei letzteren eine modifizierte kortikale Aktivierung bzw. eine modifizierte Aktivierung hemmender Interneurone vorliegt. Die weiteren Befunde der Untersuchung zeigten eine reduzierte Aktivierung der primär motorischen Rinde der linken Gehirnhälfte bei den an Graphospasmus Erkrankten während der die Dystonie nicht-triggernden Bewegungen der erkrankten rechten Hand und auch der klinisch gesunden linken Hand. Für die somatosensorische Rinde der kontralateralen Gehirnhälfte wurde ebenfalls eine Minderaktivierung unter Verwendung der dystonen Hand festgestellt. Für das Tapping mit der klinisch unbetreffenen Hand fällt eine bilaterale Unteraktivierung einzelner Areale der taktilsensiblen Rinde und des supplementär-motorischen Areals (SMA) auf. Das SMA ist auch unter Verwendung der erkrankten Hand, hier allerdings nur ipsilateral, unteraktiviert. Der somatosensorische Assoziationskortex, repräsentiert durch das Brodmann Areal 40, ist bilateral sowohl bei Einsatz der kranken wie der klinisch unauffälligen Hand während des Tappings minderaktiviert, was der übergeordneten Bedeutung der visuo-räumlichen

Repräsentation entspricht und auf eine Reduktion physiologischer Automatismen beim Bewegungsentwurf hinweist. Bei überschwelliger elektrischer Medianusstimulation wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Die erhobenen Befunde belegen eine verminderte kortikale Grundaktivität und/oder eine reduzierte kortikale Reaktivität auf Bewegungsaufgaben im kortikalen sensomotorischen und supplementär-motorischen System und im somatosensorischen Assoziationskortex bei aktionsspezifischer Dystonie bei Einsatz der erkrankten und klinisch unauffälligen Hand. Die in verifizierter Abwesenheit krankheitsspezifischer, dystoner Bewegungsmuster gewonnenen Ergebnisse können als primärer pathophysiologischer Aspekt der Erkrankung und nicht als sekundär bewegungsgetriggelter Effekt eingeordnet werden. Beim Vergleich mit themenverwandten Studien, in denen im Gegensatz zu den eigenen Ergebnissen kortikale Überaktivitäten ermittelt wurden, ist hervorzuheben, dass dort in der Regel während der Aktivierung aktionsinduzierte dystone Bewegungsmuster bewusst ausgelöst oder nicht durch adäquates Monitoring ausgeschlossen wurden und sich die auf diese Weise getroffenen Aussagen folglich auf die pathologische Exzitationsphase beziehen. Die dazu komplementären eigenen Resultate werfen ein neues Licht auf defizitäre neuronale Aktivierungs- und Inhibitionsmuster des motorischen kortikonukleären Regelkreises bei aktionsspezifischen Dystonien, die mit der funktionellen MRT sichtbar gemacht und anatomischen Strukturen zugeordnet werden können.

6. Literaturverzeichnis

1. Albanese A. The clinical expression of primary dystonia. *J Neurol* 2003; 250:1145-1151.
2. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol* 1998; 78:1-10.
3. Chen R, Hallett M. Focal dystonia and repetitive motion disorders. *Clin Orthop Relat Res* 1998:102-106.
4. Sheehy MP, Marsden CD. Writers' cramp-a focal dystonia. *Brain* 1982; 105 (Pt 3):461-480.
5. Marsden CD, Sheehy MP. Writer's cramp. *Trends Neurosci* 1990; 13:148-153.
6. Marsden CD. Psychogenic problems associated with dystonia. *Adv Neurol* 1995; 65:319-326.
7. Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 1998; 121 (Pt 7):1195-1212.
8. Chen RS, Tsai CH, Lu CS. Reciprocal inhibition in writer's cramp. *Mov Disord* 1995; 10:556-561.
9. Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, et al. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet* 1997; 17:40-48.
10. Hewett J, Gonzalez-Agosti C, Slater D, et al. Mutant torsinA, responsible for early-onset torsion dystonia, forms membrane inclusions in cultured neural cells. *Hum Mol Genet* 2000; 9:1403-1413.
11. Brain neurotransmitters in dystonia. *N Engl J Med* 1987; 316:278-279.
12. Rohen JW. Funktionelle Neuroanatomie: Schattauer, Verlag für Medizin und Naturwissenschaften, 2001.
13. Naumann M, Becker G, Toyka KV, Supprian T, Reiners K. Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography. *Neurology* 1996; 47:1284-1290.
14. Schneider S, Feifel E, Ott D, Schumacher M, Lucking CH, Deuschl G. Prolonged MRI T2 times of the lentiform nucleus in idiopathic spasmodic torticollis. *Neurology* 1994; 44:846-850.
15. Rinne JO, Iivanainen M, Metsahonkala L, et al. Striatal dopaminergic system in dopa-responsive dystonia: a multi-tracer PET study shows increased D2 receptors. *J Neural Transm* 2004; 111:59-67.
16. Berding G, Gratz KF, Kolbe H, et al. 123I-IBZM SPECT: reconstruction methodology and results in parkinsonism and dystonia. *Nuklearmedizin* 1994; 33:194-199.
17. Katzenschlager R, Costa D, Gacinovic S, Lees AJ. [(123)I]-FP-CIT-SPECT in the early diagnosis of PD presenting as exercise-induced dystonia. *Neurology* 2002; 59:1974-1976.
18. Naumann M, Pirker W, Reiners K, Lange K, Becker G, Brucke T. [123I]beta-CIT single-photon emission tomography in DOPA-responsive dystonia. *Mov Disord* 1997; 12:448-451.
19. O'Sullivan JD, Costa DC, Gacinovic S, Lees AJ. SPECT imaging of the dopamine transporter in juvenile-onset dystonia. *Neurology* 2001; 56:266-267.
20. Fiedler A, Marienhagen J, Aderbauer J, Bock E, Segerer H, Eilles C. Follow-up findings in regional cerebral blood flow (r-CBF)-SPECT in a case of idiopathic childhood hemidystonia. Functional neuroimaging and pathophysiological implications. *Nuklearmedizin* 1999; 38:72-74.
21. 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; 47:508-520.

22. Byl NN. What can we learn from animal models of focal hand dystonia? *Rev Neurol (Paris)* 2003; 159:857-873.
23. Schenk T, Mai N. Is writer's cramp caused by a deficit of sensorimotor integration? *Exp Brain Res* 2001; 136:321-330.
24. Lerner A, Shill H, Hanakawa T, Bushara K, Goldfine A, Hallett M. Regional cerebral blood flow correlates of the severity of writer's cramp symptoms. *Neuroimage* 2004; 21:904-913.
25. Oga T, Honda M, Toma K, et al. Abnormal cortical mechanisms of voluntary muscle relaxation in patients with writer's cramp: an fMRI study. *Brain* 2002; 125:895-903.
26. Preibisch C, Berg D, Hofmann E, Solymosi L, Naumann M. Cerebral activation patterns in patients with writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurol* 2001; 248:10-17.
27. Grafman J, Cohen LG, Hallett M. Is focal hand dystonia associated with psychopathology? *Mov Disord* 1991; 6:29-35.
28. Csala B, Deuschl G. [Craniocervical dystonia. Pragmatic general concept or nosologic entity?]. *Nervenarzt* 1994; 65:75-94.
29. Cohen LG, Hallett M. Hand cramps: clinical features and electromyographic patterns in a focal dystonia. *Neurology* 1988; 38:1005-1012.
30. Rhoad RC, Stern PJ. Writer's cramp--a focal dystonia: etiology, diagnosis, and treatment. *J Hand Surg [Am]* 1993; 18:541-544.
31. Ranawaya R, Lang A. Usefulness of a writing device in writer's cramp. *Neurology* 1991; 41:1136-1138.
32. Turjanski N, Pirtosek Z, Quirk J, et al. Botulinum toxin in the treatment of writer's cramp. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19:314-320.
33. Kupsch A, Benecke R, Muller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006; 355:1978-1990.
34. Vicq d'Azyr F. Éloges historiques (avec de notes par JL Moreau). Paris, 1805.
35. Brodman K. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellaufbaus. Leipzig: Verlag Johann A. Barth, 1909.
36. Sobotta J. Atlas der Anatomie des Menschen, Band 1: Kopf, Hals, obere Extremität. München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1993.
37. Foerster O. Motor cortex in the man in the light of Hughlings Jackson's doctrine. *Brain* 1936:135-159.
38. Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937:389-443.
39. Penfield W, Rasmussen T. The cerebral cortex in man. New York: Macmillan, 1950.
40. Kemp GJ. Non-invasive methods for studying brain energy metabolism: what they show and what it means. *Dev Neurosci* 2000; 22:418-428.
41. Magistretti PJ, Pellerin L. Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354:1155-1163.
42. Shulman RG. Functional imaging studies: linking mind and basic neuroscience. *Am J Psychiatry* 2001; 158:11-20.
43. Cohen MS. Echo-Planar-Imaging and functional MRI. In: Moonen CT, Bandettini PA, eds. *Functional MRI*. Berlin, New York: Springer, 2000; 137-148.
44. Reiser M, Semmler W. *Magnetresonanztomographie*. Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Hong Kong; London; Mailand; Paris; Tokyo: Springer Verlag, 2002.
45. Moonen CTW, Bandettini PA. *Functional MRI*. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hong Kong, London, Milan, Paris, Singapore, Tokyo: Springer Verlag, 1999.
46. Friedmann BR, Jones JP, Chavez-Munoz G, Salmon AP, Merritt CR. *Principles of MRI*. New York, St. Louis, San Francisco: McGraw-Hill, 1989.

47. Berichte der Strahlenschutzkommission: Empfehlungen zur sicheren Anwendung magnetischer Resonanzverfahren in der medizinischen Diagnostik. In, 2003: Heft 36.
48. Rijntjes M, Weiller C. Recovery of motor and language abilities after stroke: the contribution of functional imaging. *Prog Neurobiol* 2002; 66:109-122.
49. Pineiro R, Pendlebury S, Johansen-Berg H, Matthews PM. Functional MRI detects posterior shifts in primary sensorimotor cortex activation after stroke: evidence of local adaptive reorganization? *Stroke* 2001; 32:1134-1139.
50. Detre JA, Floyd TF. Functional MRI and its applications to the clinical neurosciences. *Neuroscientist* 2001; 7:64-79.
51. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 1990; 14:68-78.
52. Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83:1140-1144.
53. Logothetis NK, Wandell BA. Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol* 2004; 66:735-769.
54. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87:9868-9872.
55. Menon RS, Gati JS, Goodyear BG, Luknowsky DC, Thomas CG. Spatial and temporal resolution of functional magnetic resonance imaging. *Biochem Cell Biol* 1998; 76:560-571.
56. Ogawa S, Menon RS, Kim SG, Ugurbil K. On the characteristics of functional magnetic resonance imaging of the brain. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 1998; 27:447-474.
57. Friston KJ, Holmes A, Poline JB, Price CJ, Frith CD. Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. *Neuroimage* 1996; 4:223-235.
58. Pineiro R, Matthews PM. [Introduction to functional magnetic resonance]. *Rev Neurol* 2000; 31:983-991.
59. Talairach J, Tournoux P. Co-Planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: An approach to cerebral imaging. Stuttgart: Thieme, 1988.
60. Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage* 1995; 2:89-101.
61. Ashburner J, Friston KJ. Image Registration. In: Moonen CT, Bandettini PA, eds. *Functional MRI*. Berlin: Springer, 2000; 285-300.
62. Worsley KJ. Statistical analysis of activation images. In: Jezzard P, Matthews PM, Smith SM, eds. *Functional MRI - an introduction to methods*. Oxford: Oxford University Press, 2001; 251-270.
63. Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, et al. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage* 1995; 2:45-53.
64. Brett M. An introduction to smoothing. In, 1999.
65. Turner R, Howseman A, Rees GE, Josephs O, Friston K. Functional magnetic resonance imaging of the human brain: data acquisition and analysis. *Exp Brain Res* 1998; 123:5-12.
66. Chen W, Ugurbil K. High spatial resolution functional magnetic resonance imaging at very-high-magnetic field. *Top Magn Reson Imaging* 1999; 10:63-78.
67. Thulborn KR. Clinical rationale for very-high-field (3.0 Tesla) functional magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging* 1999; 10:37-50.
68. Bellemann ME, Spitzer M, Brix G, et al. [Neurofunctional MRI imaging of higher cognitive performance of the human brain]. *Radiologe* 1995; 35:272-282.

69. Kleinschmidt A, Hanicke W, Requardt M, Merboldt KD, Frahm J. [Strategies for data analysis of brain activation studies with functional MR tomography]. *Radiologe* 1995; 35:242-251.
70. Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Warner T, Playford ED, Marsden CD, Brooks DJ. Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia. *Ann Neurol* 1995; 37:363-372.
71. Ceballos-Baumann AO, Marsden CD, Passingham RE, Stephan KM, Frackowiak RSJ, Brooks DJ. Cerebral activation with performing and imagining movement in idiopathic torsion dystonia (ITD): a PET study [abstract]. *Neurology* 1994 1994; 44.
72. Dettmers C, Fink GR, Lemon RN, et al. Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain. *J Neurophysiol* 1995; 74:802-815.
73. Matsuzaka Y, Aizawa H, Tanji J. A motor area rostral to the supplementary motor area (presupplementary motor area) in the monkey: neuronal activity during a learned motor task. *J Neurophysiol* 1992; 68:653-662.
74. Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, et al. Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J Neurophysiol* 1995; 73:373-386.
75. Ceballos-Baumann AO, Sheean G, Passingham RE, Marsden CD, Brooks DJ. Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp. A PET study. *Brain* 1997; 120 (Pt 4):571-582.
76. Kaji R, Shibasaki H, Kimura J. Writer's cramp: a disorder of motor subroutine? *Ann Neurol* 1995; 38:837-838.
77. Kaji R, Rothwell JC, Katayama M, et al. Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp. *Ann Neurol* 1995; 38:155-162.
78. Tempel LW, Perlmutter JS. Abnormal vibration-induced cerebral blood flow responses in idiopathic dystonia. *Brain* 1990; 113 (Pt 3):691-707.
79. Tempel LW, Perlmutter JS. Abnormal cortical responses in patients with writer's cramp. *Neurology* 1993; 43:2252-2257.
80. Raichle ME. Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. In: Mountcastle VB., ed; Plum F., section ed. *Handbook of physiology: the nervous system*. V. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1987:643-674, 1987.
81. Deuschl G, Toro C, Matsumoto J, Hallett M. Movement-related cortical potentials in writer's cramp. *Ann Neurol* 1995; 38:862-868.
82. Nakashima K, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Shannon K, Marsden CD. Reciprocal inhibition between forearm muscles in patients with writer's cramp and other occupational cramps, symptomatic hemidystonia and hemiparesis due to stroke. *Brain* 1989; 112 (Pt 3):681-697.
83. Reilly JA, Hallett M, Cohen LG, Tarkka IM, Dang N. The N30 component of somatosensory evoked potentials in patients with dystonia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 84:243-247.
84. 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59:493-498.
85. Meunier S, Garnero L, Ducorps A, et al. Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization. *Ann Neurol* 2001; 50:521-527.
86. Hamano T, Kaji R, Katayama M, et al. Abnormal contingent negative variation in writer's cramp. *Clin Neurophysiol* 1999; 110:508-515.
87. Ianssek R, Bradshaw J, Phillips J, Morris ME, Cunnington R. Review article: the functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1995; 118 (Pt 6):1613-1617.

88. Marsden CD, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1994; 117 (Pt 4):877-897.
89. Odergren T, Stone-Elander S, Ingvar M. Cerebral and cerebellar activation in correlation to the action-induced dystonia in writer's cramp. *Mov Disord* 1998; 13:497-508.
90. Pujol J, Roset-Llobet J, Rosines-Cubells D, et al. Brain cortical activation during guitar-induced hand dystonia studied by functional MRI. *Neuroimage* 2000; 12:257-267.
91. Fletcher NA, Stell R, Harding AE, Marsden CD. Degenerative cerebellar ataxia and focal dystonia. *Mov Disord* 1988; 3:336-342.
92. Wetts R, Kalaska JF, Smith AM. Cerebellar nuclear cell activity during antagonist cocontraction and reciprocal inhibition of forearm muscles. *J Neurophysiol* 1985; 54:231-244.
93. Lorden JF, Lutes J, Michela VL, Ervin J. Abnormal cerebellar output in rats with an inherited movement disorder. *Exp Neurol* 1992; 118:95-104.
94. Defebvre L, Rogelet P, Destee A, Verier A. Regressive dystonia and cerebellar ataxia: two unusual symptoms in central pontine myelinolysis. *J Neurol* 1995; 242:450-454.
95. Esteban Munoz J, Tolosa E, Saiz A, Vila N, Marti MJ, Blesa R. Upper-limb dystonia secondary to a midbrain hemorrhage. *Mov Disord* 1996; 11:96-99.
96. Mink JW, Thach WT. Basal ganglia motor control. III. Pallidal ablation: normal reaction time, muscle cocontraction, and slow movement. *J Neurophysiol* 1991; 65:330-351.
97. Hallett M. Physiology of basal ganglia disorders: an overview. *Can J Neurol Sci* 1993; 20:177-183.
98. Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Marsden CD, Brooks DJ. Motor reorganization in acquired hemidystonia. *Ann Neurol* 1995; 37:746-757.
99. Brotchie P, Iansek R, Horne MK. Motor function of the monkey globus pallidus. 2. Cognitive aspects of movement and phasic neuronal activity. *Brain* 1991; 114 (Pt 4):1685-1702.
100. Chen R, Wassermann EM, Canos M, Hallett M. Impaired inhibition in writer's cramp during voluntary muscle activation. *Neurology* 1997; 49:1054-1059.
101. Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 1999; 52:529-537.
102. Ikoma K, Samii A, Mercuri B, Wassermann EM, Hallett M. Abnormal cortical motor excitability in dystonia. *Neurology* 1996; 46:1371-1376.
103. Byrnes ML, Thickbroom GW, Wilson SA, et al. The corticomotor representation of upper limb muscles in writer's cramp and changes following botulinum toxin injection. *Brain* 1998; 121 (Pt 5):977-988.
104. Mavroudakos N, Caroyer JM, Brunko E, Zegers de Beyl D. Abnormal motor evoked responses to transcranial magnetic stimulation in focal dystonia. *Neurology* 1995; 45:1671-1677.
105. Rona S, Berardelli A, Vacca L, Inghilleri M, Manfredi M. Alterations of motor cortical inhibition in patients with dystonia. *Mov Disord* 1998; 13:118-124.
106. Filipovic SR, Ljubisavljevic M, Svetel M, Milanovic S, Kacar A, Kostic VS. Impairment of cortical inhibition in writer's cramp as revealed by changes in electromyographic silent period after transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 1997; 222:167-170.
107. Niehaus L, von Alt-Stutterheim K, Roricht S, Meyer BU. Abnormal postexcitatory and interhemispheric motor cortex inhibition in writer's cramp. *J Neurol* 2001; 248:51-56.
108. Roick H, von Giesen HJ, Benecke R. On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Exp Brain Res* 1993; 94:489-498.
109. Wilson SA, Lockwood RJ, Thickbroom GW, Mastaglia FL. The muscle silent period following transcranial magnetic cortical stimulation. *J Neurol Sci* 1993; 114:216-222.

110. Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 1999; 517 (Pt 2):591-597.
111. Berardelli A, Rona S, Inghilleri M, Manfredi M. Cortical inhibition in Parkinson's disease. A study with paired magnetic stimulation. *Brain* 1996; 119 (Pt 1):71-77.
112. Boroojerdi B, Diefenbach K, Ferbert A. Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions. *J Neurol Sci* 1996; 144:160-170.
113. Meyer BU, Roricht S, Schmierer K, et al. First diagnostic applications of transcallosal inhibition in diseases affecting callosal neurones (multiple sclerosis, hydrocephalus, Huntington's disease). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 51:233-242.
114. Meyer BU, Roricht S, Woiciechowsky C. Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann Neurol* 1998; 43:360-369.
115. Priori A, Berardelli A, Inghilleri M, Accornero N, Manfredi M. Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain* 1994; 117 (Pt 2):317-323.
116. Kaji R, Ikeda A, Ikeda T, et al. Physiological study of cervical dystonia. Task-specific abnormality in contingent negative variation. *Brain* 1995; 118 (Pt 2):511-522.
117. Matsumura M, Sawaguchi T, Kubota K. GABAergic inhibition of neuronal activity in the primate motor and premotor cortex during voluntary movement. *J Neurophysiol* 1992; 68:692-702.
118. Matsumura M, Sawaguchi T, Oishi T, Ueki K, Kubota K. Behavioral deficits induced by local injection of bicuculline and muscimol into the primate motor and premotor cortex. *J Neurophysiol* 1991; 65:1542-1553.
119. Sanger TD, Merzenich MM. Computational model of the role of sensory disorganization in focal task-specific dystonia. *J Neurophysiol* 2000; 84:2458-2464.
120. Mima T, Terada K, Maekawa M, Nagamine T, Ikeda A, Shibasaki H. Somatosensory evoked potentials following proprioceptive stimulation of finger in man. *Exp Brain Res* 1996; 111:233-245.
121. Mima T, Sadato N, Yazawa S, et al. Brain structures related to active and passive finger movements in man. *Brain* 1999; 122 (Pt 10):1989-1997.
122. Weiller C, Juptner M, Fellows S, et al. Brain representation of active and passive movements. *Neuroimage* 1996; 4:105-110.
123. Murase N, Kaji R, Shimazu H, et al. Abnormal premovement gating of somatosensory input in writer's cramp. *Brain* 2000; 123 (Pt 9):1813-1829.
124. Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 1994; 263:1287-1289.
125. Wang X, Merzenich MM, Sameshima K, Jenkins WM. Remodelling of hand representation in adult cortex determined by timing of tactile stimulation. *Nature* 1995; 378:71-75.
126. Elbert T, Candia V, Altenmuller E, et al. Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Neuroreport* 1998; 9:3571-3575.
127. Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann Neurol* 1998; 44:828-831.
128. Byl NN, McKenzie A, Nagarajan SS. Differences in somatosensory hand organization in a healthy flutist and a flutist with focal hand dystonia: a case report. *J Hand Ther* 2000; 13:302-309.
129. Candia V, Elbert T, Altenmuller E, Rau H, Schafer T, Taub E. Constraint-induced movement therapy for focal hand dystonia in musicians. *Lancet* 1999; 353:42.

130. Braun C, Schweizer R, Elbert T, Birbaumer N, Taub E. Differential activation in somatosensory cortex for different discrimination tasks. *J Neurosci* 2000; 20:446-450.
131. Moore CI, Nelson SB, Sur M. Dynamics of neuronal processing in rat somatosensory cortex. *Trends Neurosci* 1999; 22:513-520.
132. Braun C, Schweizer R, Heinz U, Wiech K, Birbaumer N, Topka H. Task-specific plasticity of somatosensory cortex in patients with writer's cramp. *Neuroimage* 2003; 20:1329-1338.
133. Dragoi V, Sharma J, Sur M. Adaptation-induced plasticity of orientation tuning in adult visual cortex. *Neuron* 2000; 28:287-298.
134. Calford MB, Tweedale R. Immediate and chronic changes in responses of somatosensory cortex in adult flying-fox after digit amputation. *Nature* 1988; 332:446-448.
135. Buchner H, Kauert C, Radermacher I. Short-term changes of finger representation at the somatosensory cortex in humans. *Neurosci Lett* 1995; 198:57-59.
136. Braun C, Haug M, Wiech K, Birbaumer N, Elbert T, Roberts LE. Functional organization of primary somatosensory cortex depends on the focus of attention. *Neuroimage* 2002; 17:1451-1458.
137. Halsband U, Ito N, Tanji J, Freund HJ. The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man. *Brain* 1993; 116 (Pt 1):243-266.
138. Thaler D, Chen YC, Nixon PD, Stern CE, Passingham RE. The functions of the medial premotor cortex. I. Simple learned movements. *Exp Brain Res* 1995; 102:445-460.
139. Passingham RE. Cues for movement in monkeys (*Macaca mulatta*) with lesions in premotor cortex. *Behav Neurosci* 1986; 100:695-703.
140. Freund HJ. Premotor area and preparation of movement. *Rev Neurol (Paris)* 1990; 146:543-547.
141. Marsden CD. What do the basal ganglia tell premotor cortical areas? *Ciba Found Symp* 1987; 132:282-300.
142. Freund HJ. Motor dysfunctions in Parkinson's disease and premotor lesions. *Eur Neurol* 1989; 29 Suppl 1:33-37.
143. Culham JC, Kanwisher NG. Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11:157-163.
144. Dehaene S, Spelke E, Stanescu R, Pinel P, Tsivkin S. Sources of mathematical thinking: behavioral and brain-imaging evidence. *Science* 284, 970-974, 1999.
145. Jonides J, Schumacher EH, Smith EE, et al. The role of parietal cortex in verbal working memory. *J Neurosci* 1998; 18:5026-5034.
146. Pandya DN, Seltzer B. Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1982; 204:196-210.
147. Simon O, Mangin JF, Cohen L, Le Bihan D, Dehaene S. Topographical layout of hand, eye, calculation, and language-related areas in the human parietal lobe. *Neuron* 2002; 33:475-487.
148. Ghatan PH, Hsieh JC, Wirsén-Meurling A, et al. Brain activation induced by the perceptual maze test: a PET study of cognitive performance. *Neuroimage* 1995; 2:112-124.
149. Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS. The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 1993; 362:342-345.
150. Penniello MJ, Lambert J, Eustache F, et al. A PET study of the functional neuroanatomy of writing impairment in Alzheimer's disease. The role of the left supramarginal and left angular gyri. *Brain* 1995; 118 (Pt 3):697-706.
151. Nakai T, Matsuo K, Kato C, et al. BOLD contrast on a 3 T magnet: detectability of the motor areas. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25:436-445.

7. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Dissertationsschrift „Funktionelle Magnetresonanztomographie bei fokaler, aktionsspezifischer Dystonie am Modell des Graphospasmus – Untersuchungen zur kortikalen Repräsentation bei 3,0 Tesla“ selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst habe. Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Die benutzten Hilfsmittel sowie die verwendete Literatur sind vollständig angegeben worden.

Berlin, 24. Mai 2007

Tina Islam

8. Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Mentor Herrn PD Dr. med. Karl-Titus Hoffmann für die reizvolle Themenstellung, seine überaus engagierte wissenschaftliche Betreuung und stete Unterstützung. Seine Haltung als Arzt und Forscher ist für mich beispielgebend.

Mein Dank gilt Herrn Prof. em. Dr. med. Dr. h.c. Roland Felix für die Aufnahme in der Klinik für Strahlenheilkunde und die Bereitstellung einer ausgezeichneten Infrastruktur. Herrn Prof. Dr. med. Bernd Hamm danke ich für die Ermutigung zur bildgebenden Forschung und die Fortführung der exzellenten wissenschaftlichen Förderung unter seiner Leitung.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Andreas Kupsch der Arbeitsgruppe für Bewegungsstörungen der neurologischen Klinik und Poliklinik der Charité für die fruchtbare Zusammenarbeit, die Vermittlung der Patienten und den lebhaften wissenschaftlichen Austausch.

Ich danke Herrn PD Dr. med. Harald Bruhn für seinen unermüdlichen Einsatz während meiner Messreihen und der Zusammenstellung dieser Dissertationsschrift.

Frau Tania Schink, Herrn Sein Schmidt und Herrn Maik Busch bin ich für ihre tatkräftige Unterstützung und Teilhabe an ihrem Wissen bei der Auswertung der Daten sehr dankbar, ebenso Herrn Sergey Pakhomov für seine Diskussionsbereitschaft.

Ich möchte allen Patienten und Probanden für die Teilnahme an dieser Studie recht herzlich danken.

Der Studienstiftung des deutschen Volkes danke ich für die ideelle und finanzielle Unterstützung und Förderung.

Mein spezieller Dank gebührt Herrn Christian Scheurig, der mich über den gesamten Entstehungsprozess dieser Arbeit mit seinen Fertigkeiten und seiner Freude an der Wissenschaft unterstützt hat und damit wesentlichen Anteil an ihrer Entwicklung hatte.

Ich danke meiner Familie für ihre Geduld und Liebe.

9. Lebenslauf

Der Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version der Arbeit nicht veröffentlicht.

