UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Gerloff

Endophänotypen bei Musikerdystonie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Moritz Landwehr
aus Bielefeld

Hamburg 2012

Tag der mündlichen Prüfung / Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: **17.01.2014**

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: **Prof. Dr. A. Münchau**

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: **Prof. Dr. S. Debus**

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: **PD Dr. U. Bingel**

1 Einleitung 1

1.1 Dystonie, ein Überblick ... 1
1.2 Musikerdystonie ... 2
1.2.1 Pathophysiologie der fokalen Dystonie ... 3
1.2.1.1 Eine Erkrankung des sensorischen Systems? ... 3
1.2.1.2 Remodelling ... 3
1.2.1.3 Dedifferenzierung durch Lernen ... 4
1.2.1.4 Welche Hirnareale zeigen Veränderungen? ... 5
1.2.1.5 Die Rolle des Kleinhirns ... 5
1.2.1.6 Der Neurotransmitter-Haushalt ... 6
1.2.1.7 Ionenkanaldefekte als Ursache für Dystonie ... 8
1.2.2 Genetik der Dystonie ... 9
1.2.2.1 Gleicher Genotyp – anderer Phänotyp: Unterschiede Musikerdystonie und Schreibkrampf ... 10
1.2.2.2 Second Hit Theorie ... 11
1.2.3 Therapie ... 12
1.2.3.1 Überblick ... 12
1.2.3.2 Physikalische Therapie ... 12
1.2.3.3 Medikamentöse Therapie ... 13
1.2.3.4 Sensorisches Training und der Sensory Trick ... 15
1.2.3.5 Feldenkrais-Methode und Alexander-Technik ... 16
1.2.3.6 Biofeedback ... 17
1.2.3.7 Transkranielle Magnetstimulation ... 17
1.2.3.8 Chirurgische Therapie ... 18
1.3 Transkranielle Magnetstimulation (TMS) ... 19
1.3.1 Historischer Überblick ... 19
1.3.2 Funktionsweise der TMS ... 20
1.4 Fragestellung ... 22

2 Methodik 22

2.1 Probanden ... 22
2.1.1 Rekrutierung ... 23
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien ... 23
2.2 Experimente / Untersuchungen ... 24
2.2.1 Transkranielle Magnetstimulation ... 24
2.2.1.1 Untersuchungsbedingungen ... 25
2.2.1.2 Ableitung der Muskelantwort ... 25
2.2.1.3 Geräte und Verschaltung ... 25
2.2.1.4 Spulenposition und Ruhemotorschwelle ... 26
2.2.1.5 Versuchsparadigmen ... 27
2.2.1.5.1 Interhemisphärische Inhibition ... 27
2.2.1.5.2 Ipsilaterale Silent Period ... 28
2.2.1.5.3 Kontralaterale Silent Period ... 28
2.2.2 Verhaltensmessungen ... 28
2.2.2.1 Spiegelbewegungen ... 28
2.2.2.2 Kugellabyrinth ... 29
2.2.3 Weitere Untersuchungen ... 30

2.2.3.1 Klinische Untersuchung ... 30
2.2.3.2 Genetische Untersuchung ... 30
2.2.3.3 Strukturelle MRT-Untersuchung ... 30
2.2.3.4 Funktionelle MRT-Untersuchung ... 30
2.3 Auswertung ... 31
2.3.1 Transkranielle Magnetstimulation ... 31
2.3.1.1 Interhemisphärische Inhibition ... 31
2.3.1.2 Ipsilaterale Silent Period ... 31
2.3.1.3 Kontralaterale Silent Period ... 31
2.3.2 Verhaltensdaten ... 32
2.3.2.1 Spiegelbewegungen ... 32
2.3.2.2 Kugellabyrinth ... 32
2.4 Statistische Auswertung ... 32

3 Ergebnisse 33

3.1 Ergebnisse aus TMS-Messungen ... 33
3.1.1 Ruhemotorschwelle und MEP-Größe ... 33
3.1.2 Interhemisphärische Inhibition ... 33
3.1.3 Ipsilaterale Silent Period ... 36
3.1.3.1 Latenz ... 36
3.1.3.2 Dauer ... 39
3.1.3.3 Inhibition ... 40
3.1.4 Kontralaterale Silent Period ... 42
3.1.4.1 Latenz ... 42
3.1.4.2 Dauer ... 44
3.2 Ergebnisse aus Verhaltensmessungen ... 45
3.2.1 Spiegelbewegungen ... 45
3.2.2 Kugellabyrinth-Spiel ... 46

4 Diskussion 48

4.1 Rekrutierung und Gruppenzuordnung ... 48
4.2 Transkranielle Magnetstimulation ... 49
4.2.1 Methodische Aspekte und Versuchsbedingungen ... 49
4.2.2 RMT und MEP-Größe ... 50
4.2.3 Interhemisphärische Inhibition ... 51
4.2.4 Ipsilaterale Silent Period ... 53
4.2.5 Kontralaterale Silent Period ... 54
4.3 Verhaltensdaten ... 55
4.3.1 Kugellabyrinth-Spiel ... 55
4.3.2 Spiegelbewegungen ... 56

5 Zusammenfassung **58**

6 Anmerkung **I**

7 Abkürzungsverzeichnis **II**

8 Literaturverzeichnis **III**

9 Danksagung **XVII**

10 Eidesstattliche Erklärung **XVIII**

1 Einleitung

1.1 Dystonie, ein Überblick

Als eine klinische Manifestation extrapyramidaler Hyperkinesien werden unwillkürliche Kokontraktionen antagonistischer Muskeln, die zu Verkrampfungen und abnormen Körperhaltungen führen, als Dystonie bezeichnet. Erste umfassende Beschreibungen der Erkrankung stammen vom deutschen Neurologen Hermann Oppenheim, der 1911 die Symptome vier junger Patienten als „tonische Anspannung“ während „lokomotorischer Bewegungsakten“ beschrieb. Für diese eigentümliche Erkrankung wählte Oppenheim den Begriff „dystonia musculorum deformans“ (Oppenheim 1911).

Das Wort Dystonie leitet sich dabei etymologisch aus dem Altgriechischen ab und bedeutet „fehlregulierte Spannung“.

Eine übliche Einteilung der verschiedenen Dystonie-Syndrome unterscheidet zwischen Alter bei Erstdiagnose, Ätiologie und betroffener Region (fokal / segmental / multifokal / generalisiert / Hemidystonie) (Klein 2005).

Ursachen für symptomatische, also sekundäre Dystonien sind weitreichend. Eine Reihe von neurodegenerativen Erkrankungen, wie etwa Chorea Huntington, Morbus Wilson, das Rett-Syndrom oder Morbus Parkinson können dystone Begleitsymptome haben; ebenso können iatrogene Eingriffe, etwa durch Neuroleptika oder Calcium-Kanal-Blocker, und strukturelle Hirnschäden nach Infektion oder Trauma zur Dystonie führen (Breakefield, Blood et al. 2008).

Idiopathische Dystonien treten in der Regel als late-onset-Dystonie (nach dem 26. LJ (Fahn, Bressman et al. 1998)) auf und sind zu 90% fokal. Die Prävalenz fokaler Dystonien liegt bei etwa 300/1.000.000 (Nutt, Muenter et al. 1988), wobei aus genaueren Nachuntersuchungen bei Familienangehörigen hervorgeht, dass die wahre Prävalenz höchstwahrscheinlich erheblich höher ist {Schmidt, 2006 #33}. So ergaben neuere epidemiologische Studien deutlich höhere Prävalenzen von 18.000/1.000.000 für primäre (75%, (Nutt, Muenter et al. 1988)) und sekundäre (25%) Dystonien (Wenning, Kiechl et al. 2005).

1.2 Musikerdystonie

Eine Form der primären fokalen Dystonien ist die Musiker-Dystonie, welche etwa 1% professioneller Musiker betrifft. Sie tritt ausschließlich aufgabenspezifisch bei jahrelang einstudierten Bewegungsabfolgen auf und äußert sich durch Verkrampfungen der feinmotorisch beanspruchten Muskeln. Diese können sich als Präzisionsverlust im Anschlag, Ungleichmäßigkeiten bei Trillern, als unwillkürliche Anhaftung eines Fingers an den Tasten oder auch als Kontrollverlust im Ansatz bei Holz- und Blechbläsern äußern. Dabei führt die Musikerdystonie häufig zum Karriereende (Altenmuller 2003; Lim, Altenmuller et al. 2003).

Epidemiologische Daten zeigen, dass Musiker, welche hauptsächlich kleine Muskelgruppen benutzen und sehr feinmotorisch arbeiten, wie zum Beispiel Pianisten und Streicher, ein höheres Risiko haben, an Dystonie zu erkranken als beispielsweise Schlagzeuger, bei denen die Muskelarbeit auf größere Bereiche verteilt ist und bei denen auch größere Muskelgruppen beteiligt sind. Weiterhin fällt auf, dass signifikant häufiger die Seite der feinmotorischen Beanspruchung betroffen ist. So erkranken beispielsweise Pianisten nahezu immer in der rechten Hand, welche die technisch anspruchsvollere Melodie spielt. Streicher, bei welchen die anspruchsvollere feinmotorische Leistung von der linken Greifhand erbracht werden muss, erkranken fast immer in dieser linken Hand, und zwar nur in den beteiligten Fingern 2-5. Dabei treten die Symptome häufig ausschließlich bei besonders schwierigen und schnellen Passagen auf (Conti, Pullman et al. 2008; Altenmuller and Jabusch 2010).

Beim Auftreten erster Symptome mit durchschnittlich 36 Jahren (Conti, Pullman et al. 2008)intensiviert die Mehrzahl der Betroffenen Training und Anstrengung im Glauben, dass ein technischer Fehler Grund für die Schwierigkeiten sei. Dies verschlimmert die Symptomatik allerdings meist (Fry, Hallett et al. 1998).

Die Musikerdystonie betrifft zu 83% Männer, zu 89% klassische Musiker, hier am häufigsten Pianisten (29%), Holzbläser (21%), Gitarristen (20%) und Streicher (15%). 49% aller Betroffenen sind Solisten (Lim and Altenmuller 2003).

Epidemiologische Untersuchungen zeigen aber noch eine weitere interessante Tatsache: Die Dystonie scheint keine rein motorische Erkrankung zu sein. Betroffene Personen zeigen ein von der Normalbevölkerung stark abweichendes Persönlichkeitsprofil. Neben Perfektionismus, der bei klassischen Musikern oft Voraussetzung für Professionalität bedeutet, treten Angststörungen bei dystonen Musikern signifikant häufiger auf (Lencer, Steinlechner et al. 2009). Da die Ausprägung der Angststörung nicht mit der Dauer der Dystonie-Erkrankung korreliert, muss davon ausgegangen

werden, dass sie keine psychoreaktive Antwort auf die Erkrankung ist, sondern durch gemeinsame prädisponierende Faktoren hervorgerufen wird. Somit sollte die Dystonie als eine komplexe neuropsychiatrische Störung angesehen werden (Enders, Spector et al. 2011).

1.2.1 Pathophysiologie der fokalen Dystonie

Die Pathophysiologie der fokalen Dystonien ist noch nicht hinreichend geklärt, wird aber aktuell viel beforscht. Im Folgenden soll ein Überblick über die Erkenntnisentwicklungen gegeben werden.

1.2.1.1 Eine Erkrankung des sensorischen Systems?

Erste Hinweise, dass nicht nur das motorische, sondern auch das sensorische System eine Rolle bei der Pathogenese spielt, gibt der „Sensory Trick“, bei welchem sich die Symptome bessern, wenn afferente Stimuli eingesetzt werden (Schramm, Classen et al. 2007). So erleben beispielsweise Pianisten, welche mit dünnen Handschuhen musizieren, kurzfristige Besserungen der Symptomatik. Diese Hinweise auf afferente Beteiligung wurden 1995 durch Kaji experimentell objektiviert, indem er bei Schreibkrampfpatienten dystone Symptome durch Vibrationen am Zielmuskel auslösen konnte, welche bei vorheriger Lokalanästhesie nicht auftraten (Kaji, Rothwell et al. 1995).

Ist die Dystonie also in erster Linie eine Krankheit der sensorischen Signalverarbeitung? Sind die motorischen Symptome nur Konsequenz fehlerhaften sensorischen Inputs (Hallett 2009)?

Aus dieser Erkenntnis heraus zielten weitergehende Untersuchungen häufig auf den sensorischen Kortex.

1.2.1.2 Remodelling

Dass das Gehirn ständigem, lebenslangem Umbau unterworfen ist, ist seit langem bekannt {Chklovskii, 2004 #2258}. Änderungen der Membranpotentiale, der Schwellenpotentiale, sowie die Wirksamkeit der Übermittlung im synaptischen Spalt sind maßgeblich an der Gedächtnisbildung, aber auch an der Ausbildung von Alternativschemata z.B. nach Schlaganfällen, beteiligt. Ohne diese Prozesse könnte ein Lernen nicht stattfinden. Dass diese Prozesse aber auch an der Entstehung der Dystonie beteiligt sein könnten, zeigt unter anderem eine Studie von Schicatano. Die dopaminerge Signalübermittlung an den Basalganglien von Ratten wurde unterbrochen, zusätzlich wurde der M.

orbicularis oculi geschwächt, nicht aber der Liedschlussreflexkreis geschädigt. Ergebniss war ein überschießendes Remodelling, welches zu Blepharospasmus führte (Schicatano, Basso et al. 1997). Diese Ergebnisse können auf Musiker übertragen werden: Das tägliche Training induziert ein gezieltes Remodelling. Führt dieses jedoch zu weit, entsteht eine Dystonie. Wie genau dieses Remodelling bei Musikern aussieht, soll im Folgenden erläutert werden.

1.2.1.3 Dedifferenzierung durch Lernen

Nachdem 1991 in einem Affenmodell gezeigt werden konnte, dass sich nach Verlust des Mittelfingers die entsprechenden motorischen und sensiblen Hirnareale rückbildeten und durch benachbarte Areale eingenommen wurden (Kaas 1991), bewies Byl 1996, dass durch Lernprozesse nicht nur eine Vergrößerung der entsprechenden sensorischen Hirnareale induziert werden kann, sondern dass sich verschiedene Areale sogar überlappen, was eine Dedifferenzierung bedeutet (Byl, Merzenich et al. 1996). Diese Effekte konnten bei Dystonie-Patienten mittels TMS-Studien und funktioneller Bildgebung bestätigt werden (Bara-Jimenez, Catalan et al. 1998; Byl, McKenzie et al. 2000; Meunier, Garnero et al. 2001; Butterworth, Francis et al. 2003; Nelson, Blake et al. 2009).

Dabei fiel auf, dass nicht nur die von einer Dystonie betroffene Hemisphäre von der Dedifferenzierung betroffen ist, sondern ebenfalls die Gegenseite {Meunier, 2001 #49}.

Basierend auf diesem Wissen wurden Versuche zur Diskriminationsfähigkeit sensibler Reize bei Dystonie-Patienten durchgeführt, welche sowohl Defizite in der räumlichen (Bara-Jimenez, Shelton et al. 2000a), als auch in der zeitlichen (Bara-Jimenez, Shelton et al. 2000b) Differenzierung hatten. Dabei waren bei Untersuchungen an der Hand nicht nur diejenigen Patienten betroffen, welche eine fokale Dystonie der Hand hatten, sondern auch Patienten mit Ansatzdystonie oder Torticollis (Molloy, Carr et al. 2003).

Da sogar gesunde Familienangehörige von Patienten mit Torsionsdystonie räumliche und zeitliche Differenzierungsschwierigkeiten hatten (O'Dwyer, O'Riordan et al. 2005), können diese somatosensorischen Auffälligkeiten als nützliche Endophänotypen angesehen werden, welche auf der Suche nach genetischen Faktoren helfen könnten (Dick, Jones et al. 2006).

Räumliche Differenzierungsschwierigkeiten können pathophysiologisch leicht durch die gestörte Somatotopie erklärt werden. Geringere zeitliche Differenzierungsfähigkeit sowie geringere zeitliche Inhibition, wie sie mittels transkranieller Magnetstimulation gemessen werden kann (Ridding,

Sheean et al. 1995), bedürfen dagegen einer anderen Erklärung. Diese soll im Folgenden erbracht werden.

1.2.1.4 Welche Hirnareale zeigen Veränderungen?

Aus PET-Studien ist bekannt, dass bei Dystonie-Patienten der motorische, prämotorische und supplementärmotorische Kortex unteraktiv ist, wohingegen der Prefrontalkortex Überaktivität zeigt (Ceballos-Baumann, Passingham et al. 1995; Ibanez, Sadato et al. 1999). Dies wird auch durch neuere MRT-Studien bestätigt (Pujol, Roset-Llobet et al. 2000; Garraux, Bauer et al. 2004; Dresel, Haslinger et al. 2006). Diese kortikalen Auffälligkeiten dürften die Konsequenz subkortikaler Veränderungen sein: Seit Jahrzehnten weiß man, dass Störungen in den Basalganglien Gründe für sekundäre Dystonien sein können. In einer Studie von 1985 konnten bei 73% eines Patientenkollektivs mit Hemidystonie mittels CT Schäden in den Basalganglien nachgewiesen werden (Pettigrew and Jankovic 1985). Ebenso hatten in einer Metaanalyse 36% aller Patienten mit Basalganglienschaden eine Dystonie (Bhatia and Marsden 1994). Der direkte Nachweis gelang durch Tierexperimente, in denen die zeitweise oder permanente Ausschaltung der Basalganglien dystone Bewegungen induzierte (Mink and Thach 1991).

Zahlreiche PET- und MRT-Studien an Patienten mit Dystonien belegen strukturelle und metabolische Veränderungen am Nucleus lentiformis (Chase, Tamminga et al. 1988; Colosimo, Pantano et al. 2005; Etgen, Muhlau et al. 2006), aber auch im Thalamus (Lee and Marsden 1994) und im Corpus callosum (Fabbrini, Pantano et al. 2008). Intraoperativ konnte festgestellt werden, dass nicht nur die Entladungsrate, sondern auch das Entladungsmuster verschiedener Teile der Basalganglien abnormal waren. Dabei waren die Auffälligkeiten am Globus pallidus am stärksten (Sanghera, Grossman et al. 2003).

Diese Veränderungen sprechen also für eine Enthemmung des Thalamus und konsekutiv des Cortex durch die Basalganglien.

1.2.1.5 Die Rolle des Kleinhirns

Le Ber et al. brachten 2006 das Fundament der Dystonie ins Wanken (Le Ber, Clot et al. 2006). Sie behaupteten, die entscheidende Rolle in der Entstehung der Dystonie komme dem Kleinhirn zu. Veränderungen in den Basalganglien könnten demnach nur der sekundäre Kompensationsversuch

veränderter Kleinhirnaktivität sein. In ihrer Studie bauten sie die klinische Erkenntnis aus, dass Ataxie und Dystonie zum Teil phänotypisch gemeinsam auftreten (Fletcher, Stell et al. 1988; Kuoppamaki, Giunti et al. 2003), indem sie zwölf Patienten mit sowohl Ataxie als auch fokaler oder segmentaler Dystonie magnetresonanztomographisch untersuchten. Überraschendes Ergebnis waren eine Atrophie des Kleinhirns, ohne dass Veränderungen der Basalganglien auffielen (Le Ber, Clot et al. 2006). Denkbar wäre natürlich, dass tatsächlich primär vorliegende Schäden der Basalganglien der MRT Detektion entgangen sein könnten. Längst bekannt ist aber auch, dass das Kleinhirn eine modulierende Rolle im Regelkreis der Bewegungen spielt (Chambers and Sprague 1955). Warum sollte also nicht auch die Entstehung der Dystonie mit Schäden im Kleinhirn zusammenhängen? Schon 1997 konnte gezeigt werden, dass Kleinhirntumore Dystonien auslösen können, welche nach Operation deutliche Besserung zeigten (Krauss, Seeger et al. 1997).

Rückblickend wird auch klar, dass in vielen Studien, in denen Veränderungen der Basalganglien beschrieben wurden, auch das Kleinhirn affektiert war (LeDoux and Brady 2003).

Ob Kleinhirnveränderungen nun Ursache für die Dystonie sind, oder nur sekundär entstehen, kann definitiv erst in gezielten Tierexperimenten geklärt werden.

In Modellen mit genetisch dystonen Ratten konnte gezeigt werden, dass nach Cerebellektomie die Motorik deutlich verbessert war (LeDoux, Lorden et al. 1993). Andersherum konnten bei Mäusen durch Applikation von exzitatorischen Glutamat-Analoga in den Kleinhirnkortex Dystonien ausgelöst werden (Pizoli, Jinnah et al. 2002).

Dass weder das Kleinhirn noch die Basalganglien allein, sondern deren gestörte Interaktion Fehler in der zeitlichen Skalierung von Bewegungen verursachen und somit die Dystonie begründen, schlagen Neychev et al. anhand zweier Mausmodelle vor (Neychev, Fan et al. 2008).

1.2.1.6 Der Neurotransmitter-Haushalt

Welcher Art sind die Veränderungen in den Basalganglien?

Dopamin und Glutamat sind die beiden wichtigsten Neurotransmitter. Die Rolle dieser Neurotransmitter in der Entstehung von Bewegungsstörungen wird am Beispiel von Morbus Parkinson und Chorea Huntington deutlich.

Die Entstehung des Morbus Parkinson, einer hypokinetischen Bewegungsstörung, hängt unmittelbar mit dem Dopamin-Haushalt in den Basalganglien zusammen. Ein progredienter Untergang Dopamin-produzierender Zellen in der Substantia nigra führt hier zur Störung der

Motorik. Regelmäßige Gaben von L-DOPA können die Symptomatik zeitweise lindern (Derkinderen, Rouaud et al. 2011).

Auch eine medikamentöse Blockierung des D2-Rezeptors induziert extrapyramidalmotorische Störungen: Dies ist eine bekannte und häufige Nebenwirkung bei Langzeiteinnahme von Neuroleptika (de Greef, Maloney et al. 2011).

Die Rolle eines gestörten Glutamin-Haushaltes wird am Beispiel der Chorea Huntington ersichtlich. Hierbei handelt es sich um eine hyperkinetische Bewegungsstörung, welche der genetisch bedingte Ausdruck einer Trinucleotid-Expansion ist. In das zugehörige Protein, das Huntingtin, wird die exzitatorisch wirkende Aminosäure Glutamin zu häufig eingebaut, was unter anderem zu einer Schädigung striataler Neurone führt. Eine Folge dieser Schädigung ist die bei dieser Krankheit charakteristische Chorea (Eidelberg and Surmeier 2011).

Es ist folglich naheliegend, den Stoffwechsel von Dopamin und Glutamat auch bei Dystonie-Patienten zu untersuchen.

Viele Arbeiten zeigen bereits den Einfluss von Dopamin auf die Entstehung der Dystonie (Garver, Davis et al. 1976; Kolbe, Clow et al. 1981; Rupniak, Jenner et al. 1986; Poewe, Lees et al. 1988; Playford, Fletcher et al. 1993), aber die genaue Pathophysiologie bleibt noch unklar. Perlmutter gelang es 1997 erstmals nachzuweisen, dass bei einer Reihe von Patienten mit fokaler Dystonie nicht die Dopamin-Spiegel, sondern das Dopamin-Bindungsverhalten im Putamen vermindert ist (Perlmutter, Stambuk et al. 1997).

Die Ergebnisse dieser PET in-vivo Studie wurden 2002 durch eine post mortem durchgeführte Untersuchung Augoods bestätigt (Augood, Hollingsworth et al. 2002). Auch hier lagen bei Patienten mit Dystonie ein reduziertes D1- und D2-Bindungsverhalten vor.

Auch Veränderungen im glutaminergen System scheinen eine Rolle zu spielen: In einem Tierexperiment mit genetisch bedingt dystonen Hamstern konnten die Symptome zeitweise durch striatale Injektionen eines AMPA-Rezeptor-Antagonisten, 2,3-dioxo-6-nitro-7-sulfamoylbenzo-quinoxaline, unterdrückt werden (Sander and Richter 2007). Eine kortikostriatale glutaminerge Überaktivität, vermittelt durch den AMPA-Rezeptor, scheint für die Entstehung der Dystonie bei diesen Hamstern wichtig zu sein.

Ebenso wie Dopamin- und Glutamat-Veränderungen passen Modulationen im GABA-Haushalt zur Idee der fehlenden Inhibition (Hallett 2004). In einer Arbeit von 2002 konnte Levy an 7 Patienten mit fokaler, aufgabenspezifischer Dystonie mittels einer neuen MR-Technik erniedrigte GABA-Spiegel im sensomotorischen Kortex und Nucleus lentiformis kontralateral zur betroffenen Hand

nachweisen (Levy and Hallett 2002).

1.2.1.7 Ionenkanaldefekte als Ursache für Dystonie

Auch Ionenkanaldefekte könnten an der Entstehung der Dystonie mitbeteiligt sein. Das Modell der "tottering mouse" zeigt, dass Mutationen in spannungsabhängigen Calciumkanälen, die besonders in cerebellären Körner- und Purkinjezellen exprimiert werden, zu Ataxie und paroxysmaler Dystonie führen (Campbell, North et al. 1999).

Die spinocerebelläre Ataxie Typ 6 beim Menschen hängt mit eben dieser Mutation zusammen und führt zu Atrophie des Kleinhirns, vor allem der Purkinjezellen (Zhuchenko, Bailey et al. 1997). Bei einigen dieser Patienten treten neben der Ataxie zusätzlich auch dystone Symptome auf (Sethi and Jankovic 2002).

Ein weiteres interessantes Beispiel führte Giffin 2002 an: In einer Familie mit hereditärer hemiplegischer Migräne, einer seltenen Form der Migräne mit Aura, welche ebenfalls durch eine Mutation eines spannungsabhängigen Calcium-Kanals ausgelöst wird, traten Fälle mit benignem paroxysmalen Torticollis auf. Die Autoren diskutierten dies als Beispiel alternierender phänotypischer Ausprägung von Ionenkanaldefekten (Giffin, Benton et al. 2002).

Ob nun strukturelle Schäden der Basalganglien, des Kleinhirns, Veränderungen im Haushalt der Neurotransmitter oder gar Ionenkanalstörungen die primäre Ursache der Dystonien sind – alle Studien zeigen vor allem eines: Die Dystonien sind eine Gruppe von Erkrankungen heterogener Ausprägung, die Phänotypen überschneiden sich in einigen Aspekten mit Gruppen anderer Bewegungsstörungen wie beispielsweise der Ataxie. Es wäre also nicht verwunderlich, wenn es nicht für alle Formen der Dystonie genau eine gemeinsame Ursache gibt. Daher lassen sich die oben beschriebenen Ergebnisse nicht nahtlos auf den speziellen Fall der Musikerdystonie übertragen.

1.2.2 Genetik der Dystonie

Eine klare Differenzierung der heterogenen Gruppe Dystonie nach rein klinischen Aspekten ist schwierig. Daher hat in den letzten Jahren eine genetische Herangehensweise an Bedeutung gewonnen.

1997 konnte durch Ozelius et al. erstmals eine Mutation gefunden werden, welche für die early-onset Torsionsdystonie verantwortlich ist. Das DYT1-Gen auf dem Chromosom 9q34 kodiert für ein ATP-Bindungs-Protein, welches nach der ausgelösten Erkrankung TorsinA genannt wurde. Tatsächlich zeigten ca. 75% aller Patienten mit early-onset Torsionsdystonie eben jene GAG-Deletion (Ozelius, Hewett et al. 1997). Dass dies kein Zufall ist, wird durch zwei Patienten mit typischer DYT1-Symptomatik deutlich, bei denen eine de novo GAG-Deletion im entsprechenden Gen gefunden werden konnte (Klein, Brin et al. 1998).

Das betroffene ATP-Bindungs-Protein wird post mortem durchgeführten Untersuchungen zufolge hauptsächlich in der Substantia nigra, pars compacta exprimiert (Augood, Penney et al. 1998). Hier scheint also das Fehlen dopaminerger Hemmung des Striatums die Dystonie auszulösen.

An diesem Beispiel wird deutlich, dass durch Identifikation auslösender Gene und vor allem deren Genprodukte detaillierte Einblicke in die zugrundeliegende Pathogenese möglich werden.

Auch bei den fokalen Dystonien scheinen die Gene (mit-)verantwortlich zu sein: Untersuchungen an Familien mit fokaler Dystonie (Schreibkrampf, Torticollis, andere kraniale Dystonien) ergaben 1991, dass ein Viertel vermeintlich gesunder Familienangehöriger ersten Grades tatsächlich auch an verschiedenen Formen der Dystonie litten. Dies ließe auf eine autosomal dominante Vererbung mit reduzierter Penetranz schließen (Waddy, Fletcher et al. 1991).

Zumindest eine Form aufgabenspezifischer fokaler Dystonien könnte ebenfalls eine Ausprägung der DYT1-Mutation sein. In einer deutschen Familie mit fünf Fällen früh einsetzenden Schreibkrampfes konnte die Mutation in allen Fällen nachgewiesen werden (Gasser, Windgassen et al. 1998). Bei Musikern konnte diese Mutation allerdings schnell ausgeschlossen werden (Friedman, Klein et al. 2000).

In einer weiteren Familie mit Häufung fokaler Dystonien, zumeist Torticollis, konnte eine Mutation im Chromosom 18p (DYT7) gefunden werden (Leube, Rudnicki et al. 1996).

In einer italienischen Familie mit mindestens elf Betroffenen mit kraniocervicaler Dystonie konnte ein weiterer Genlocus (DYT13) gefunden werden (Valente, Bentivoglio et al. 2001).

Sowohl Mutationen in DYT7, als auch in DYT13 scheinen jedoch Einzelfälle zu bleiben. In keiner

weiteren Familie konnten diese Mutationen bislang bestätigt werden.

Speziell die Musikerdystonie galt bis zum Jahr 2000 eher als sporadisch auftretende Erkrankung. Erst die Untersuchung dreier Familien von Patienten mit Musikerdystonie ergaben interessante neue Aspekte: In allen drei Familien gab es mindestens zwei Angehörige ersten Grades, die ebenfalls an verschiedenen Formen der Dystonie erkrankt waren. Erstaunlicher Weise litten sechs von sieben betroffenen Angehörigen unter Schreibkrampf, sogar solche, die selbst professionelle Musiker waren (Schmidt, Jabusch et al. 2006). Die Autoren schlussfolgern eine enge Kopplung der beiden aufgabenspezifischen fokalen Dystonie-Formen Schreibkrampf und Musiker-Dystonie (Schmidt, Jabusch et al. 2006).

In den folgenden Jahren weiteten Schmidt et al. ihre Untersuchungen aus, indem sie die Familien von 28 Index-Patienten mit Musikerdystonie untersuchten (Schmidt, Jabusch et al. 2009). 14 der Index-Patienten berichteten zuvor eine positive Familienanamnese bezüglich fokaler aufgabenspezifischer Dystonien, wohingegen in den anderen 14 Familien keine weiteren Fälle bekannt waren. Dennoch konnten bei 5 von 14 (36%) Familien ohne Familienhistorie weitere Fälle gefunden werden. Interessanterweise häuften sich auch in dieser zweiten Untersuchung nicht nur Fälle von Musikerdystonie, sondern auch von Schreibkrampf und anderen seltenen Dystonieformen, sogar von anderen hyper- und hypokinetischen Bewegungsstörungen. Die Autoren vermuten dementsprechend, dass auch diese Formen verschiedene phänotypische Ausprägungen derselben Mutation sein könnten. Das Vorliegen der GAG-Deletion im DYT1-Gen konnte bei allen Familien ausgeschlossen werden. Auch wurde bei allen geeigneten Familien eine Kopplung zum DYT7-Genlokus untersucht, die zunächst allerdings nur bei einer der Familien ausgeschlossen werden konnte (Schmidt, Jabusch et al. 2009).

In anderen Studien wurden Mutationen in kürzlich identifizierten Dystoniegenen, DYT6 und 16, bei Musikerdystonie-Patienten mit einem frühen Beginn der Symptomatik ausgeschlossen (Seibler, Djarmati et al. 2008; Djarmati, Schneider et al. 2009) .

1.2.2.1 Gleicher Genotyp – anderer Phänotyp? Unterschiede zwischen Musikerdystonie und Schreibkrampf

Was unterscheidet die Musikerdystonie vom Schreibkrampf?

Der offensichtlichste Unterschied ist das Training. Die Musikerdystonie tritt ausschließlich bei Musikern auf, welche eine lange Karriere täglichen Trainings hinter sich haben, wohingegen der

Schreibkrampf bei Personen auftritt, die über durchschnittlichen Handgebrauch berichten (Rosenkranz, Williamon et al. 2005).

Ein weiterer pathophysiologischer Unterschied konnte durch TMS-Experimente herausgearbeitet werden: Sensorischer Input in Form von Vibrationen an der Hand beeinflusst über inhibitorische GABAerge Verschaltungen die kortikale Exzitabilität bei Musikerdystonie-Patienten, wohingegen Schreibkrampf-Patienten keinerlei Änderungen zeigen. Interessanterweise liegen dabei gesunde Musiker in der Ausprägung zwischen klinisch nicht betroffenen Nicht-Musikern und erkrankten Musikern. Passend zum Tiermodell von Byl 1996 (Byl, Merzenich et al. 1996) scheint die gestörte Inhibition also ein präsymptomatischer Endophänotyp zu sein, der durch das exzessive Training entsteht (Rosenkranz, Williamon et al. 2005).

1.2.2.2 Second Hit Theorie

Nahezu alle bislang gefundenen monogenen Dystonien werden autosomal-dominant mit verminderter Penetranz vererbt (Breakefield, Blood et al. 2008). Dieser Umstand wirft, zusammen mit der erheblichen phänotypischen Variabilität (Rosenkranz, Williamon et al. 2005; Schmidt, Jabusch et al. 2009), die Frage auf, welche weiteren extrinsischen oder intrinsischen Faktoren (Second Hits) zur Manifestation der Erkrankung führen. In der Untersuchung von Rosenkranz 2005 (Rosenkranz, Williamon et al. 2005) mag exzessives Training einen solchen Faktor darstellen. In anderen Studien waren der Beginn der Symptomatik bei DYT1-Mutationsträgern mit Hypoxie (Saint Hilaire, Burke et al. 1991), Verletzung oder der Einnahme von Neuroleptika (Edwards, Wood et al. 2003) verbunden. In einigen Fällen können sogar transiente Episoden von Dystonie durch Koffein, Alkohol oder Stress ausgelöst werden, wie dies bei einer Patientengruppe mit familiärer paroxysmaler Athetose der Fall war (Lee, Xu et al. 2004).

Kürzlich wurde auch ein intrinsischer, genetischer Faktor gefunden. Ein Single-Nucleotid-Polymorphismus im DYT1-Gen, welcher bei 12% der Normalbevölkerung vorkommt, führt beim Genprodukt an Position 216 zum Austausch Aspartats durch Histidin und scheint ein alleinstehender Risikofaktor für die Entwicklung fokaler Dystonien zu sein: In einer großen Assoziationsstudie konnte ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen des D216H Polymorphismus und fokaler Dystonien (kraniocervicale Dystonie, Schreibkrampf, Blepharospasmus) aufgezeigt werden (Bruggemann, Kock et al. 2009). In einer in-vitro-Studie, in der das Genprodukt untersucht wurde, zeigte sich, dass dieses ähnlich dem TorsinA zu zytoplasmatischen Einschlusskörperchen führt (Kock, Naismith et al. 2006). Fast widersprüchlich scheint es nun, dass das gleichzeitige Vorliegen

der GAG-Deletion und des D216H Polymorphismus zu einer signifikanten Reduktion der Einschlusskörperchen führt (Kock, Naismith et al. 2006).

Diese laboratorische Erkenntnis spiegelt sich auch in Untersuchungen an Dystonie-Patienten wider, bei denen das gleichzeitige Vorliegen der GAG-Deletion und des D216H Polymorphismus die Penetranz der Deletion stark herabsetzt (Risch, Bressman et al. 2007; Kamm, Fischer et al. 2008) .

Für die Musikerdystonie konnte bislang kein Genlokus identifiziert werden, der mit der Entwicklung der Krankheit zusammenhängt (Schmidt and Klein 2010).

Obige Beispiele zeigen, dass es in Zukunft möglich sein könnte, explizite Risikofaktoren zu benennen, die bei vorliegender genetischer Belastung zur Manifestation der Erkrankung führen können. Dies könnte für Musiker beispielsweise eine Veränderung des Trainings implizieren, in welchem Bewegungsabläufe anders einstudiert werden.

1.2.3 Therapie der Dystonie

1.2.3.1 Überblick

Für fokale aufgabenspezifische Dystonien gibt es derzeit nur eingeschränkt zufriedenstellende Therapien. Das große phänotypische Spektrum der Erkrankung sowie das noch unzureichende pathophysiologische Verständnis erlauben es zur Zeit nur bedingt, evidenz-basierte Therapieempfehlungen auszusprechen. Zwar gibt es einige experimentelle Methoden, die in Einzelfällen temporär zufriedenstellende Ergebnisse erzielen, doch findet die Mehrzahl der Betroffenen, insbesondere der Patienten mit Musikerdystonie, langfristig keine suffiziente Lösung.

1.2.3.2 Physikalische Therapie

Für Patienten mit Schreibkrampf wurden bereits mehrere Handorthesen und andere Hilfsmittel entwickelt, welche dystone Handhaltungen zum Teil unterdrücken sollen (Koller and Vetere-Overfield 1989; Ranawaya and Lang 1991; Tas, Karatas et al. 2001). Durch Stabilisierung oder Fixierung der Hand sollen beim Schreiben alternativ nicht betroffene, proximale Muskelgruppen eingesetzt werden.

Auch bei der Musikerdystonie wird versucht, betroffene Muskelgruppen ruhigzustellen. In einer Studie von Priori et al. wurden sieben Patienten mit Musikerdystonie im Arm (vier Gitarristen, ein

Pianist, zwei Schlagzeuger) mit einer vier bis fünf Wochen zu tragenden Unterarmschiene behandelt, welche zu Immobilität der Extremität führte (Priori, Pesenti et al. 2001). Die Ruhigstellung führte zu einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik in allen Follow-up Untersuchungen (4, 12 und 24 Wochen nach Ablegen der Schiene). Da die Effekte 24 Wochen und zum Teil sehr viel länger anhielten, konnte eine alleinige Schwächung der Muskeln als zugrundeliegender Pathomechanismus ausgeschlossen werden. Vielmehr wurde in anderen Studien gezeigt, dass sich durch Ruhigstellung einer Extremität sowohl bei gesunden Individuen (Liepert, Tegenthoff et al. 1995), als auch bei Patienten mit Musikerdystonie (Candia, Wienbruch et al. 2003), die gegebenenfalls dedifferenzierte motorische und/oder sensorische Repräsentation im Kortex zurückbilden konnte.

Es gibt allerdings auch Studien die zeigen, dass Immobilisation einer Extremität im schlimmsten Falle die Dystonie weiter verschlechtern oder erst entstehen lassen kann (Jankovic 2001).

Ein alternativer Ansatz wird daher beim Sensory Motor Retuning (SMR) verfolgt: Hier werden ein oder mehrere Finger geschient, welche an Ausweichbewegungen beteiligt sind, während der hauptsächlich dystone Finger frei beweglich bleibt. Täglich werden 1,5 bis 2,5 Stunden speziellen Trainings, zum Teil am Instrument, durchgeführt, bei dem der dystone Finger involviert ist. Für Gitarristen und Pianisten konnte ein starker positiver Effekt nachgewiesen werden, wohingegen zwei beteiligte Holzbläser nicht von dem Training profitierten (Candia, Schafer et al. 2002). Nach zehn-monatiger Behandlung spielte ein stark betroffener Pianist wieder auf einem Niveau vergleichbar mit jenem vor Beginn seiner Erkrankung. Zur 8 Jahre Follow-up Untersuchung war seine Performance immer noch normal (Rosset-Llobet and Fabregas-Molas 2011).

Dies stellt als erster Langzeiteffekt jedoch leider eine Ausnahme in der Behandlung der Musikerdystonie dar (Rosset-Llobet and Fabregas-Molas 2011).

1.2.3.3 Medikamentöse Therapie

Schon 1822 erkannte der deutsche Arzt Justinus Kerner den therapeutischen Nutzen des Botulinumtoxins, eines Stoffes, der noch heute das stärkste bekannte Nervengift ist (Mezaki 2011). Nachdem 1949 der Wirkmechanismus aufgeklärt werden konnte, wurde das Protein 1973-1978 an freiwilligen Probanden getestet. Seit 1980 hat das Gift des Bakteriums Clostridium botulinum Eingang in die klinische Behandlung von Dystonien und anderen Erkrankungen gefunden (Jankovic 2006). Intramuskulär injiziert ist das Toxin dazu in der Lage, die Ausschüttung von Acetylcholin

aus den Nervenenden zu verhindern. Auf diese Weise führt es zu sofortiger reversibler Schwächung des jeweiligen Muskels. Nach zwei bis drei Monaten lässt der Effekt langsam nach, bis er völlig verschwindet. Ein Problem stellt häufig der nur sehr kleine therapeutische Bereich dar. Der Ausgleich zwischen zu wenig Toxin und zu geringem Effekt, sowie zu viel Toxin und somit zu starker Paralyse kann häufig erst nach einigen Sitzungen gefunden werden (Altenmuller 2003).

Wenn auch bislang evidenz-basierte Empfehlungen nur für die Behandlung cervicaler Dystonien ausgesprochen werden können (Balash and Giladi 2004), weitet sich das Anwendungsgebiet von Botulinumtoxin als Therapieoption bei vielerlei Erkrankungen, so auch bei Dystonien, stetig weiter aus (Jankovic 2004). Positive Berichte gibt es vor allem von der Behandlung der oromandibulären und cervikalen Dystonie (Tan and Jankovic 1999; Tan and Jankovic 2000; Balash and Giladi 2004; Restivo, Maimone et al. 2005) .

Aber auch Patienten, die unter aufgabenspezifische Dystonien wie dem Schreibkrampf oder der Musikerdystonie leiden, können von einer Botulinumtoxin-Behandlung profitieren (Cohen, Hallett et al. 1989; Schuele, Jabusch et al. 2005).

In der bislang größten Studie wurden 84 unter Dystonie leidende Musiker (Streicher, Pianisten, Gitarristen, Holz- und Blechbläser) mittels Injektionen von Botulinumtoxin in den dystonen Muskel behandelt. 69% aller Musiker berichteten daraufhin von einer Besserung der Symptomatik, 36% profitierten darüber hinaus von einem Langzeiteffekt. Einzig die in drei Fällen vorliegende Ansatzdystonie verschlechterte sich bei allen Patienten (Schuele, Jabusch et al. 2005).

Doppelblindstudien sind bislang aufgrund des schwierigen Studien-Designs rar und zeigen nur moderate Effekte (Cole, Hallett et al. 1995).

Wenn auch in einigen Fällen Langzeiteffekte gefunden werden konnten, gibt es bei der Behandlung der Musikerdystonie doch ein anderes Problem: Betroffene Musiker können sich, anders als Patienten mit Schreibkrampf oder cervicaler Dystonie, mit moderaten Effekten häufig nicht zufrieden geben. Nur eine (nahezu) vollständige Wiederherstellung ihrer Fähigkeiten lässt sie weiterhin auf hohem professionellen Niveau musizieren. Daher wird die Behandlung häufig nach einem bis zwei Jahren abgebrochen. In einer Zusammenschau verschiedener Studien profitierten nur knapp 50% betroffener Musiker von einer Behandlung mit Botulinumtoxin. Nur 37% setzten die Therapie über eine einmalige Injektion hinaus fort (Jabusch, Zschucke et al. 2005).

Während durch Botulinumtoxin die cholinerge Übertragung im synaptischen Spalt der motorischen Endplatte gehemmt wird, sind auch Anticholinergika verfügbar, welche die Signalübertragung

vorrangig in den Basalganglien unterbinden können. Positive Effekte eines solchen Anticholinergikums (Trihexyphenidyl) auf die Symptomatik bei Musikern konnten in ca. 30% der Fälle gezeigt werden. Jedoch sprach keiner von fünf Patienten mit Ansatzdystonie auf die Therapie an. Langzeiteffekte scheinen nicht vorzuliegen, zumal das Medikament meist aufgrund typischer Nebenwirkungen wie Müdigkeit oder Mundtrockenheit bald wieder abgesetzt wurde (Jabusch, Zschucke et al. 2005).

1.2.3.4 Sensorisches Training und Sensory Trick

Sensorischem Training kommt in der Behandlung der fokalen aufgabenspezifischen Dystonien ein großer Stellenwert zu. Es wurde entwickelt, um es den Patienten zu ermöglichen, einzelne Muskeln selektiver zu kontrahieren. Das zugrundeliegende Ziel dabei ist es, die dedifferenzierte Repräsentation des entsprechenden Körperteils im Kortex zu redifferenzieren.

In einer interessanten Studie von Zeuner et al. profitierten zehn Patienten von täglichem 30 bis 60-minütigem Lesen von Brailleschrift (Zeuner, Bara-Jimenez et al. 2002). Bei allen Patienten und Kontrollen verbesserte sich die räumliche Diskriminationsfähigkeit; bei der Mehrzahl der Patienten ebenfalls das Ausmaß der Dystonie. Somit sind diese Ergebnisse vereinbar mit der Hypothese, dass die sensomotorische Dedifferenzierung durch geeignetes Training rückgängig gemacht werden kann (Sterr, Muller et al. 1999). Leider hielten die von Zeuner et al. beschriebenen Effekte nur solange an, wie das Training tatsächlich durchgeführt wurde.

Auch Byl et al. führten an Patienten mit fokaler Hand-Dystonie ein umfangreiches Behandlungsprogramm durch, indem sie sensorisches Diskriminationstraining mit Fitnessübungen und Wellness verbanden. So erreichten ihre Probanden neben nachweisbarer kortikaler Redifferenzierung unter anderem Verbesserungen der sensorischen Verarbeitung und feinmotorischen Kontrolle ihrer betroffenen Hand (Byl, Nagajaran et al. 2003).

Der sogenannte Sensory Trick wurde aus der Annahme heraus entwickelt, dass der sensorische Input bei allen fokalen Dystonien eine maßgebliche Rolle bei der Entstehung der Krankheit spielt. Wird dieser Input verändert, verändert sich auch die motorische Antwort. So zeigten Patienten mit Kaukrampf, welche sich einen kleinen Gegenstand in die Wangentasche legten, kurzfristige Verbesserungen ihrer dystonen Symptomatik (Schramm, Classen et al. 2007).

Auch bei aufgabenspezifischen fokalen Dystonien wie dem Schreibkrampf konnte durch schlichtes Berühren der Schreibhand durch die andere Hand eine Verbesserung des Schreibens erreicht werden (Sheehy and Marsden 1982).

Gemäß Beobachtungen von Altenmüller hatten Musiker, die beim Spielen dünne Latex-Handschuhe trugen, keinerlei Symptomatik, während sie einen Moment zuvor die gleiche Passage ohne Handschuhe nur mit größter Mühe und dystoner Fehlhaltung spielen konnten (Altenmuller 2003). Ein weiteres Beispiel ist das zweier Pianisten, welche völlig symptomfrei waren, wenn sie auf Plastik-Tasten anstelle gewohnter Elfenbein-Tasten spielten. Diese Effekte hielten jedoch nur wenige Minuten an und sind daher therapeutisch kaum zu verwenden, obwohl sie kurzfristig eine gute Hilfe sein können (Altenmuller 2003).

Sogar die reine Vorstellung einer Abwandlung der Bewegung, wie zum Beispiel Laufen im Uhrzeigersinn statt gegen den Uhrzeigersinn bei der Läufer-Dystonie, konnte in Einzelfällen die Symptomatik kurzfristig verbessern (Suzuki, Izawa et al. 2011; Lo and Frucht 2007).

Eine weitere Form des sensorischen Trainings ist die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS), bei der durch elektrische Reize ein sensorischer Input, z.B. über A-beta-Fasern gegeben wird, welcher entsprechend der Gate-Control-Hypothese einen Ausgleich von Inhibition und Exzitation schaffen soll, sodass willentliche feinmotorische Kontrolle bei Zielaufgaben wiedererlangt werden kann (Cogiamanian, Barbieri et al. 2009). In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie konnten Tinazzi et al. an 10 Patienten mit Schreibkrampf zeigen, dass TENS-Anwendungen über zwei Wochen zu Verbesserung der Symptomatik führten. Auch in diesem Beispiel hielt der Effekt aber nur ca. drei Wochen an (Tinazzi, Farina et al. 2005).

Speziell bei Musikern konnte in vielen Fällen eine ergonomische Umgestaltung des Instrumentes durch Änderung der afferent-efferenten Schleife zur Aufhebung dystoner Haltungen und zum Erlernen alternativer Bewegungsmuster führen (Jabusch, Zschucke et al. 2005). Dabei ist der Umbau des Instrumentes sehr individuell und kann beispielsweise eine leichte Erhöhung der Tasten bei Blasinstrumenten oder den Einbau zusätzlicher Hebel bedeuten. Mit Hilfe solcher Veränderungen am Instrument erlebten 63% aller Musiker eine Verbesserung. Im Mittel hielt diese ca. 35 Monate an (Jabusch, Zschucke et al. 2005).

1.2.3.5 Feldenkrais-Methode und Alexander-Technik

Die Feldenkrais-Methode sowie die Alexander-Technik sind inhaltlich ähnliche Methoden, welche auf eine körperliche Selbsterfahrung abzielen. Durch Ausübung dieser Techniken soll der Körper dazu befähigt werden, Bewegungsabläufe differenziert wahrzunehmen, um auf diese Weise nachteilige Bewegungsmuster abzubauen und durch neue zu ersetzen (Nelson 1989).

Diese Techniken können zwar nebenwirkungsfrei und somit gefahrlos angewendet werden, doch ist das Erlernen derselben äußerst aufwendig und die Effekte häufig eher gering (Altenmuller 2003).

1.2.3.6 Biofeedback

Als Biofeedback wird eine Methode bezeichnet, bei der biologische Vorgänge oder Zustände, welche der Wahrnehmung nicht oder nur schwer zugänglich sind, gemessen werden und gleichzeitig in leichter wahrnehmbare Signale umgewandelt werden. Mit diesem Hilfsmittel kann es gelingen, über das Prinzip der Lerntheorie das sonst nicht willentlich zugängliche vegetative Nervensystem zu beeinflussen und beispielweise Herzfrequenz oder Blutdruck zu regulieren.

Im Bereich der Dystonien kann Biofeedback genutzt werden, um dem Patienten stetig Auskunft über den Kontraktionsgrad von Agonist und Antagonist zu geben. Auf diese Weise ist es möglich das Gehirn derart zu trainieren, dass eine selektive Kontraktion einzelner Muskelgruppen wieder möglich wird (Cogiamanian, Barbieri et al. 2009).

1.2.3.7 Transkranielle Magnetstimulation

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist ein nicht invasives Verfahren mittels eines Magnetfeldes einen Strom im Gehirn zu induzieren und dieses auf diese Weise zu stimulieren (Priori 2003). Repetitiv angewendet, können mit diesem Verfahren (rTMS) lokal begrenzt kortikale und subkortikale Netzwerke moduliert werden. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Dystonie-Patienten durch Störung der Inhibitionsmechanismen die exzitatorischen Systeme im Motokortex überwiegen (Rona, Berardelli et al. 1998). So ist es naheliegend, die Auswirkungen inhibitorisch wirkender rTMS auf die Symptomatik der Dystonie zu untersuchen.

Während rTMS niedriger Frequenz (<1 Hz) inhibitorisch wirkt, steigert rTMS hoher Frequenz (> 5 Hz) die Exzitabilität (Fitzgerald, Fountain et al. 2006). Tatsächlich konnte der Effekt in einer Studie an 16 Schreibkrampf-Patienten bestätigt werden: 30-minütige rTMS (<1 Hz) des primär-motorischen Kortex konnte die Balance von Inhibition und Exzitabilität wiederherstellen und führte sogar bei 6 Patienten zu einer deutlichen Verbesserung ihrer Symptomatik (Siebner, Tormos et al. 1999). Bei Applikation der Reize über dem dorsalen prämotorischen Kortex konnten sogar noch bessere Ergebnisse erzielt werden (Rizzo, Siebner et al. 2004). Da der Effekt nur wenige Stunden anhält, hat sich die Methode als Behandlung nicht durchsetzen können.

Eine Studie von Buttkus legt nahe, dass Musiker von dieser Behandlung nicht profitieren (Buttkus,

Baur et al. 2011).

1.2.3.8 Chirurgische Therapie

Wie oben beschrieben wurde, ist bei Dystonie-Patienten die Funktion der Basalganglien gestört. Hauptsächlich der Globus pallidus scheint betroffen zu sein (Guehl, Cuny et al. 2009). Sowohl im direkten (Gpe-Striatum) als auch im indirekten (Gpi-GPe-Striatum) Pfad scheint es eine Überaktivität zu geben. Durch Ablation des Pallidums wurde versucht, das veränderte Entladungsmuster des Pallidums zu unterbinden und somit Normalität in der Exzitabilität des Kortex wiederherzustellen (Sanghera, Grossman et al. 2003). Auch der Thalamus scheint als gemeinsame Efferenz der Basalganglien ein geeigneter Angriffspunkt zu sein. Thalamotomien wurde in einigen Studien erfolgreich durchgeführt. Obwohl der Effekt bei generalisierten Dystonien am besten ist, sprechen auch Patienten mit fokalen Dystonien auf eine Thalamotomie an (Taira and Hori 2003).

Da mit neueren Techniken wie der tiefen Hirnstimulation (THS) bei weitaus geringerem Operationsrisiko und weniger Nebenwirkungen ähnliche Effekte erzielt werden und diese sogar postoperativ moduliert werden können, hat sich die THS als wirksame Methode bei Patienten mit schweren Formen der Dystonie durchgesetzt. Dabei ist sie nicht für alle Formen der Dystonie gleichermaßen erfolgreich. Gute Ergebnisse werden analog den Ergebnissen von Pallido- oder Thalamotomie bei generalisierten Dystonien oder der cervikalen Dystonie erzielt. Patienten mit cervicaler Dystonie profitieren langfristig von einer bilateral durchgeführten THS des Globus pallidus internus (Hung, Hamani et al. 2007). Aber auch für fokale Dystonien wie dem Schreibkrampf kommt die THS als Behandlungsmethode für schwere, therapieresistente Fälle in Frage. In einer Studie von Fukaya et al. profitierten fünf Schreibkrampfpatienten deutlich von einer THS. Dabei war eine Stimulation des Thalamus sogar erfolgreicher als eine Stimulation des Pallidums (Fukaya, Katayama et al. 2007).

Die THS stellt somit ein zwar invasives Verfahren zur Behandlung der Dystonie dar, ist jedoch eines bei dem zufriedenstellende Langzeiterfolge zu verzeichnen sind. So wird sich das Verfahren nach Meinung vieler Autoren in den nächsten Jahren weiterentwickeln und möglicherweise auch vermehrt zur Behandlung fokaler Dystonien eingesetzt werden (Tagliati, Shils et al. 2004).

Dennoch gibt es auch kritische Stimmen. In einer Studie von 2006, in der 16 Patienten mit THS des Pallidums behandelt wurden, begingen zwei von ihnen Selbstmord. Inwieweit dies tatsächlich mit der THS zusammenhing, konnte zwar nicht abschließend geklärt werden, doch werfen diese Fälle

einige Zweifel am Stellenwert dieses Eingreifens in größtenteils unverstandene Verbindungen des menschlichen Gehirns auf (Foncke, Schuurman et al. 2006).

1.3 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

1.3.1 Historischer Überblick

Reizungen am offenen Hirn:

Die deutschen Anatomen und Hirnforscher Gustav Fritsch und Eduard Hitzig waren 1870 die ersten, welche die elektrische Erregbarkeit des Gehirns bewiesen (Fritsch and Hitzig 2009). Gleichzeitig gelten ihre Arbeiten als erste deskriptive Lokalisationslehre der motorischen Hirnrinde. An offengelegten Hundegehirnen untersuchten sie die Wirkung galvanischen Gleichstroms auf verschiedene Stellen des Gehirns. So waren sie bereits dazu in der Lage, einen motorischen Kortex zu beschreiben und innerhalb desselben örtliche Stimulationsmaxima für etwa Hinterbeine, Vorderbeine oder Nackenmuskeln zu unterscheiden (Fritsch and Hitzig 2009).

Die Erkenntnisse von Fritsch und Hitzig konnten 1874 auf das menschliche Hirn übertragen werden, als der amerikanische Neurochirurg Bartolow an einer seiner Patientinnen Reizversuche mit Nadelelektroden durchführte und auf diese Weise generalisierte Krampfanfälle auslösen konnte.

Aus der Welt der Neurophysiologie nicht mehr wegzudenken sind die Arbeiten von Wilder Penfield 1937, welcher am wachen Patienten systematische Reizstromexperimente durchführte und so die von Fritsch und Hitzig begonnene Kartographie des Hirns vorantrieb. Seinen Arbeiten entstammt der heute noch bekannte Homunkulus (Penfield and Boldrey 1937).

Transkranielle Hirnstimulation:

Während die Stimulation des offengelegten Hirns äußerst aufwendig und mit immensen Operationsrisiken verbunden ist, erscheint die Reizung des Hirns durch die intakte Kalotte vergleichsweise leicht. Als Pionier der transkraniellen Hirnstimulation gilt der englische Humanphysiologe Patrick Merton. Gemeinsam mit seinem Techniker Bert Morton führte er 1980 erstmals eine elektrische Hirnstimulation durch die intakte Kalotte mittels ultrakurzer Hochspannungs-Kondensator-Reizen an sich selbst durch. Dafür war zunächst eine Spannung von 2000 Volt nötig, um an distalen Fuß- und Armmuskeln einzelne Zuckungen auszulösen (Merton and Morton 1980).

Obwohl diese Methode für die allgemeine klinische Nutzung immer noch zu schmerzhaft war, wurde sie dennoch experimentell eingesetzt. So konnten Auffälligkeiten in der zentralen motorischen Erregungsüberleitung bei Patienten mit z.B. Multipler Sklerose oder der Amyotrophyschen Lateralsklerose festgestellt werden (Cowan, Rothwell et al. 1984; Mills and Murray 1985; Ingram and Swash 1987).

Transkranielle Magnetstimulation:

Erste moderne transkranielle Magnetstimulation gelang Anthony Barker 1985 an der Sheffield University. Dabei wurden neu entwickelte Kondensatoren und kleine Spulen benutzt, um lokal die Großhirnrinde zu stimulieren. Auf diese Weise ließen sich gezielt einzelne periphere Muskeln stimulieren, sodass diese für das Auditorium gut sichtbar zuckten. Dabei war die Methode erstmals völlig schmerzfrei (Barker, Jalinous et al. 1985).

Lange zuvor, Ende des 19. Jahrhunderts, wurde bereits von Jacques-Arsène d'Arsonval in Paris eine transkranielle Magnetstimulation mittels Starkstromgeneratoren durchgeführt. Das Prinzip beruhte ebenfalls auf sich verändernden Magnetfeldern, die in den Nerven als elektrischen Leitern einen Strom induzierten. Dabei sahen seine Probanden Phosphene, erlebten Kreislaufstörungen und Schwindel, die teilweise bis zur Bewusstlosigkeit führten. Rückblickend muss allerdings davon ausgegangen werden, dass nicht die Großhirnrinde, sondern direkt die Sehnerven und Vestibularisnerven stimuliert wurden (Geddes 1999).

1.3.2 Funktionsweise der TMS

Die Transkranielle Magnetstimulation beruht auf dem 1831 von Michael Faraday entdeckten physikalischen Prinzip der Induktion. Danach kann ein sich zeitlich oder räumlich veränderliches Mangnetfeld in einem elektrischen Leiter einen Stromfluss “induzieren”.

Durch tangential am Kopf aufliegende Magnetspulen fließt 0,2-0,6ms lang ein elektrischer Strom, welcher zum Aufbau eines elektrischen Feldes führt. Um für diese kurze Zeit elektrische Leistung zu liefern sind Spulenströme von etwa 1000-5000 Ampere, sowie Spannungen von 1000-3000 Volt nötig. In den innerhalb dieses Feldes liegenden Neuronen, welche als elektrische Leiter fungieren, wird dadurch eine Potentialänderung bewirkt. Ist diese groß genug, um die Neuronen genügend zu depolarisieren, kann auf diese Weise ein Aktionspotential ausgelöst werden, welches sich polysynaptisch bis in die Peripherie forttragen kann um somit Muskelzuckungen auszulösen.

Da sich das Maximum des elektrischen Feldes nicht unter dem Spulenzentrum, sondern dessen Rand befindet, lässt sich durch in Serie geschaltete achtförmige Spulen ein lokales Maximum im Überlappungsbereich der beiden Felder erzeugen (Rosler, Hess et al. 1989). Durch diesen Trick ist es möglich, einzelne Hirnareale sehr fokal zu stimulieren und das dafür benötigte elektrische Feld sehr viel kleiner zu halten (siehe Abb. 1).

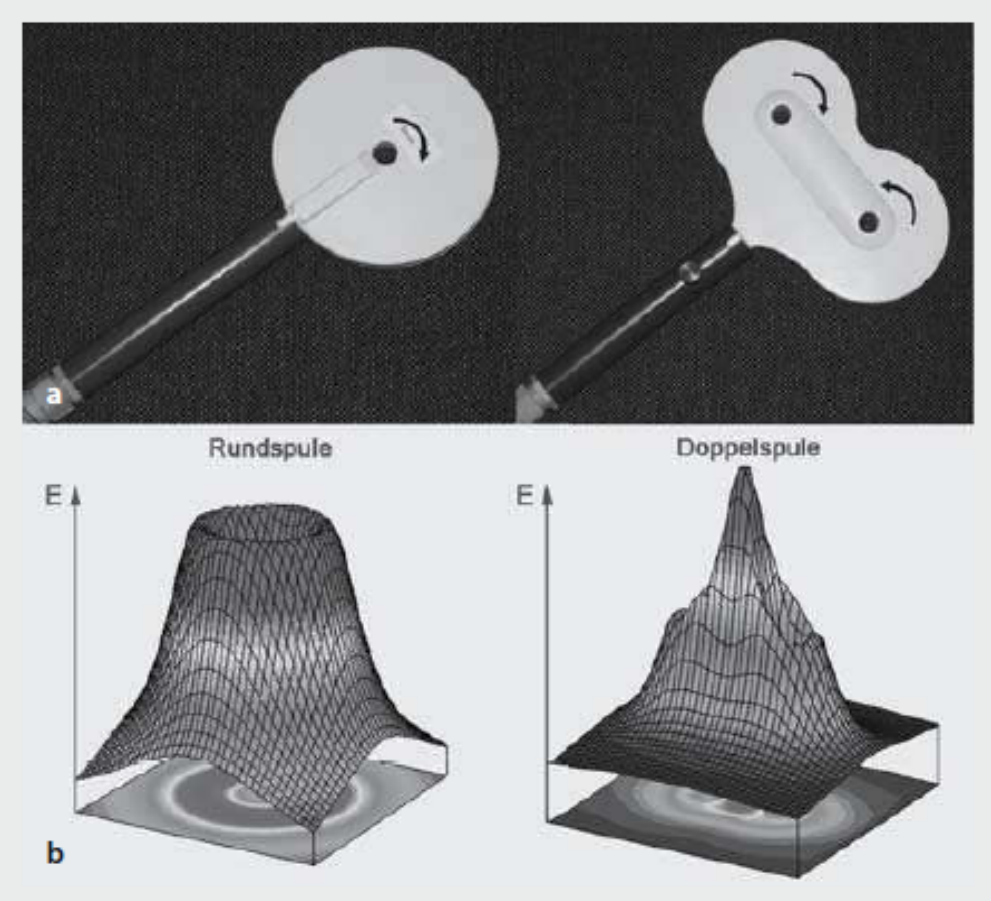

Abbildung 1:
a) links eine Rundspule, rechts eine Doppelspule / Achterspule. Im Unterschied zur benutzten Doppelspule befindet sich der Spulengriff hier seitlich.
b) Verteilung des induzierten elektrischen Feldes unter der jeweiligen Spule. Hierbei entspricht der Höhe der Kurve dem Betrag des Feldes. Eine Überlagerung im Zentrum der Doppelspule führt zu einem fokalen Feldmaximum.
(aus: Das TMS-Buch, Springer-Verlag, 2007)

Weiterhin beschrieb Rosler die Auswirkung der Stromflussrichtung auf die Erregbarkeit des Kortex. Nicht das elektrische Feld allein, sondern dessen Gradient, also räumliche Veränderung, sind für die Depolarisation der Neurone verantwortlich. So kann ein gebogenes Feld in einem gerade verlaufenden Axon, oder aber ein gerade verlaufendes Feld in einem gebogen verlaufenden Axon

einen maximalen Effekt erzielen. Zudem kann eine Stromflussrichtung in der Spule, welche bezogen auf den Kortex von vorne nach hinten verläuft, weitaus größere Effekte erzielen (Rosler, Hess et al. 1989).

1.4 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, elektrophysiologische Unterschiede zwischen Musikern, Musikerdystonie-Patienten und gesunden Familienangehörigen familiär betroffener Musikerdystonie-Patienten herauszuarbeiten. Besonderes Interesse galt der Charakterisierung der Familienangehörigen, da hier intermediäre Phänotypen gefunden werden könnten. Methodisch wurden Untersuchungstechniken ausgewählt, die vorrangig das transkallosale Zusammenspiel der Hemisphären beschreiben. Dieses war in anderen Studien sowohl bei Musikern (Schlaug, Jancke et al. 1995), als auch teilweise bei Patienten mit fokaler Dystonie (Nelson, Hoque et al. 2010) verändert und somit Ziel der Untersuchungen.

2 Methodik

2.1 Probanden

Untersucht wurden 14 Patienten mit verschiedenen Formen familiärer Musikerdystonie (Gruppe 1, “MD f+”), darunter 7 Holzbläser, 2 Blechbläser, 4 Pianisten und ein Gitarrist, sowie 23 gesunde Familienangehörige dieser Gruppe (Gruppe 3, “Angehörige”).

Weiterhin wurden 11 Patienten mit sporadisch auftretenden Formen der Musikerdystonie untersucht (Gruppe 2, “MD f-”).

Der Großteil der Probanden aus Gruppen 1, 2 und 3 stammte aus früheren Studien von Schmidt et al. (Schmidt, Jabusch et al. 2009) und war klinisch bereits gut charakterisiert.

Als Kontrollgruppen wurden 11 gesunde professionelle Musiker (Gruppe 4, “Musiker”) sowie 12 gesunde Nicht-Musiker (Gruppe 5, “Kontrollen”) herangezogen, jeweils gematcht nach Instrumentengruppe, Alter und Geschlecht zu Gruppe 1.

Alle Probanden waren rechtshändig.

Das Durchschnittsalter in den Gruppen 1, 2, 4 und 5 lag zwischen 47 und 50 Jahren mit einem Minimum von 34 Jahren und einem Maximum von 80 Jahren. Die Familienangehörigen hatten ein

Durchschnittsalter von 43 Jahren (20-77 Jahre).

42 % aller Probanden waren Frauen, 58 % Männer. Dieses Verhältnis war in allen Gruppen sehr ähnlich und nicht signifikant (siehe Tab. 1).

	MD f+	MD f-	Angehörige	Musiker	Kontrollen
Alter	48 ± 5	49 ± 13	43 ± 21	48 ± 8	50 ± 5
Geschlecht (Anzahl m/w)	9 / 5	7 / 4	11 / 12	7 / 4	7 / 5

Tabelle 1: mittleres Alter in Jahren mit Standardabweichung sowie Geschlechterverteilung (Anzahl Männer / Anzahl Frauen)

Alle Probanden wurden ausführlich über alle durchzuführenden Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Per Fragebogen wurden Erkrankungen und Umstände evaluiert, welche Kontraindikationen für die Untersuchungen bedeuten würden (siehe 2.1.2).

Ein Ethikvotum der Ärztekammer Hamburg lag vor.

2.1.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte mittels Anschreiben per Email oder Brief, in der / dem ausführliche Informationen zur Studie zusammengestellt wurden. Eine bis drei Wochen nach dem Anschreiben wurden die Probanden angerufen, um eine Zu- oder Absage einzuholen. In diesem Gespräch wurden etwaige Fragen beantwortet und Kontraindikationen ausgeschlossen.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren:

MD f+:

- aktuell Musizieren auf professionellem Niveau
- Beginn des Musizierens vor dem 10. Lebensjahr; mindestens zwei Stunden Übung pro Tag
- Diagnosestellung einer Musiker-Dystonie im Konsensus-Verfahren fünf verschiedener professioneller Rater (A. Schmidt, E. Altenmüller, A. Münchau, C. Klein, J. Hagenah (Schmidt, Jabusch et al. 2009))
- mindestens ein erst- oder zweitgradiger Familienangehöriger ist ebenfalls von einer Dystonie betroffen

MD f-:

- aktuell Musizieren auf professionellem Niveau
- Beginn des Musizierens vor dem 10. Lebensjahr; mindestens zwei Stunden Übung pro Tag
- Diagnosestellung einer Musiker-Dystonie im Konsensus-Verfahren fünf verschiedener professioneller Rater (A. Schmidt, E. Altenmüller, A. Münchau, C. Klein, J. Hagenah (Schmidt, Jabusch et al. 2009))
- keine erst- oder zweitgradig betroffenen Familienangehörigen

Angehörige:

- erst- oder zweitgradige/-r Angehörige/-r von Proband aus Gruppe MD f+
- kein professionelles Musizieren in der Anamnese
- Ausschluss einer Dystonie mittels standardisiertem Videorating und Fragebogen (Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale) (Burke, Fahn et al. 1985)

Musiker:

- Beginn des Musizierens vor dem 10. Lebensjahr; mindestens zwei Stunden Übung pro Tag
- Ausschluss einer Dystonie mittels standardisiertem Videorating und Fragebogen (Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale) (Burke, Fahn et al. 1985)

Kontrollen:

- kein professionelles Musizieren in der Anamnese
- Ausschluss einer Dystonie mittels standardisiertem Videorating und Fragebogen (Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale) (Burke, Fahn et al. 1985)

Als allgemeine Ausschlusskriterien wurden definiert:

1. zentral neurologische oder psychiatrische Vorerkrankung
2. Metallteile im Gehirn
3. Einnahme zentral wirksamer Medikamente
4. Herzschrittmacher
5. Unfähigkeit zum ruhigen Sitzen über mindestens 20 Minuten

2.2 Experimente / Untersuchungen

2.2.1 Transkranielle Magnetstimulation

Die Transkranielle Magnetstimulation dient vorrangig der Messung der Exzitabilität intra- und interkortikaler inhibitorischer Regelkreise. Einzel- und Doppelpulse wurden über Doppelringspulen in Achterform auf den motorischen Kortex appliziert, während die motorisch evozierten Potentiale am M. interosseus dorsalis I beidseits abgeleitet wurden. Die Auswertung erfolgte mit Signal 2.1 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) im Gruppenvergleich.

2.2.1.1 Untersuchungsbedingungen

Die Untersuchung fand in ruhiger Umgebung statt. Der Proband saß in einem gemütlichen Sessel und konnte seine Arme auf weichem Untergrund ablegen, um größtmögliche Entspannung der Zielmuskeln zu gewährleisten. Der Kopf wurde durch eine Kinnschale und eine individuell einstellbare Polsterung am Hinterkopf fixiert. Zwei Doppelspulen über linker und rechter Hemisphäre wurden in mobile Haltevorrichtungen eingesetzt, wodurch ihre Position während der gesamten Untersuchung beibehalten werden konnte. Zur zwischenzeitigen Positionskontrolle der Spulen wurden mit einem Filzstift Markierungen auf der Kopfhaut angebracht, die den Vorderrand der Spule halbmondförmig umschrieben und die Ausrichtung der Spule durch einen geraden Strich verdeutlichten.

Die Probanden wurden dazu aufgefordert, sich während der Untersuchungen zu entspannen, jedoch die Augen offen zu halten und einen Punkt vor ihnen zu fixieren.

2.2.1.2 Ableitung der Muskelantwort

Als „motorisch evoziertes Potential“ (MEP) wird die elektromyographische Summenantwort eines peripheren Muskels verstanden, die durch die transkranielle Magnetstimulation des primären motorischen Kortex ausgelöst wird (Rothwell, Hallett et al. 1999). Zur Ableitung der MEP wurden Ag/AgCl-Oberflächenelektroden genutzt, welche zur Verringerung des Elektrodenwiderstandes mit Elektrodengel beschichtet wurden. Es wurde jeweils eine differente Elektrode über den Bauch des M. interosseus dorsalis I, sowie eine indifferente Elektrode über das Interphalangealgelenk I geklebt. Ein Erdungskabel wurde befeuchtet und am Handgelenk befestigt.

2.2.1.3 Geräte und Verschaltung

(siehe dazu Abb. 2)

Es standen zwei Stimulatoren (MagStim 200 Monopulse der Firma Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK) zur Verfügung, deren Reizstärke sich in 1%-Schritten von 1% bis 100% maximaler Leistung unabhängig voneinander variieren ließ.

Verbunden waren die Stimulatoren mit jeweils einer Doppelringspule in Achterform (Durchmesser 70mm) mit Spulengriffen senkrecht zum Doppelring, wodurch es möglich war, beide Spulen nahezu ohne gegenseitige Behinderung am optimalen Ort jeder Hemisphäre zu platzieren.

Die Magnetstimuli hatten eine nahezu monophasische Impulskonfiguration mit einer Anstiegszeit von etwa 0,1 ms und einer Gesamtdauer von etwa 0,8 ms.

Die Stimulatoren konnten mittels Signal 2.1 (Cambridge Electronic Design) direkt oder mittels eines externen Fußschalters getriggert werden.

Die MEP wurden mit einem EMG-Verstärker (Digitimer D360, Filterung 10-20000 Hz) aufgenommen, zur weiteren Analyse mit einem AD-Wandler digitalisiert (CED Micro 1401) und zur Darstellung und späteren Analyse auf einem Computer gespeichert. Als Software zur Auswertung stand Signal 2.1 zur Verfügung. Durch ein optisches (Oszilloskop) und akustisches (Lautsprecher) Feedback konnte der Grad der Muskelkontraktion jederzeit kontrolliert werden.

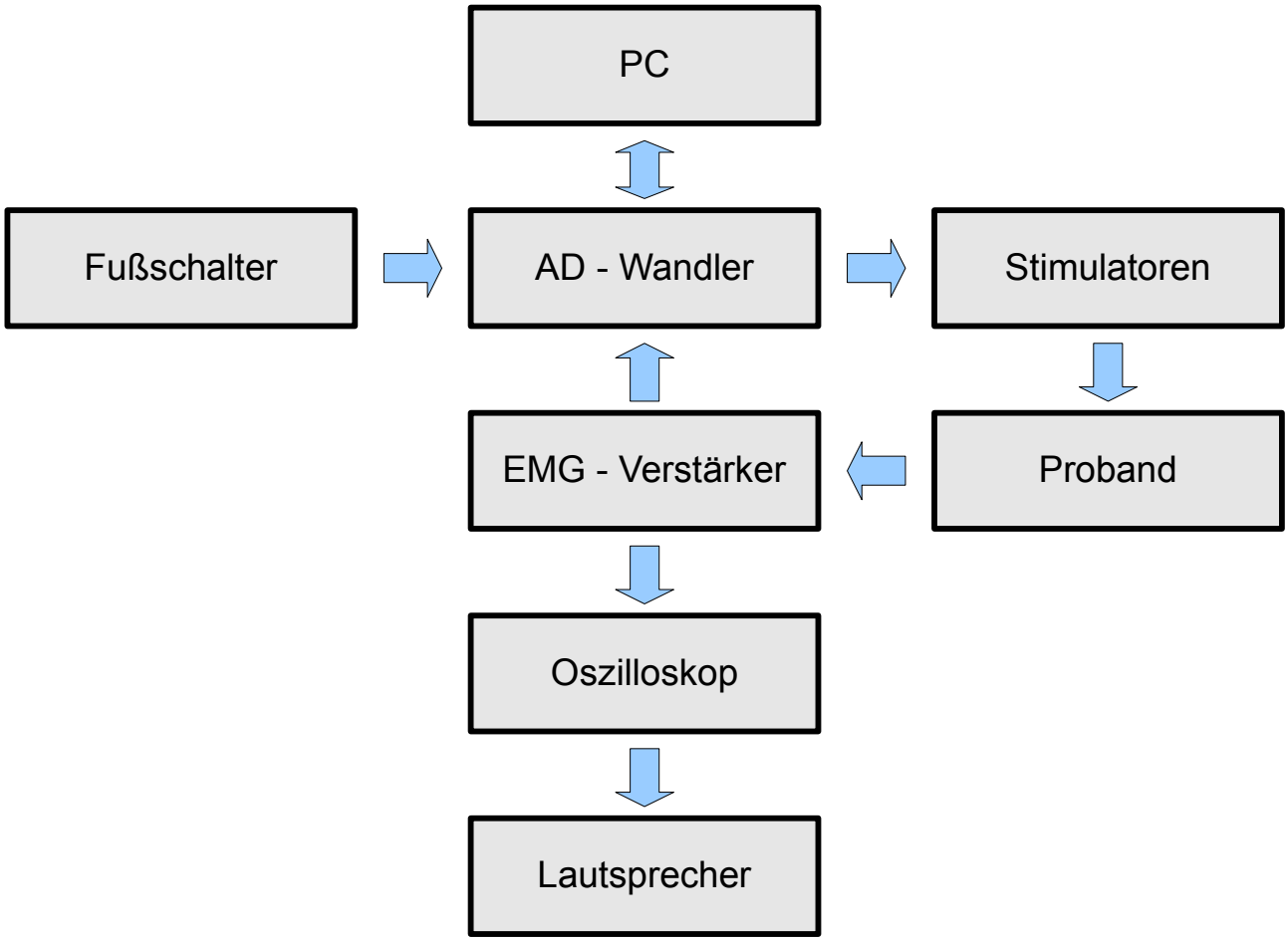

Abbildung 2: Schema der Geräteverschaltung

2.2.1.4 Spulenposition und Ruhemotorschwelle

Zur Auffindung der idealen Spulenposition wurde die Spule mit Stromflussrichtung von vorne nach hinten zunächst 4-5 cm lateral und 1 cm anterior vom Vertex tangential positioniert. Stimuliert wurde zunächst mit einer klar überschwelligen Stimulatorintensität von 60%, um selbst bei nicht

idealer Spulenposition ein motorisch evoziertes Potential auslösen zu können. Die Spule wurde solange auf der Schädeloberfläche verschoben, bis ein überschwelliger Stimulus eine maximale motorische Antwort auslösen konnte (motor hot spot). Gleichzeitig wurde die Stimulatorintensität laufend erniedrigt, um gut zu beurteilende MEP mit einer Amplitude von etwa 0,5 – 1 mV zu erhalten. Nach Auffinden des motor hot spots wurde die Position der Spule fixiert und eine Markierung auf die Kopfhaut des Probanden aufgebracht, um etwaiges Verrutschen von Spule oder Kopf problemlos berichtigen zu können.

Um interindividuelle Standardisierung in Bezug auf die biologische Effizienz der TMS zu erreichen, wurde bei jedem Probanden die individuelle motorische Ruheschwelle (Rest Motor Treshold, RMT) definiert (Wassermann 2002). Dazu wurde durch schrittweise Anpassungen am Stimulator diejenige Stimulusintensität gesucht, welche am ehesten dazu in der Lage war, im entspannten Muskel in vier von acht Versuchen ein MEP von 0,05 mV auszulösen.

2.2.1.5 Versuchsparadigmen

2.2.1.5.1 Interhemisphärische Inhibition

Das hier verwendete Konditionierungsprotokoll zur Messung Interhemisphärischer Inhibition wurde 1992 von Ferbert entwickelt (Ferbert, Priori et al. 1992). Danach kann ein konditionierender überschwelliger Stimulus, welcher 6-12ms vor einem Teststimulus auf der Gegenseite appliziert wird, die MEP-Antwort auf den Teststimulus abschwächen.

Gemäß dieses Verfahrens wurden die Doppelspulen über dem M1 beider Hemisphären positioniert. Die Intensität sowohl der Test- als auch der konditionierenden Spule wurde auf 120% der RMT eingestellt. Das Interstimulusintervall (ISI) betrug 8, 9, und 10ms, wobei jeweils zehn Stimuli jeden Intervalls appliziert wurden. Zusätzlich wurden 25 Teststimuli ohne konditionierenden Stimulus appliziert. Die insgesamt 55 Durchgänge wurden pseudorandomisiert.

Der Proband wurde darum gebeten, seine Hände locker auf einem Kissen abzulegen, ohne sie willentlich zu kontrahieren.

Das beschriebene Experiment wurde für beide Hemisphären durchgeführt.

2.2.1.5.2 Ipsilaterale Innervationsstille

Mittels Messungen der ipsilateralen Innervationsstille ist es möglich, Aussagen zum transkallosalen Informationsaustausch der motorischen Kortizes zu treffen (Meyer, Roricht et al. 1995).

Hierbei wurde der Proband per Kommando “Jetzt” dazu aufgefordert, einen zwischen gestrecktem Daumen und Zeigefinger gehaltenen Gummiball mit maximaler Kraft zu komprimieren, bis die Kontraktion nach dem Kommando “Stop” unterbrochen wurde. Während der jeweiligen Kontraktionen wurden nach Kontrolle regelrechter Kontraktion mittels des Fußschalters in jeweils zwei Durchgängen je 20 Stimuli der Intensität 150% und 175% der RMT auf ipsilateraler Seite appliziert.

Die Untersuchung wurde für beide Hemisphären durchgeführt.

2.2.1.5.3 Kontralaterale Innervationsstille

Mit dem Begriff der Innervationsstille (Silent Period) ist eine durch Stimulation ausgelöste Verminderung der EMG-Aktivität während tonischer Anspannung des Zielmuskels gemeint. Als Maß lang anhaltender kortikaler Inhibition kann die kontralaterale Innervationsstille gemessen werden.

Bei dieser Untersuchung wurde der Proband darum gebeten, zwischen gestrecktem Daumen und Zeigefinger einen Gummiball mit halbmaximaler Kraft zu komprimieren. Der Gummiball war mit einem Barometer verbunden, welches vom Probanden jederzeit dazu genutzt werden konnte, seine halbmaximale Kraft zu ermitteln und beizubehalten. Kontralateral zur tonisch angespannten Seite wurden mit Hilfe eines Fußschalters als Trigger nach jeweiliger Kontrolle des Kontraktionsgrades je zehn Stimuli der Intensität 130% und 175% der RMT appliziert.

Die Untersuchung wurde für beide Hemisphären durchgeführt.

2.2.2 Verhaltensmessungen

2.2.2.1 Spiegelbewegungen

Das Spiegelbewegungs-Experiment diente dazu, die EMG-Aktivität in den Handmuskeln einer Seite zu messen, während mit der anderen Hand kurze Fingerbewegungen durchgeführt wurden.

Für die EMG-Ableitung wurden analog zur TMS-Messung Ag/AgCl-Oberflächenelektroden genutzt, welche zur Herabsetzung des Hautwiderstandes mit Elektrodengel versetzt wurden.

Der Proband wurde dazu aufgefordert, mit einer Hand in einer entsprechenden Vorrichtung kurze, schnelle Abduktionsbewegungen mit dem Zeigefinger zu vollziehen. Diese wurden durch zwei Lichtschranken, welche gleichzeitig als Trigger zur Aufzeichnung dienten, überwacht. Zwischen den Durchgängen sollte die Hand möglichst flach und entspannt in der Vorrichtung gehalten werden. Um die Finger 2-5 der jeweils anderen Hand wurde dem Probanden eine elastische Schlinge angelegt, welche er während des Experiments mit subjektiv halbmaximaler Kraft auseinanderdrücken sollte.

Analog zur TMS-Messung wurde die EMG-Aktivität aller Muskeln zunächst vorverstärkt und gefiltert, um schließlich an das EMG-Gerät, an Lautsprecher, sowie an SIGNAL weitergegeben zu werden.

Für linke und rechte Seite wurden jeweils 70-100 Fingerbewegungen durchgeführt.

2.2.2.2 Kugellabyrinth

Als einfach durchzuführendes Experiment, mit welchem Aussagen über die bimanuelle Koordinationsfähigkeit getroffen werden können, wurde das Kugellabyrinth-Spiel durchgeführt.

Auf einer ca. 25 x 25 cm großen Holzplatte wurde mit Hilfe kleiner Holzleisten ein Labyrinth konstruiert. Der korrekte Weg vom Start bis zum Ziel wurde durch eine schwarze Linie gewiesen. Die Ebene konnte mit zwei Schrauben an den Seiten mit der rechten Hand nach vorne und hinten, sowie von der linken Hand nach links und rechts bewegt werden.

Aufgabe war es, eine kleine Metallkugel möglichst schnell und fehlerfrei vom Start bis zum Ziel zu rollen, indem die beiden Schrauben mit linker und rechter Hand bewegt werden sollten. Als Fehler galt es, wenn 1. die Kugel in eine Sackgasse geriet, oder 2. die Kugel entlang der schwarzen Linie in die falsche Richtung rollte.

Jeder Proband hatte 30 Sekunden Zeit, sich an die Handhabung des Spiels zu gewöhnen. Zuvor wurden die Regeln wie oben beschrieben erklärt.

Auf ein Kommando wurde die Zeit gestoppt, die jeder einzelne Proband zum Durchlaufen des Labyrinths brauchte, sowie die Fehler gezählt.

2.2.3 Weitere Untersuchungen

Eine Reihe weiterer Untersuchungen wurde durchgeführt, welche an dieser Stelle nur kurz genannt werden sollen. Sie wurden noch nicht hinlänglich ausgewertet und sollen nicht Bestandteil dieser Arbeit sein.

2.2.3.1 Klinische Untersuchung

Bei allen noch nicht von Schmidt et al. (Schmidt, Jabusch et al. 2009) ausreichend voruntersuchten Probanden der Gruppen 1, 2 und 5 wurden standardisierte videodokumentierte klinisch-neurologische Untersuchungen durchgeführt. Wann immer möglich, wurden Musiker zusätzlich an ihrem Instrument untersucht. Zur Objektivierung der Ausprägung der Dystonie dienten die Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale und die Dystonia Disability Scale (Burke, Fahn et al. 1985).

2.2.3.2 Genetische Untersuchung

Allen Probanden wurde Blut abgenommen, welches einer späteren Genom-Sequentierung dienen soll.

2.2.3.3 Strukturelle MR-Untersuchung

Zur Auffindung lokaler struktureller Veränderungen wurde eine T1-gewichtete Sequenz mit anschließender voxel-basierter Morphometrie sowie eine Diffusions-Tensor-Bildgebung zur Beurteilung von Faserverbindungen durchgeführt. Diese sollen im weiteren Verlauf mit den TMS- und Verhaltensdaten korreliert werden um intermediäre Phänotypen zu identifizieren.

2.2.3.4 Funktionelle MR-Untersuchung

Zur Messung der Hirnaktivität bei motorischen Aufgaben führten die Probanden, jeweils getriggert durch ein visuelles Signal, ca. alle 16 Sekunden eine einfache Fingertappingaufgabe durch. Die Tapping-Aufgabe wurde mit beiden Händen jeweils 25 mal durchgeführt.

Weiterhin wurde die Hirnaktivität in Ruhe gemessen. Hierzu wurde über sechs Minuten eine Echo-Planar-Imaging Sequenz (TR 2000 ms) aufgezeichnet.

Für alle Gruppen kann nach Auswertung die Ähnlichkeit der Hirnaktivitätsmuster berechnet werden. Auch diese Ergebnisse werden ferner mit TMS- und Verhaltensdaten korreliert.

2.3 Auswertung

2.3.1 Transkranielle Magnetstimulation

2.3.1.1 Interhemisphärische Inhibition

Die Daten dieses Versuchs wurden automatisiert in Signal 2.1 ausgewertet und in eine Excel-Tabelle exportiert. Es wurden für jeden Probanden Mittelwerte gebildet aus MEP-Amplituden der 25 Testpulse, sowie der jeweils 10 Pulse der Interstimulusintervalle 8, 9 und 10ms. Dabei wurden Werte ausgeschlossen, welche mehr als die zweifache Standardabweichung vom Mittelwert abwichen. Weiterhin wurde in einem Fall ein unplausibler Datensatz ausgeschlossen (gesunder Kontrollproband, Interhemisphärische Inhibition von links nach rechts), bei dem das durch den Testpuls entstandene MEP eine mittlere Amplitude von nur 0,03 mV hatte, während dieses bei anderen Probanden seiner Gruppe im Mittel bei 0,51 mV lag.

Aus den Mittelwerten einzelner Probanden wurden Mittelwerte für jede Probanden-Gruppe gebildet.

Zielwert war das gruppenspezifische Ausmaß der Inhibition jeden Interstimulusintervalls, gebildet aus Mittelwerten jeder Doppelpulsmessung in Relation zur Einzelpulsmessung.

2.3.1.2 Ipsilaterale Silent Period

Aus je 20 durchgeführten Durchgängen wurden solche ausgewählt, bei denen die EMG-Aktivität im erwarteten Intervall (20-50ms nach Testpuls) sichtbar erniedrigt war. Ausgewählte Durchgänge wurden gleichgerichtet und gemittelt. Die ipsilaterale Silent Period wurde anschließend als dasjenige Intervall bestimmt, zu welchem die mittlere EMG-Aktivität auf unter 50% der EMG-Aktivität vor dem Testpuls fiel bzw. diese wieder überstieg. Die gewonnen Rohdaten wurden in eine Excel-Tabelle importiert.

Zielwerte waren die gruppenspezifische Latenz zwischen Testpuls und Beginn der Silent Period, Dauer der Silent Period und Ausmaß der EMG-Suppression.

2.3.1.3 Kontralaterale Silent Period

Für jeden der jeweils zehn Durchgänge wurde die Dauer der Silent Period als Intervall zwischen

Beginn des Stimulusartefakts und Wiederbeginn kontinuierlicher EMG-Aktivität mit dem Nulldurchgang eines positiven Ausschlags bestimmt.

Zusätzlich wurde nach Gleichrichtung und Mittelung der einzelnen Durchgänge die Latenz zwischen Stimulus und Beginn des MEP bestimmt. Die gewonnenen Rohdaten wurden in eine Exceltabelle importiert.

Zielwerte waren die gruppenspezifische Dauer der Silent Period und die Latenz.

2.3.2 Verhaltensdaten

2.3.2.1 Spiegelbewegungs-Experiment

Aus allen 70-100 Durchgängen wurden je Seite diejenigen ausgewählt, bei denen der bewegungsassoziierte EMG-Ausschlag annähernd im gleichen Zeitintervall lag. Ausgewählte Durchgänge wurden gleichgerichtet und gemittelt. Gemessen wurde das Ausmaß der Aktivität des tonisch angespannten M. interosseus dorsalis I vor Beginn der Fingerbewegung der Gegenseite, sowie dessen Aktivität in den Intervallen 0-50ms sowie 50-100ms nach Beginn der Fingerbewegung. Die Rohdaten wurden in eine Exceltabelle importiert.

Zielwert war das gruppenspezifische Ausmaß der stärksten Spiegelbewegung aus den erhobenen zwei Intervallen als Relation aus EMG-Aktivität während der Bewegung und Voraktivität.

2.3.2.2 Kugellabyrinth-Spiel

Zielwerte waren die benötigte Zeit sowie die Anzahl der Fehler.

2.4 Statistische Auswertung

Die gewonnenen Daten wurden mit Hilfe von IBM SPSS Statistics Version 20 analysiert. Es wurden Multifaktorielle und Univariate Varianzanalysen im Gruppenvergleich durchgeführt. Gruppeneffekte wurden in Posthoc-Tests nach Bonferroni korrigiert. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse aus den TMS-Messungen

3.1.1 Ruhemotorschwelle und MEP-Größe

(siehe Tab. 2)

Die Ruhemotorschwelle lag bei den Probanden im Mittel bei 42% ± 8% SD (SD = Standardabweichung) maximaler Stimulatorleistung links und 46% ± 8% SD rechts. Damit war die Reizstärke auf der linken dominanten Hemisphäre signifikant niedriger als auf der nicht-dominanten rechten Hemisphäre (**p=.000; df=1; F=28.524). Zwischen den Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied (p=.437; df=4; F=.957).

Die evozierten Test-MEP waren bei Stimulation der linken Hemisphäre mit durchschnittlich 0.70mV ± 0.59mV SD gegenüber 0.58mV ± 0.39mV SD bei Stimulation der rechten Hemisphäre signifikant höher (*p=.031; df=1; F=4.879). Ein Gruppenunterschied trat auch hier nicht auf (p=.717; df=4; F=.526).

		MD f+	MD f-	Angehörige	Musiker	Kontrollen
RMT (%)	links	40 ± 6	44 ± 10	43 ± 9	42 ± 9	41 ± 6
	rechts	43 ± 6	49 ± 9	47 ± 8	44 ± 9	46 ± 9
MEP (mV)	rechts	.88 ± .80	.62 ± .57	.60 ± .39	.61 ± .39	.85 ± .77
	links	.63 ± .50	.67 ± .33	.60 ± .47	.44 ± .19	.51 ± .28

Tabelle 2: Ruhemotorschwellen in % der maximalen Stimulatorleistung, MEP-Amplituden in mV bei 120% RMT. Angegeben ist jeweils die Standardabweichung.

3.1.2 Interhemisphärische Inhibition

Um das Ausmaß der interhemisphärischen Inhibition darzustellen wurden die evozierten MEP-Amplituden jeden Interstimulusintervalls in Relation zur Amplitude nach Einzelpuls (=100%) gestellt. Nach der Seite des Testpulses in zwei verschiedenen Diagrammen getrennt wird jede Gruppe durch eine gesonderte Linie dargestellt. Angegeben ist jeweils der Standardfehler (siehe Abb. 3 + 4).

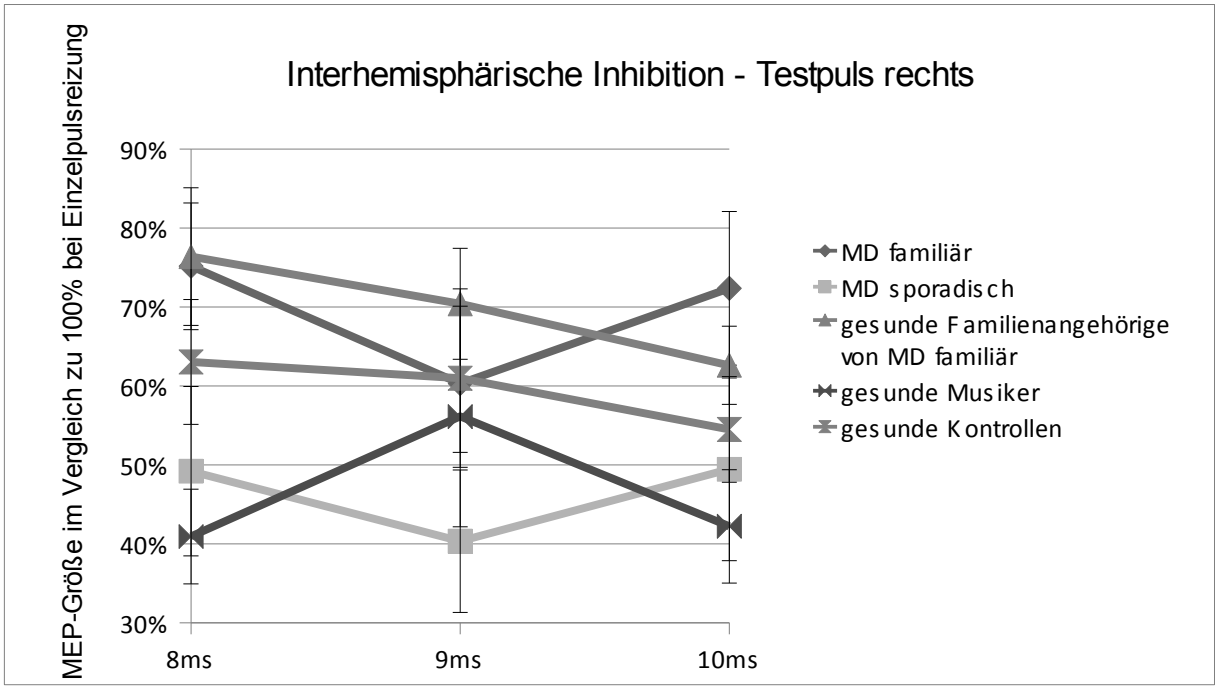

Abbildung 3: Interhemisphärische Inhibition bei Testpuls über der rechten Hemisphäre als MEP-Größen bei Interstimulusintervallen 8, 9 und 10ms in Relation zur MEP-Größe bei Einzelpulsreizung. Angegeben ist jeweils der Standardfehler.

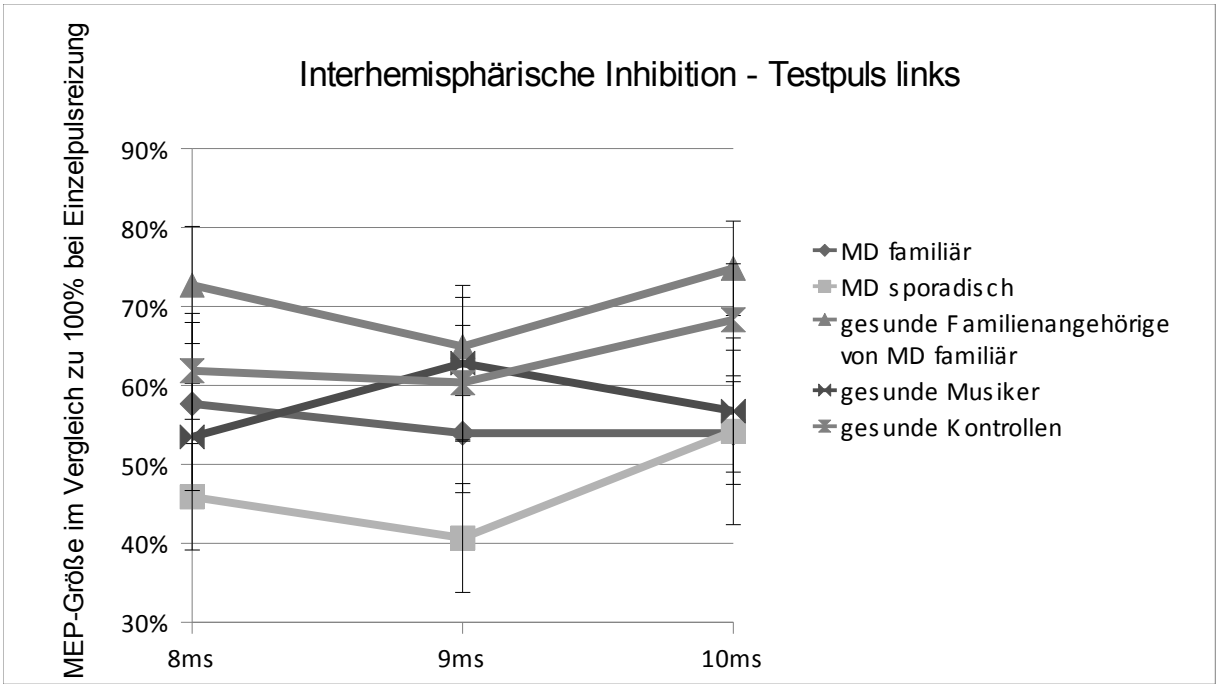

Abbildung 4: Interhemisphärische Inhibition bei Testpuls über der linken Hemisphäre als MEP-Größen bei Interstimulusintervallen 8, 9 und 10ms in Relation zur MEP-Größe bei Einzelpulsreizung. Angegeben ist jeweils der Standardfehler.

Es wurde eine mehrfaktorielle Varianzanalyse mit Innersubjektfaktoren “Seite” (rechts, links) und

“Interstimulusintervall” (8, 9, 10 ms), sowie dem Zwischensubjektfaktor “Gruppe” durchgeführt. Dabei ließ sich für den Faktor “Gruppe” ein Haupteffekt feststellen (*p=.019; df=4; F=3.183).

Rechte und linke Seite unterschieden sich nicht voneinander (p=.893; df=1; F=.018). Auch wurden keine signifikanten Unterschiede verschiedener Interstimulusintervalle gefunden (p=.526; df=2; F=.646). Eine Interaktion der Faktoren “Gruppe” und “Interstimulusintervall” (p=.203; df=8; F=1.400), sowie “Gruppe” und “Seite” (p=.407; df=4; F=1.013) erbrachte ebenfalls keine Signifikanz.

Da der einzige Effekt beim Faktor Gruppe zu finden war und Interaktionen zu anderen Faktoren ausgeschlossen werden konnte, durften für eine Folgeanalyse die Werte beider Seiten und aller Interstimulusintervalle zu einem einzigen Wert zusammengefasst werden (siehe Abb. 5).

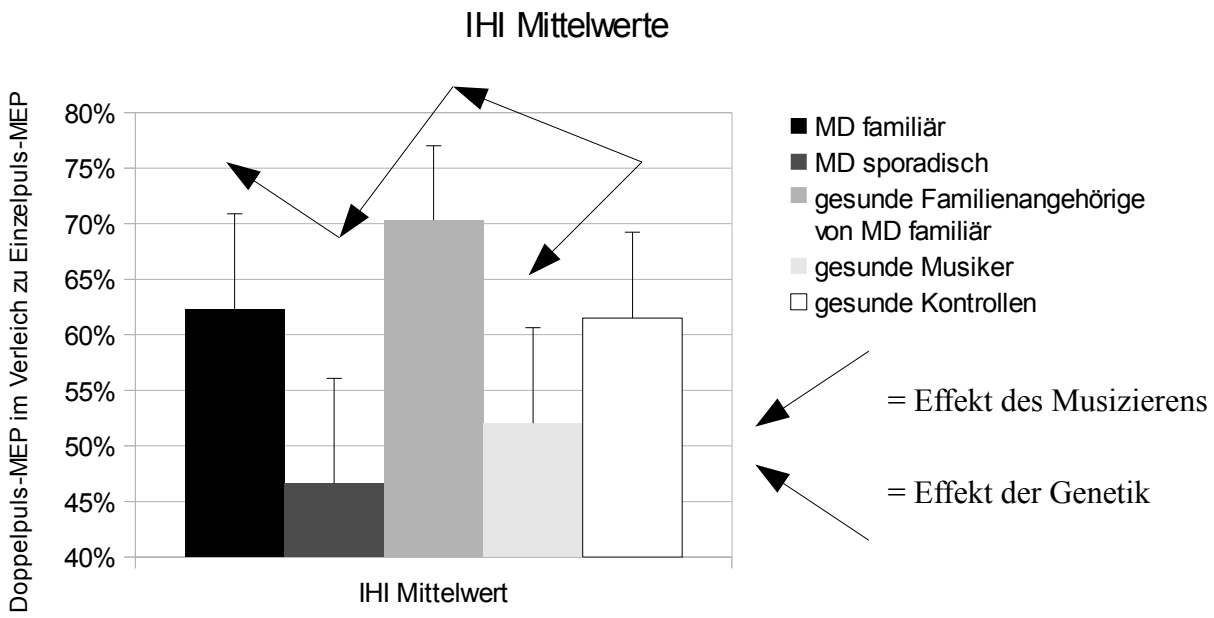

Abbildung 5: IHI Mittelwerte (beide Seiten, alle Interstimulusintervalle). Angegeben ist jeweils der Standardfehler. Mit eingefügten Pfeilen wird der Effekt des Musizierens und der Genetik deutlich gemacht.

In Abbildung 5 fällt auf, dass die Inhibition von den Faktoren “Musizieren” und “Genetische Vorbelastung” beeinflusst zu werden scheint. Der Faktor “Dystonie” scheint keinen alleinigen Effekt auf das Ausmaß der Inhibition zu haben.

So wurden diese neuen Gruppenvariablen gemäß Tab. 3 erstellt.

	MD f+	MD f-	Angehörige	Musiker	Kontrollen
Musizieren	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Genetische Vorbelastung	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
Dystonie	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

Tabelle 3: Einführung neuer Gruppenvariablen "Musizieren", "Genetische Vorbelastung" und "Dystonie"

Eine Univariate Varianzanalyse mit zusammengefasstem Inhibitionswert aller ISI und beider Seiten nach Faktoren "Musizieren" und "Genetische Vorbelastung" zeigte signifikant stärkere Inhibition bei Musikern im Vergleich zu Nicht-Musikern (*p=.041; df=1; F=4.341), sowie signifikant schwächere Inhibition bei Genetisch Vorbelasteten im Vergleich zu Genetisch Gesunden (*p=.035; df=1; F=4.611). Dabei stellen beide Voraussetzungen eigenständige Faktoren dar, ohne miteinander zu interagieren (p=.650; df=1; F=.208).

Wie aus dem Diagramm zu vermuten war, erbrachte eine Univariate Varianzanalyse nach dem Faktor "Dystonie" keine Signifikanz (p=.115; df=1; F=2.545).

3.1.3 Ipsilaterale Silent Period

Um die Dauer und Latenz der ipsilateralen Silent Period, sowie die EMG-Aktivität im Vergleich zur Voraktivität (=100%) zu veranschaulichen, wurden Säulendiagramme erstellt, in denen die Probanden-Gruppen jeweils direkt miteinander verglichen werden können. Es wurde jeweils der Standardfehler mit angegeben (siehe Abb. 6-11)

Für alle drei Zielwerte Latenz, Dauer und Inhibition wurden jeweils mehrfaktorielle Varianzanalysen durchgeführt. Innersubjektfaktor war "Seite" (rechts, links), als Zwischensubjektfaktor wurde "Gruppe" definiert. Die verschiedenen Reizintensitäten (150% RMT, 175% RMT) wurden jeweils getrennt voneinander untersucht.

3.1.3.1 Latenz

(siehe Abb. 6 und 7)

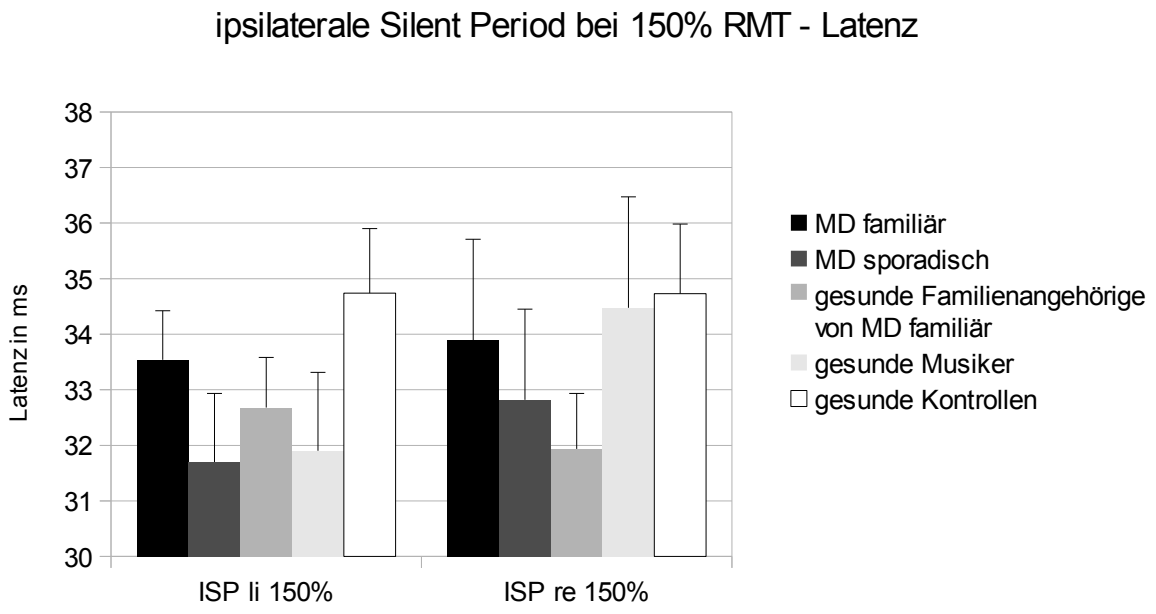

Abbildung 6: ipsilaterale Silent Period. Latenz bei 150% RMT. Angegeben ist der Standardfehler. Es zeigt sich weder ein Gruppen- noch ein Seitenunterschied.

Bei Betrachtung der Latenz bei 150% RMT konnte kein Haupteffekt für den Faktor "Gruppe" gefunden werden (p=.466; df=4; F=.906). Auch eine Seitendifferenz lag nicht vor (p=.286; df=1; F=1.157).

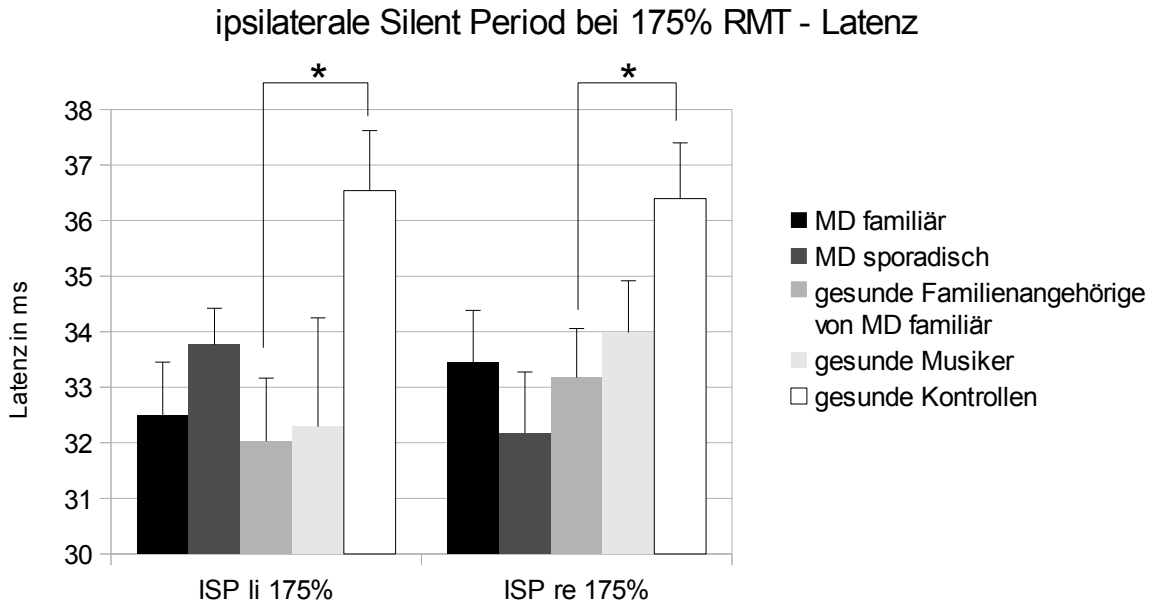

*Abbildung 7: ipsilaterale Silent Period. Latenz bei 175% RMT. Angegeben ist der Standardfehler. Haupteffekt Gruppe: *p=.036. Familienangehörige setzen sich (gemittelt für beide Seiten) am stäksten von den Kontrollen ab (*p=.025; korrigiert nach Bonferroni).*

Bei Analyse der Latenz bei 175% RMT zeigt sich ein deutlicher Gruppeneffekt (*p=.036; df=4; F=2.744). Es fällt auf, dass nur die gesunden Kontrollen die nach Meyer, 2002 geltende normwertige Latenz von 36ms aufweisen (Pascual-Leone 2002). Bei allen anderen Gruppen ist diese zum Teil deutlich verkürzt. So unterscheiden sich bei Betrachtung beider Seiten Familienangehörige am stärksten von den Kontrollen (*p=.025; korrigiert nach Bonferroni). Welche Merkmale spielen für den gefundenen Gruppeneffekt eine Rolle? Die Gruppe der gesunden Musiker unterscheidet sich von der Kontrollgruppe einzig durch das Merkmal "Musizieren", die Gruppe der Angehörigen einzig durch das Merkmal "Genetische Vorbelastung". Das Merkmal "Dystonie" wird also durch das Musizieren überlagert und scheint keine entscheidende Rolle zu spielen.

Da sich die Seiten nicht voneinander unterschieden (p=.513; df=1; F=.433) und es keine Interaktion zwischen den Faktoren "Seite" und "Gruppe"gab (p=.500; df=4; F=.848), konnten Latenzen beider Seiten zu einem Mittelwert zusammengefasst werden (siehe Tab. 4).

	MD f+	MD f-	Angehörige	Musiker	Kontrollen
Mittlere Latenz in ms	33.3 ± 3	32.4 ± 2	32.5 ± 4	33.2 ± 4	35.6 ± 3

Tabelle 4: Mittlere Latenz zum Auftreten der iSP. Angaben in ms mit Standardabweichung. Nur die Kontrollgruppe zeigt eine nach Meyer, 2002 normale Latenz.

In einer univariaten Varianzanalyse wurden daraufhin die gemittelten Latenzen nach den Merkmalen "Musizieren" und "Genetische Vorbelastung" analysiert. Darin konnte für Probanden mit genetischer Vorbelastung eine signifikant kürzere Latenz gegenüber solchen ohne genetische Vorbelastung gezeigt werden (*p=.023; df=1; F=5.442). Auch Musiker zeigten gegenüber Nicht-Musikern einen deutlichen Trend (p=.094; df=1; F=2.882).
Eine positive Interaktion zwischen "Musizieren" und "Genetische Vorbelastung" (*p=.029; df=1; F=4.983) erklärt sich aus der Gleichrichtung der Effekte bei Überlagerung beider Merkmale in der Gruppe der familiären Musikerdystonie-Patienten.

Das Merkmal "Dystonie" spielte gemäß der Schlussfolgerungen aus Abbildung 6 und 7 keine Rolle (p=.427; df=1; F=.638).

3.1.3.2 Dauer

(siehe Abb. 8 und 9)

Eine Analyse der ipsilateralen Silent Period Dauer ergab weder für 150% RMT noch für 175% RMT einen Gruppenunterschied (150% RMT: p=.704; df=4; F=.544 / 175% RMT: p=.905; df=4; F=.176).

Die Dauer betrug bei 150% RMT im Gruppenmittel 25.6ms ± 7ms SD, im Vergleich zu 30.2ms ± 7ms SD bei 175% RMT.

Eine Seitendifferenz ließ sich für keine der Reizintensitäten ausmachen (150% RMT: p=.393; df=1; F=.741 / 175% RMT: p=.966; df=1; F=.002).

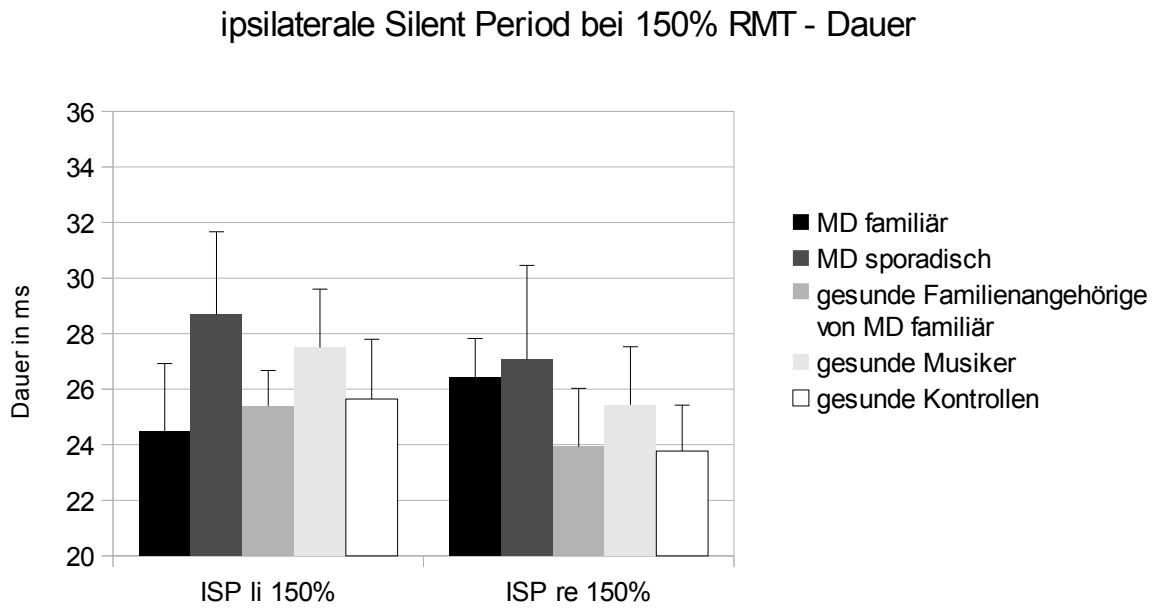

Abbildung 8: Dauer der Silent Period bei 150% RMT. Angegeben ist der Standardfehler. Es zeigt sich weder ein Gruppen- noch ein Seitenunterschied.

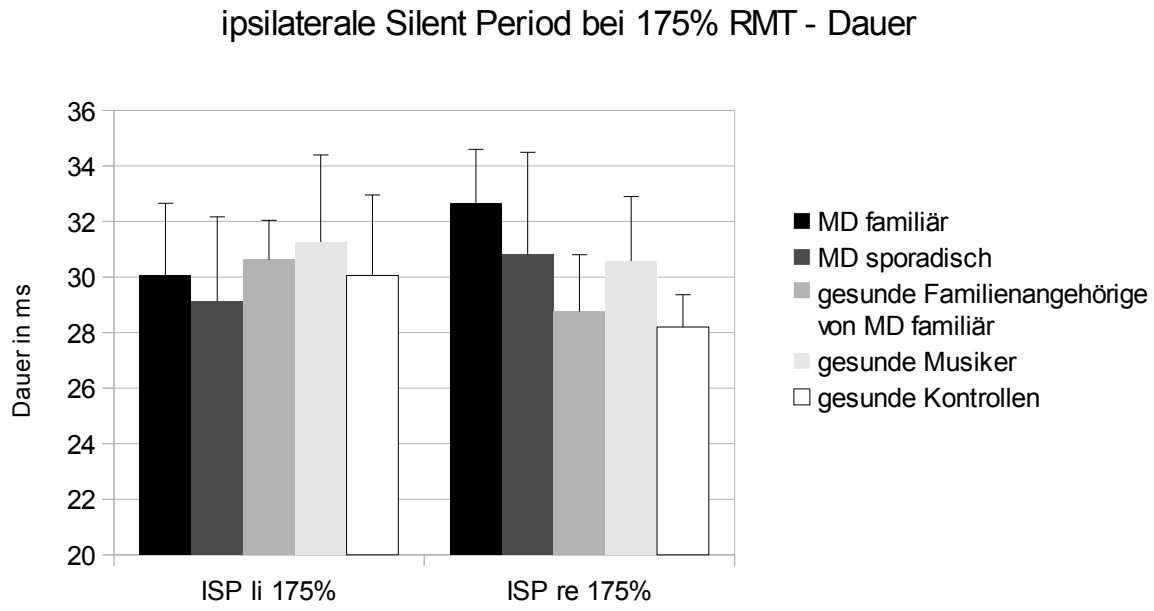

Abbildung 9: Dauer der Silent Period bei 175% RMT. Angegeben ist der Standardfehler. Es zeigt sich weder ein Gruppen- noch ein Seitenunterschied.

3.1.3.3 Inhibition

(siehe Abb. 10 und 11)

Bezüglich des Ausmaßes der Inhibition unterschieden sich die Gruppen weder für die Reizintensität 150% RMT (p=.682; df=4; F=.575), noch für 175% RMT (p=.352; df=4; F=1.127).

Bei geringerer Reizstärke ergab sich eine signifikante Seitendifferenz: Die Inhibition der linken Hemisphäre, also der rechten Hand war mit durchschnittlich 48% ± 1% SD geringer ausgeprägt als die der rechten Hemisphäre, also der linken Hand mit 46% ± 1% SD (*p=.039; df=1; F=4.453). Bei höherer Reizstärke war diese Seitendifferenz nicht zu sehen (p=.599; df=1; F=.280). Bei genauerem Betrachten von Abbildung 9 fällt auf, dass nicht alle Gruppen diesen Seitenunterschied zeigen. Sowohl familiäre Dystonie-Patienten als auch deren Familienangehörige weisen keinen Seitenunterschied auf.

Um diesen Umstand zu beweisen, wurde für die Inhibition bei 150% RMT eine multifaktorielle Varianzanalyse mit Innersubjektfaktor “Seite” und Zwischensubjektfaktor “Genetische Vorbelastung” durchgeführt. Hier zeigte sich, wie nach Abb. 9 zu erwarten war, eine Interaktion zwischen den Faktoren “Seite” und “Genetische Vorbelastung” (*p=.048; df=1; F=4.048).

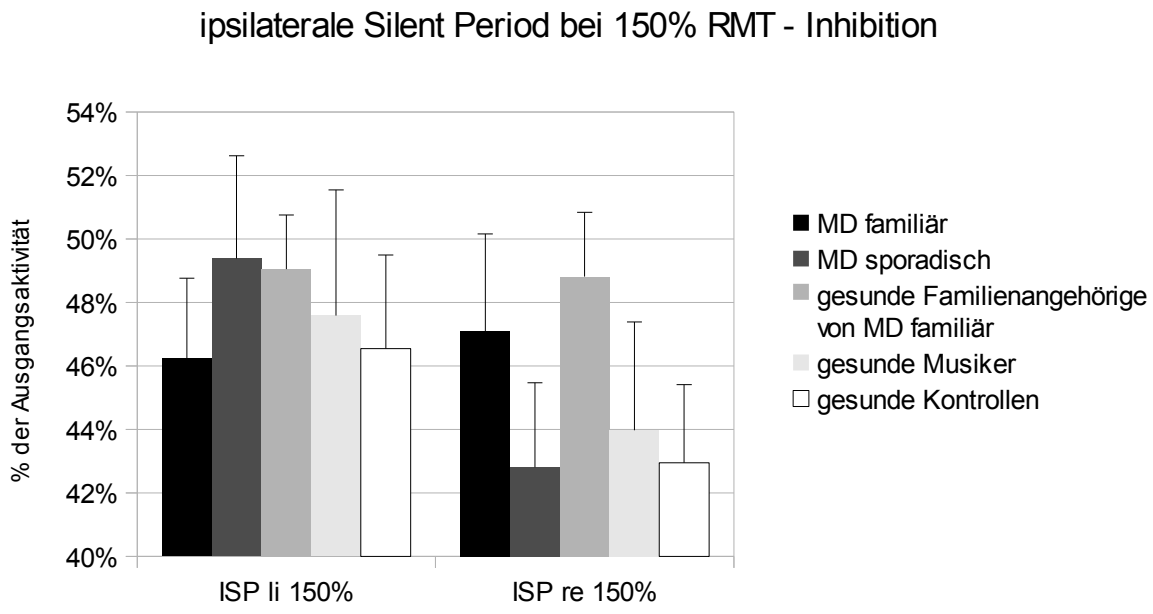

*Abbildung 10: Ausmaß der Silent Period bei 150% RMT in % zur Ausgangsaktivität. Angegeben ist der Standardfehler. Die Gruppen unterscheiden sich nicht voneinander. Die Inhibition der rechten Hand ist stärker ausgeprägt als die der linken Hand (*p=.039).*

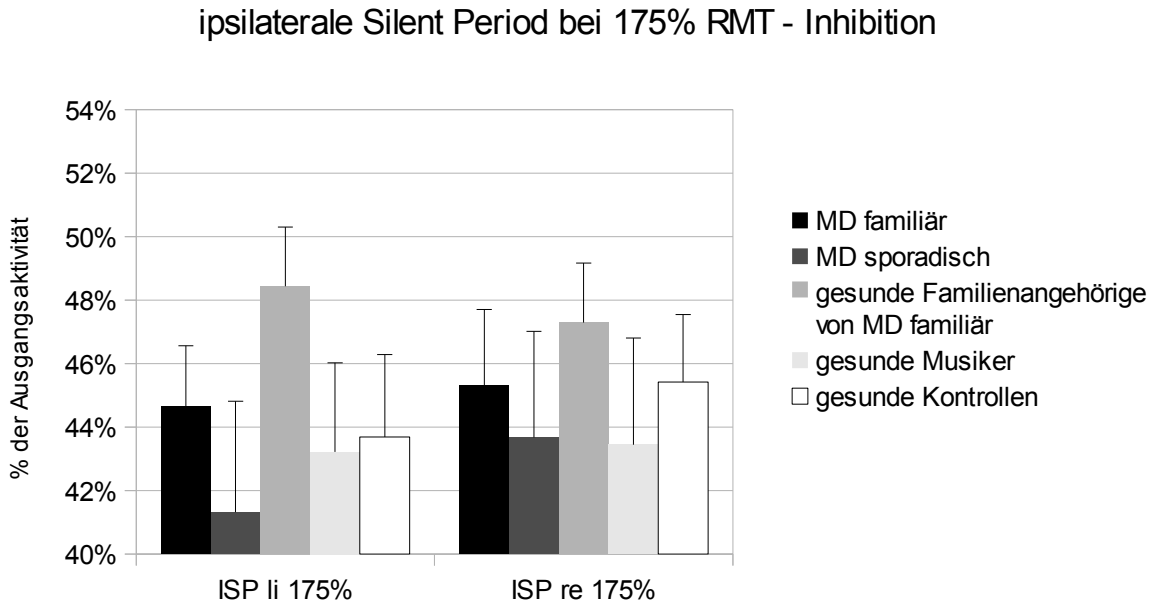

Abbildung 11: Ausmaß der Silent Period bei 175% RMT in % zur Ausgangsaktivität. Angegeben ist der Standardfehler. Es zeigt sich weder ein Gruppen- noch ein Seiteneffekt.

3.1.4 Kontralaterale Silent Period

Zur Veranschaulichung der Latenz zwischen Magnetstimulus und Beginn der kontralateralen Silent Period, sowie deren Dauer wurde jeweils ein Balkendiagramm erstellt, in dem die Gruppen nebeneinander dargestellt sind. Angegeben ist jeweils der Standardfehler (siehe Abb. 12-15).

Analog zur Analyse der ipsilateralen Silent Period wurden für die Zielwerte Latenz und Dauer jeweils mehrfaktorielle Varianzanalysen durchgeführt. Innersubjektfaktoren war wie oben “Seite” (rechts, links), Zwischensubjektfaktor war “Gruppe”.

Die Reizintensitäten 130% RMT und 175% RMT wurden jeweils getrennt voneinander ausgewertet.

3.1.4.1 Latenz

(siehe Abb. 12 und 13)

Die Latenz war bei appliziertem Testpuls auf der linken, dominanten Hemisphäre signifikant länger als diejenige bei Testpuls auf der rechten, nicht-dominanten Hemisphäre. Dies war sowohl bei einer Reizintensität von 130% RMT der Fall (**p=.000; df=1; F=49.265), als auch bei einer Reizintensität von 175% RMT (**p=.000; df=1; F=44.759).

Ein Haupteffekt für den Faktor “Gruppe” ließ sich für keine der Reizintensitäten feststellen (130% RMT: p=.886; df=4; F=.287 / 175% RMT: p=.499; df=4; F=.850). Auch eine Interaktion zwischen “Gruppe” und “Seite” erbrachte keine Signifikanz (130% RMT: p=.675; df=4; F=.585 / 175% RMT: p=.313; df=4; F=1.215).

Somit lässt sich kein gruppenspezifischer Unterschied der Latenz feststellen.

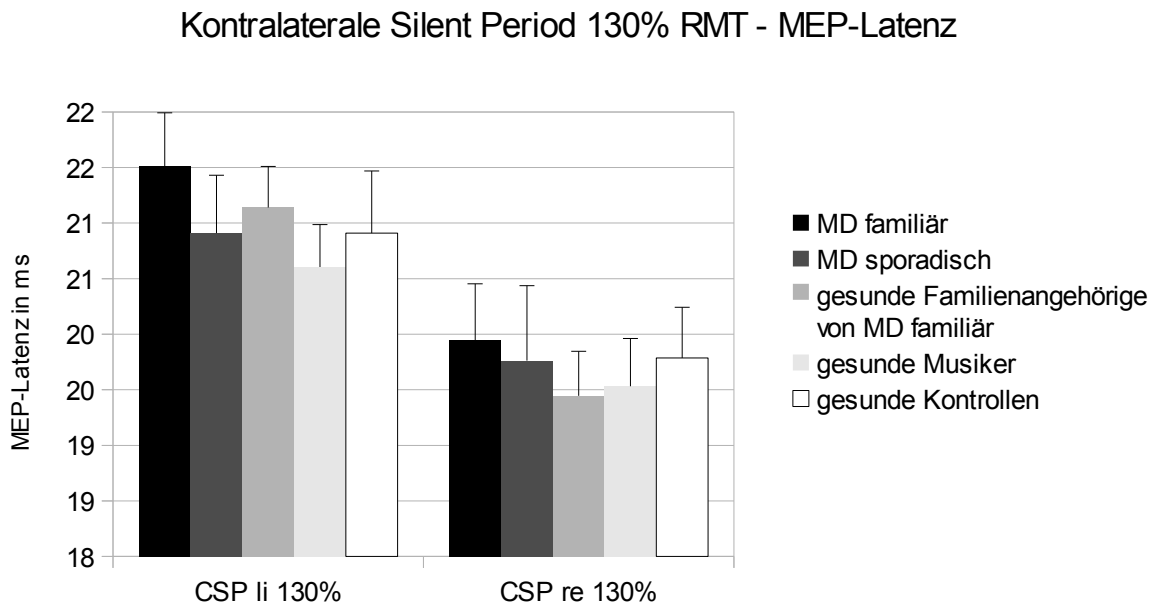

*Abbildung 12: Dargestellt ist die MEP-Latenz bei 130% RMT. Angegeben ist der Standardfehler. Die Seitenangaben beziehen sich auf die Seite der stimulierten Hemisphäre. Bei Stimulation des rechten M1 ist die Latenz hochsignifikant geringer als links (**p=.000). Ein Gruppeneffekt besteht nicht.*

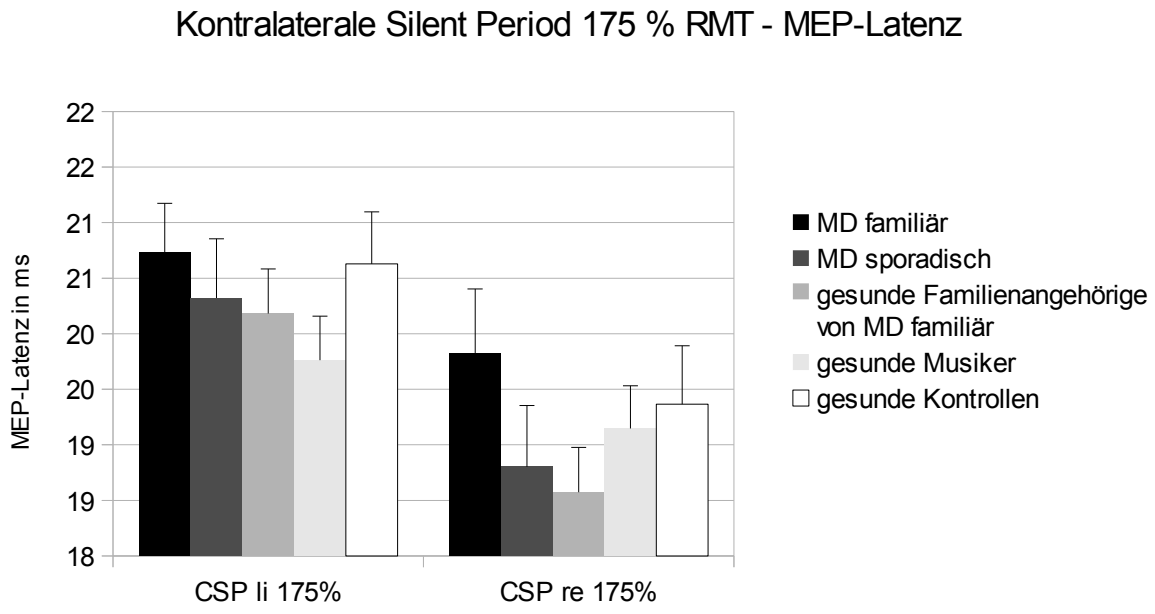

*Abbildung 13: Dargestellt ist die MEP-Latenz bei 175% RMT. Angegeben ist der Standardfehler. Die Seitenangaben beziehen sich auf die Seite der stimulierten Hemisphäre. Bei Stimulation des rechten M1 ist die Latenz hochsignifikant geringer als links (**p=.000). Ein Gruppeneffekt besteht nicht.*

3.1.4.2 Dauer

(siehe Abb. 14 und 15)

Die Analyse der Kontralateralen Silent Period Dauer erbrachte für keine der Reizintensitäten einen Gruppeneffekt (130% RMT: p=.987; df=4; F=.085 / 175% RMT: p=.783; df=4; F=.434).

Auch gab es keine Unterschiede bezüglich der Seite der Testhemisphäre (130% RMT: p=.659; df=1; F=.197 / 175% RMT: p=.400; df=1; F=.719).

Eine Interaktion der Faktoren "Gruppe" und "Seite" bestand ebenfalls nicht (130% RMT: p=.490; df=4; F=.864 / 175% RMT: p=.159; df=4; F=1.707).

Im Mittel lag die Silent Period Dauer bei 130% RMT mit 154ms ± 42ms SD deutlich unter derjenigen bei 175% RMT mit 210ms ± 38ms SD.

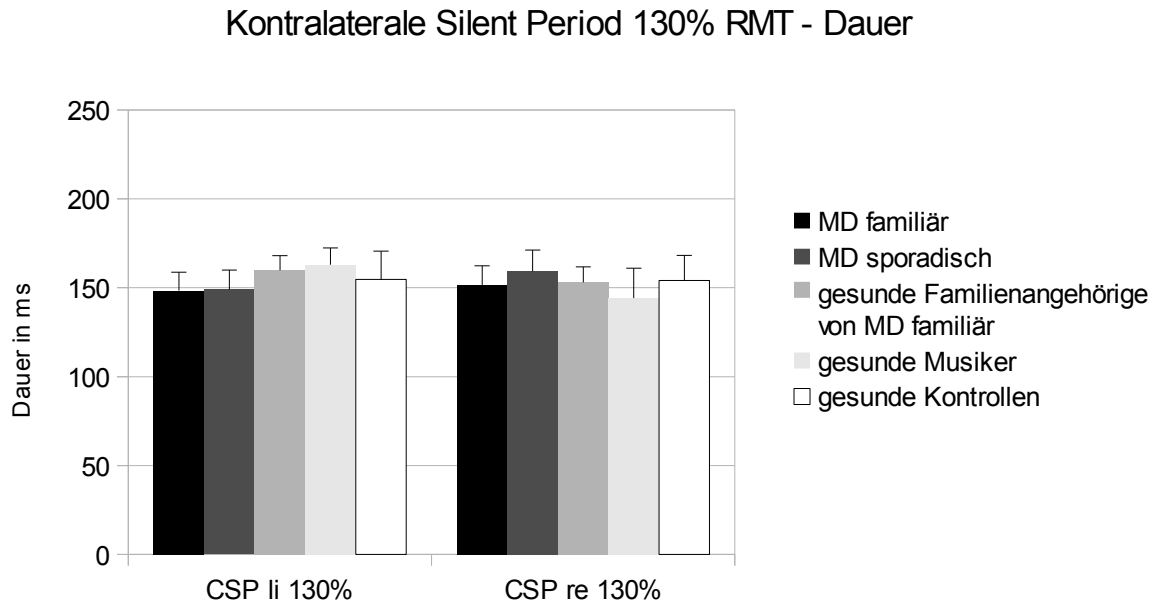

Abbildung 14: Dargestellt ist die Dauer der Silent Period bei 130% RMT. Angegeben ist jeweils der Standardfehler. Die Seitenbezeichnung bezieht sich auf die Seite des applizierten Magnetstimulus. Es lässt sich weder ein Gruppeneffekt, noch ein Seitenunterschied ausmachen.

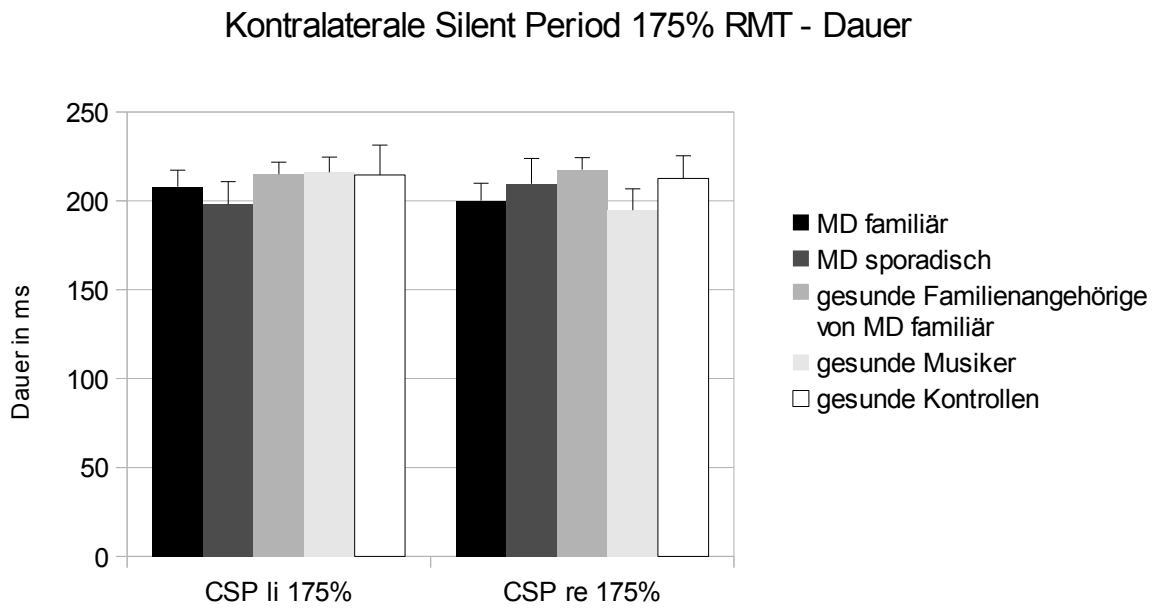

Abbildung 15: Dargestellt ist die Dauer der Silent Period bei 175% RMT. Angegeben ist jeweils der Standardfehler. Die Seitenbezeichnung bezieht sich auf die Seite des applizierten Magnetstimulus. Es lässt sich weder ein Gruppeneffekt, noch ein Seitenunterschied ausmachen.

3.2 Ergebnisse aus Verhaltensmessungen

3.2.1 Spiegelbewegungen

Es wurde ein Säulendiagramm erstellt, aus dem das Ausmaß der Spiegelbewegungen der linken und rechten Hand jeweils im direkten Gruppenvergleich hervorgeht, dargestellt als prozentualer Zuwachs der EMG-Aktivität während der kontralateralen Bewegung im Vergleich zur Voraktivität. Angegeben ist der Standardfehler (siehe Abb. 16).

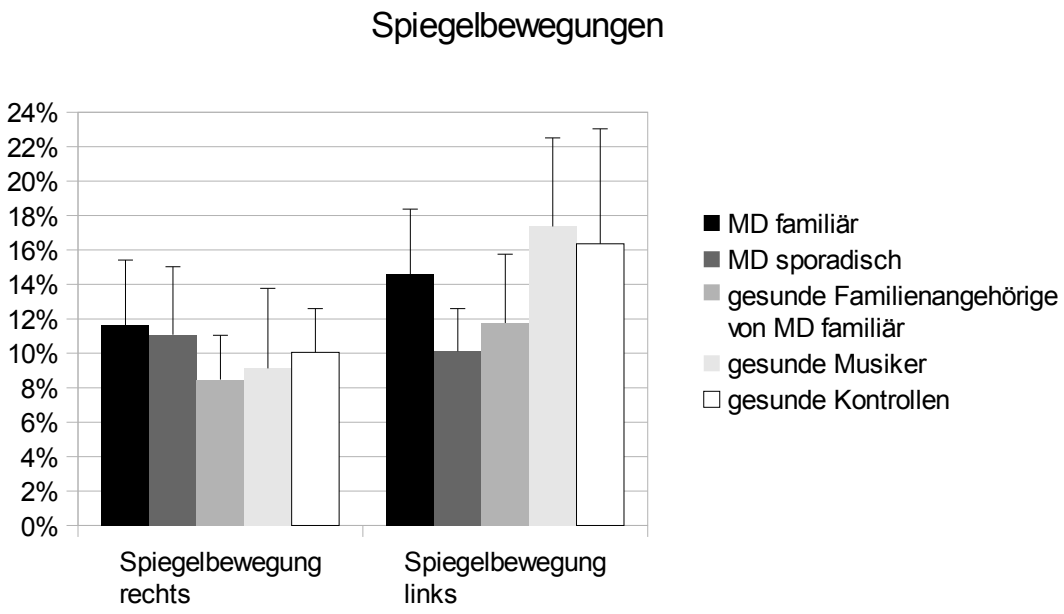

*Abbildung 16: Prozentualer Zuwachs zur Voraktivität bei kontralateraler Fingerbewegung. Dargestellt ist der Standardfehler. Die rechte Hand zeigt signifikant weniger Spiegelbewegung als die linke (*p=.048).*

Eine multivariate Varianzanalyse mit Innersubjektfaktor "Seite" (rechts, links) und Zwischensubjektfaktor "Gruppe" wurde durchgeführt. Trotz hoher Standardabweichung waren die Spiegelbewegungen auf der linken Seite mit durchschnittlich 14% ± 17% SD signifikant ausgeprägter als auf der rechten Seite mit durchschnittlich 10% ± 12% SD (*p=.048; df=1; F=4.064). Die Gruppen unterschieden sich nicht untereinander (p=.925; df=4; F=.222). Auch eine Interaktion der Faktoren "Seite" und "Gruppe" erbrachte keine Signifikanz (p=.679; df=4; F=.579).

3.2.2 Kugellabyrinth-Spiel

Die benötigte Zeit, sowie die begangenen Fehler wurden in zwei getrennten Säulendiagrammen dargestellt. Angegeben ist jeweils der Standardfehler (siehe Abb. 17 und 18).

Für beide Zielwerte wurden einfaktorielle Varianzanalysen durchgeführt. Hierbei ergaben Gruppenvergleiche weder der Zeit (p=.969; df=4; F=.135) noch der Fehler (p=.714; df=4; F=.530) signifikante Unterschiede.

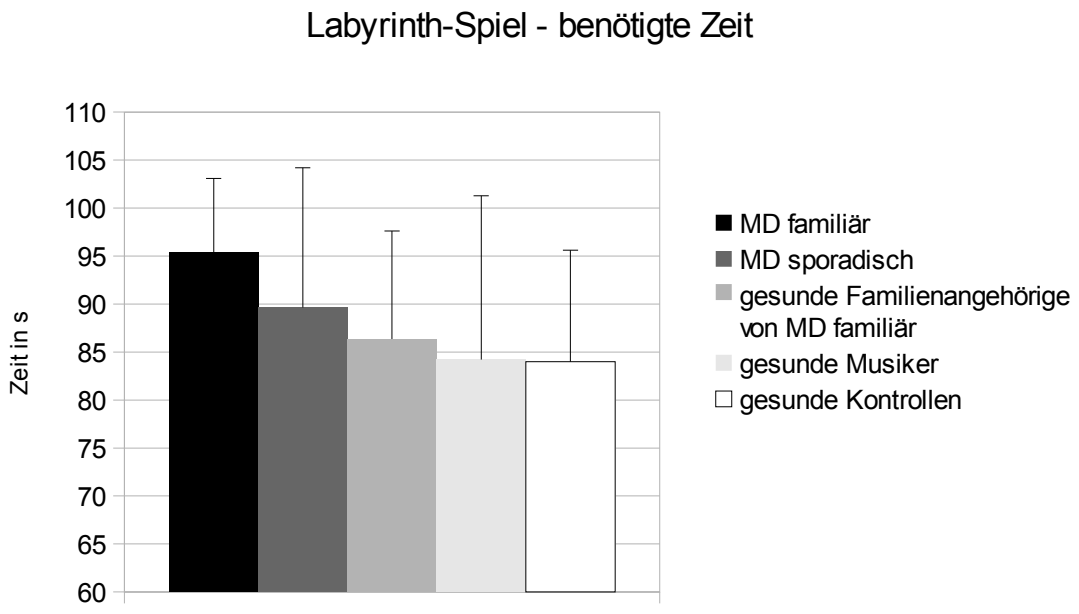

Abbildung 17: Labyrinth-Spiel. Dargestellt ist die benötigte Zeit in Sekunden. Angegeben ist jeweils der Standardfehler. Aufgrund ausgeprägter interindividueller Unterschiede zeigt sich kein Gruppenunterschied (p=.952)

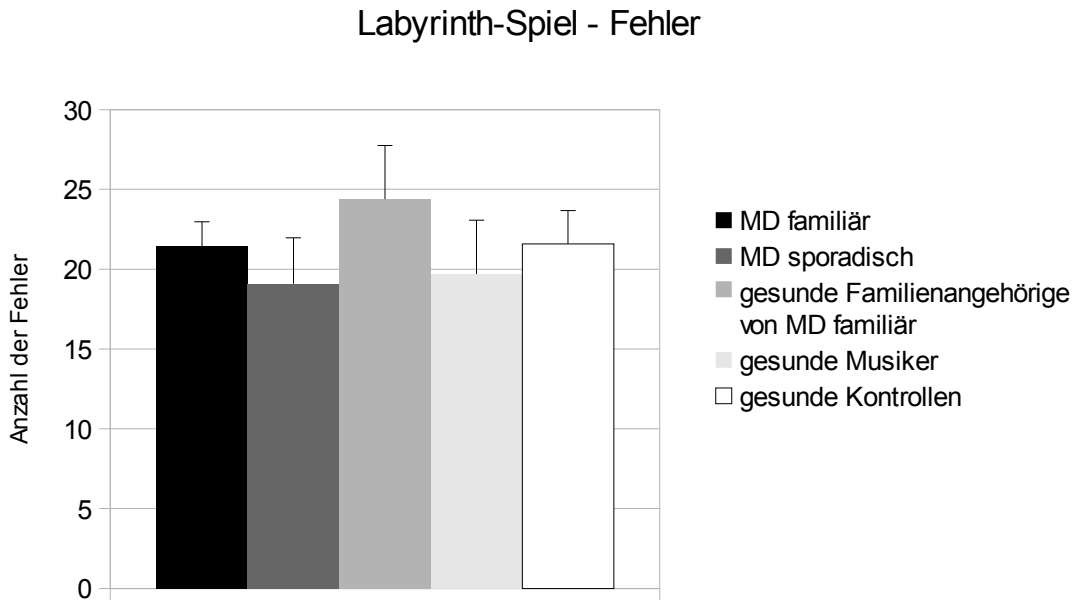

Abbildung 18: Labyrinth-Spiel. Dargestellt ist die Anzahl der Fehler. Angegeben ist der Standardfehler. Ein Gruppeneffekt lässt sich nicht ausmachen (p=.714)

4 Diskussion

4.1 Rekrutierung und Gruppenzuordnung

Um gruppenspezifische Unterschiede bewerten zu können, stellt sich zunächst die Frage wie scharf die Gruppen voneinander getrennt sind. Prinzipiell sind alle Gruppen durch drei Merkmale definiert, welche teilweise keine ideale Trennschärfe bieten:

- Musizieren:

  Als Musiker wurden Probanden eingestuft welche seit dem zehnten Lebensjahr oder früher im Mittel mindestens zwei Stunden pro Tag an ihrem Instrument musizieren. Bei der Beurteilung dieses Merkmals waren wir allein auf die Aussagen der Probanden angewiesen, wodurch eine gewisse Unsicherheit angenommen werden muss. Auch reicht die mittlere Übungsdauer pro Tag und Proband von minimal zwei Stunden bis etwa vier bis fünf Stunden und ist somit interindividuell sehr verschieden.

- Genetik:

  Ein tatsächlich genetischer Hintergrund ist zwar naheliegend, wird jedoch bislang nur angenommen. Trotz genauer Befragungen der Gruppe MD f- kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch hier weitere Fälle von MD vorliegen. Selbst wenn der Betroffene tatsächlich keinen familiären Hintergrund hat, könnte er Genträger sein. Die Rate etwaiger Neumutationen ist nicht bekannt.

- Dystonie:

  Die Dystonie wurde im Konsensusverfahren durch fünf verschiedene Rater, bzw. mit Hilfe der Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale diagnostiziert oder ausgeschlossen (Burke, Fahn et al. 1985; Schmidt, Jabusch et al. 2009). Somit ist dieser Faktor sehr trennscharf.

4.2 Transkranielle Magnetstimulation

4.2.1 Methodische Aspekte und Versuchsbedingungen

Die Transkranielle Magnetstimulation stellt ein etabliertes Verfahren dar, motorische Dysfunktionen auf elektrophysiologischer Basis zu beschreiben. Gerade in der Erforschung von Bewegungsstörungen hat sich die TMS als hervorragendes diagnostisches Mittel erwiesen, um Einblicke in die Pathophysiologie zu erlangen (Curra, Modugno et al. 2002). Trotzdem müssen in Bezug auf die Aussagefähigkeit der Ergebnisse einige Faktoren kritisch betrachtet werden.

Ein entscheidender Faktor für die Verwertbarkeit der Ergebnisse ist eine während der Untersuchung gleichbleibende Aufmerksamkeit, da diese in hohem Maße die Exzitabilität des motorischen Systems beeinflusst. Leider kann diese besonders schlecht kontrolliert werden. Um interindividuelle Unterschiede in der Aufmerksamkeit zu minimieren, wurden die Untersuchungsbedingungen soweit wie möglich standardisiert. So wurden während der Untersuchung beispielsweise möglichst wenig akustische Reize geboten (Gespräch / Musik / Lärm); die Reihenfolge der Durchführung der verschiedenen Versuchsparadigmen wurde bei allen Probanden beibehalten. Trotzdem konnten aus logistischen Gründen andere wichtige Bedingungen wie die Uhrzeit (z.B. Mittagsmüdigkeit / Abend), Jahreszeit (z.B. frühe Dunkelheit), Temperatur im Raum und viele weitere ex-, aber auch intrinsische Faktoren nicht oder nur unzureichend kontrolliert werden.

Ein weiteres methodisches Problem stellte das Überhitzen der Spulen dar. Gerade bei Probanden mit hoher Ruhemotorschwelle und konsekutiv höheren Stimulatorleistungen während der Untersuchungen schalteten sich die TMS-Stimulatoren zwischenzeitig bis zur genügenden Abkühlung der Spulen aus. Auf diese Weise verlängerte sich die Untersuchung einzelner Probanden erheblich. Als Konsequenz sind Unterschiede z.B. der Konzentration der Probanden nicht auszuschließen. Wünschenswert wären integrierte Kühlsysteme mittels Luft oder Wasser, wie sie vor allem in der repetitiven TMS genutzt werden.

Die Auswertung der Daten mittels Signal 2.1 wurde für die Daten zur ipsi- und kontralateralen Silent Period manuell ausgeführt. Zwar wurden alle Datensätze vom selben Untersucher nach genauen, standardisierten Regeln analysiert, trotzdem gab es gerade in der Bestimmung der Dauer der Silent Period einen gewissen Spielraum. Um gerichtete Effekte zu vermeiden, wurden die Auswertungsdateien bzw. -ordner lediglich mit laufend zugeteilten Probandennummern aus zuvor durchgeführten MRT-Untersuchungen versehen. So war eine Zuordnung zu einer bestimmten

Gruppe während der Auswertung nicht möglich.

Trotzdem würde eine automatisierte Auswertungsstrategie, wie sie zur Auswertung der Interhemisphärischen Inhibition zur Verfügung stand, große Vorteile bieten.

4.2.2 RMT und MEP-Größe

Die Höhe der Ruhemotorschwelle und die Amplitude motorisch evozierter Potentiale reflektieren die Exzitabilität des motorischen Kortex, in welchem Motoneurone sowohl direkt, als auch über kleinere Interneurone depolarisiert werden. Aber auch direkte spinale Mechanismen scheinen einen Einfluss auf die Exzitabilität zu haben, wobei die genauen Mechanismen noch unklar bleiben und kontrovers diskutiert werden (Jasvinder 2012).

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass beide Größen keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen aufweisen. Somit stimmen die Ergebnisse mit denen vorheriger Studien überein, die diesbezüglich keine Unterschiede zwischen Musikern und Nicht-Musikern (Rosenkranz, Williamon et al. 2007), sowie zwischen Dystonie-Patienten und Kontrollgruppen gefunden haben (Ridding, Sheean et al. 1995; Siebner and Ziemann 2007). Aber auch eine genetische Vorbelastung scheint keinen Einfluss auf die Exzitabilität des motorischen Systems zu haben.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen weiterhin eine deutliche Asymmetrie des motorischen Kortex. So war die Reizschwelle zur Auslösung eines MEP bei allen Gruppen über der linken Hemisphäre signifikant niedriger als diejenige über der rechten Hemisphäre (**p=.000). Zusätzlich waren evozierte Potentiale trotz individuell angepasster Reizintensität bei 120% der jeweils ermittelten RMT bei Stimulation der linken Hemisphäre signifikant größer als solche bei Stimulation der rechten Hemisphäre (*p=.031).

Auch diese Ergebnisse unterstützen Erkenntnisse aus vorangehenden Arbeiten, wobei die Gründe für die Lateralität bislang nicht hinreichend erklärt werden können. Diskutiert werden eine verstärkte Repräsentation des Motokortex in der dominanten Hemisphäre, aber auch Seitenunterschiede im kortikospinalen Trakt, so zum Beispiel eine höhere Anzahl an Nervenfasern zur rechten Körperhälfte (Macdonell, Shapiro et al. 1991; Triggs, Calvanio et al. 1994; Netz, Ziemann et al. 1995; Triggs, Calvanio et al. 1997; Baumer, Dammann et al. 2007).

4.2.3 Interhemisphärische Inhibition

Dieses Versuchsparadigma wurde 1992 von Ferbert et al. beschrieben. Sie erkannten, dass ein konditionierender Stimulus über dem M1 einer Hemisphäre zu einer Inhibition des M1 der anderen Hemisphäre führen kann, wenn das Interstimulusintervall 6-12ms beträgt. Dabei benutzten sie für den konditionierenden Stimulus leicht überschwellige Reizintensitäten von 110% RMT (Ferbert, Priori et al. 1992). Einige Jahre später konnte gezeigt werden, dass auch längere Interstimulusintervalle von bis zu 50ms zu einer Inhibition führen (Chen, Yung et al. 2003). Kürzere Intervalle von weniger als 6ms hingegen haben keinen Einfluss auf die Auswirkung des Testreizes, was damit zu erklären ist, dass die transkallosale Leitungszeit gerade diese 6-7ms beträgt.

Da die stabilste und stärkste Inhibition auch in jüngeren Studien mit 120% RMT für den konditionierenden Stimulus und mit Interstimulusintervallen von 8-10ms erreicht wurde, wurden auch in dieser Studie 120% Reizintensität für sowohl den konditionierenden, als auch für den Teststimulus benutzt. Die Interstimulusintervalle betrugen 8, 9 und 10ms.

Hypothese dieser Arbeit war, dass sich die Ausprägung der interhemisphärischen Inhibition zwischen den Gruppen unterscheidet. Bislang gibt es nur wenige Arbeiten, in denen dieses Paradigma an Musikern und an Patienten mit fokaler Dystonie getestet wurde. Aus einer Untersuchung von Schlaug et al. geht hervor, dass Musiker ein vergrößertes Corpus Callosum haben, was auf einen erhöhten interhemisphärischen Datenaustausch schließen lässt. Dieser scheint nötig, um dem hohen Maße bimanueller zeitlicher und räumlicher Koordination gerecht zu werden (Schlaug, Jancke et al. 1995). Tatsächlich stellten Ridding et al. 2000 an einer kleinen Gruppe von sechs Musikern fest, dass diese bei kurzen Interstimulusintervallen eine reduzierte IHI haben (Ridding, Brouwer et al. 2000).

Auch Musikerdystonie-Patienten könnten Veränderungen im interhemisphärischen Austausch aufweisen. So konnten Nelson et al. 2010 eine verminderte interhemisphärische Inhibition der affektierten Hand bei Schreibkrampf-Patienten nachweisen (Nelson, Hoque et al. 2010). Inwieweit diese Ergebnisse auf die Musikerdystonie übertragbar sind, war ein Ziel dieser Untersuchung. Besonderes Interesse galt jedoch der Gruppe der gesunden Angehörigen, die sich nur durch die Genetik von der Kontrollgruppe unterschied. Verhalten sich diese bezüglich der IHI wie ihre dystonen Familienangehörigen? Dann wäre ein intermediärer Phänotyp identifiziert, welcher erstmals Ausprägungen der genetischen Variante und somit einen Risikofaktor für die Musikerdystonie aufdecken würde.

Tatsächlich konnte ein signifikanter Gruppenunterschied gefunden werden, der sich auf die

Faktoren “Musizieren” (*p=.41) und “Genetischer Hintergrund” (*p=.35) zurückführen ließ. Dabei führte ein genetischer Hintergrund zu einer verminderten interhemisphärischen Inhibition, während Musizieren diese verstärkte. Entgegen unserer ursprünglichen Erwartung hatte das klinische Phänomen Dystonie per se keinen Einfluss auf die Ausprägung der interhemisphärischen Inhibition (p=1.15).

Veränderungen des interhemisphärischen Austausches können demnach angeboren (Genetik als “trait”) oder erworbenen sein (Musizieren als “state”). Dabei haben weder eine verstärkte, noch eine verminderte Inhibition direkten Einfluss auf die Ausprägung einer Dystonie. Erst bei Zusammentreffen beider Faktoren bildet sich trotz objektiver Normalisierung der IHI eine Dystonie aus (MD f+ haben dieselben IHI-Werte wie gesunde Kontrollen!).

Es kann somit geschlussfolgert werden, dass die interhemisphärische Inhibition eine große Rolle in der Prädisposition zur Musiker-Dystonie und deren tatsächlichem Auftreten nach Trainings-induzierten zentralen Umbauten spielt, dass diese jedoch nicht als alleinige Ursache, sondern als komplexe Folge der Erkrankung zu sehen ist.

Warum die Ergebnisse dieser Studie denen der deutlich kleineren (6 vs. 36 Musiker) Studie von Ridding et al. (Ridding, Brouwer et al. 2000) in Bezug auf die IHI bei Musikern widersprechen, kann nicht abschließend geklärt werden. Methodische Unterschiede lagen nicht vor, daher ist die Erklärung vermutlich im Patientenkollektiv zu suchen. Während die Instrumentengruppen bei Ridding et al. mit 5 Pianisten und einem Gitarrist trotz fehlender Bläser vergleichbar ist, fällt vor allem das unterschiedliche Alter der Probanden auf: Dieses liegt bei Ridding et al. im Mittel bei 21 Jahren, während die Probanden in der vorliegenden Studie mit 48 Jahren erheblich älter waren. Auch das Geschlecht könnte eine Rolle spielen: 83% weibliche Teilnehmer bei Ridding et al. stehen nur 36% in dieser Studie gegenüber.

Bezüglich eines Seitenunterschiedes der IHI liegen bislang konträre Ergebnisse vor. Während in dieser Studie, wie auch früheren Studien von de Gennaro et al. und Ridding et al. (Ridding, Sheean et al. 1995; De Gennaro, Christiani et al. 2004) kein Seitenunterschied gefunden wurde, zeigen andere Untersuchungen zum Teil Lateralitätseffekte. So berichteten Netz et al. 1995 von einer bei 11 Rechtshändern ausgeprägteren Inhibition der linken, dominanten Hemisphäre. Sie benutzten ausschließlich ein Interstimulusintervall von 10ms und untersuchten im Unterschied zum hier vorliegenden Set-up während tonischer Voraktivierung des Musculus interosseus dorsalis I kontralateral zum Zielmuskel. Das Alter der Probanden ist leider nicht bekannt. Auch Bäumer et al. zeigten 2007 einen Seitenunterschied bei 12 gesunden Rechtshändern (Baumer, Dammann et al. 2007). Hier war die Inhibition im Gegensatz zu den Ergebnissen von Netz et al.

jedoch bei Teststimulus über der rechten Hemisphäre ausgeprägter. Während Bäumer et al. unter anderem dieselben Interstimulusintervalle wie in dieser Arbeit benutzen, unterschied sich vor allem das Alter erheblich. Bei ausgeglichener Geschlechterverteilung waren die Probanden mit im Mittel 28 Jahren erheblich jünger als die hier Eingeschlossenen mit 48 Jahren.

Welche Rolle das Alter der Probanden in der Ausprägung der interhemisphärischen Inhibition spielt, muss noch weitergehend untersucht werden. Lange bekannt ist, dass eine IHI in den ersten Lebensjahren aufgrund von Unreife des Corpus Callosum noch nicht nachgewiesen werden kann (Heinen, Glocker et al. 1998). Inwieweit eine gegebenenfalls zeitlebens weitergehende Reifung bzw. Anpassung des Corpus Callosum über die ersten Lebensjahre hinaus Einfluss auf den interhemisphärischen Austausch hat, muss noch in entsprechenden Studien untersucht werden.

4.2.4 Ipsilaterale Silent Period

Ähnlich wie mit dem Protokoll zur Interhemisphärischen Inhibition lässt sich auch mit Hilfe der Ipsilateralen Silent Period (iSP) der transkallosal vermittelte inhibitorische Einfluss des M1 einer Seite auf den M1 der Gegenseite untersuchen. Dabei liegen die Nervenfasern, welche für den inhibitorischen Austausch motorischer Areale beider Hemisphären zuständig sind, vermutlich im anterioren Teil des Corpus Callosum: Bei Patienten mit Läsionen in gerade diesem Teil konnte keine transkallosal vermittelte Inhibition stattfinden (Meyer, Roricht et al. 1995).
Das hier verwendete Protokoll, in dem die Suppression maximaler tonischer Muskelaktivität durch einen stark überschwelligen Magnetstimulus auf ipsilateraler Seite untersucht wird, wurde 1995 von Meyer et al. entwickelt (Meyer, Roricht et al. 1995). Mittlere Werte bei einer Stimulusintensität vergleichbar mit 175% RMT betragen nach Meyer et al. für die Latenz zwischen Stimulus und Beginn der iSP 36ms, sowie für die iSP-Dauer 26ms. Dabei korrelieren sowohl die Dauer, als auch das Ausmaß der EMG-Suppression mit der Stärke der interhemisphärischen Inhibition.

In der vorliegenden Studie zeigte bei 175% RMT nur die Kontrollgruppe die von Meyer et al. gefundene Latenz von 36ms. Alle anderen Gruppen hatten zum Teil signifikant kürzere Latenzen im Sinne einer verkürzten transkallosalen Leitungszeit. Genauere Analysen konnten die Effekte analog zur IHI den Faktoren “Musizieren” (p=.094) und “Genetischer Hintergrund” (*p=.023) zuschreiben. Wie schon bei der IHI beschrieben handelt es sich bei der genetischen Prädisposition um einen “trait”; beim Musizieren um eine erworbene “state” Eigenschaft. Im Unterschied zur IHI tritt bei Zusammentreffen beider Faktoren “trait” und “state” keine messbar stärkere oder abgeschwächte iSP-Veränderung auf. Veränderungen in der ipsilateralen Silent Period können wiederum nicht die

Ursache für die Erkrankung an der Musikerdystonie sein, da weder das alleinige Vorliegen des "state" noch des "trait" mit der Dystonie verknüpft ist. So stellen Veränderungen der Silent Period nur die messbare elektrophysiologische Konsequenz einer komplexeren Störung dar, die noch näher erforscht werden muss.

Bezüglich der Inhibition wurde bei 150% RMT ein deutlicher Seitenunterschied gefunden. Dabei ließ sich die linke, dominante Hemisphäre durch einen Teststimulus über der rechten Hemisphäre deutlich stärker inhibieren als es umgekehrt der Fall war (*p=.039). Dies könnte der Ausdruck einer hohen afferenten Sensibilität des dominanten Motokortex sein, der aufgrund der vermehrten Aktivität und feinmotorischen Beanspruchung im Vergleich zum nicht-dominanten Motokortex einer stärkeren Rückkopplung bedarf.

Warum sich bei der Bestimmung der IHI keine solche Seitendifferenz zeigte, bleibt unklar. Interessanterweise gilt die Seitendifferenz der iSP jedoch ausschließlich für solche Gruppen ohne genetischen Hintergrund. Eine fehlende Seitendifferenz der iSP scheint also wiederum ein prädisponierender Faktor zur Musikerdystonie zu sein. Dabei können die Ergebnisse in Einklang mit denen zur IHI gebracht werden: Sowohl beim Paradigma der IHI, als auch beim Ausmaß der iSP zeigten genetisch Vorbelastete eine geringere Inhibition als genetisch Gesunde. Bei einer Reizstärke von 175% RMT scheint dieser Effekt eine Art Sättigung zu zeigen und ist statistisch nicht mehr nachweisbar.

4.2.5 Kontralaterale Silent Period

Anders als bei der iSP wird bei der Kontralateralen Silent Period (cSP) der Einfluss eines stark überschwelligen Magnetstimulus über M1 auf eine kontralaterale submaximale tonische Muskelaktivität untersucht. Dabei kann die Dauer der cSP je nach Stimulusintensität in kleinen Handmuskeln bis zu 300ms betragen und gilt als robustes Maß für lang anhaltende kortikale Hemmung (Roick, von Giesen et al. 1993). Diese wird durch verschiedene Mechanismen ausgelöst: Während die ersten 50ms hauptsächlich auf spinale und kortikospinale Mechanismen wie der Hyperpolarisation von alpha-Motoneuronen nach der Entladung, Feedback inhibitorischer Renshaw-Zellen und inhibitorischer Modulation des Rückenmarks durch den Motokortex zurückzuführen sind, repräsentieren Anteile jenseits von 100ms gemäß Studienlage ausschließlich intrakortikale inhibitorische Netzwerke auf GABAerger Basis (Krnjevic, Randic et al. 1966; Fuhr, Agostino et al. 1991; Inghilleri, Berardelli et al. 1993; Chen, Lozano et al. 1999).

Trotz ausgeprägter interindividueller Varianz in der Dauer der cSP gibt es Hinweise auf eine Verkürzung der cSP in dystonen Muskeln bei Schreibkrampf-Patienten. Die Verkürzung ist während dystoner Muskelaktivität ausgeprägter als während nicht-dystoner Aktivität (Siebner and Ziemann 2007). Ob eine solche als Hinweis auf verminderte kortikale Hemmung auch bei Musikerdystonie-Patienten zu finden ist, sollte in dieser Studie untersucht werden. Familienangehörige könnten als Zeichen ihrer Prädisposition intermediäre Werte zeigen. Ergebnisse zu Musikern liegen nach aktueller Datenlage bislang nicht vor.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen keinen Gruppenunterschied. Dies könnte bedeuten, dass tatsächlich kein Unterschied vorliegt. Möglich wäre jedoch auch, dass ein tatsächlich vorliegender Unterschied von der hohen interindividuellen Varianz (Orth and Rothwell 2004) verschleiert wird. Wäre dies der Fall, scheint dieses Paradigma ungeeignet, elektrophysiologische Unterschiede bei Musikern, Musikerdystonie-Patienten und genetisch Vorbelasteten weiter zu untersuchen.

4.3 Verhaltensdaten

4.3.1 Kugellabyrinth-Spiel

Mit Hilfe des Kugellabyrinth-Spiels lässt sich die bimanuelle Koordinationsfähigkeit untersuchen. Anzunehmen ist, dass auch diese von interhemisphärischem Austausch durch das Corpus Callosum abhängt. Demnach ist anzunehmen, dass Musiker die beste bimanuelle Koordination haben und somit die besten Ergebnisse bezüglich Zeit und Anzahl der Fehler erzielen. Werte von Angehörigen, die sich zwischen denen Erkrankter und Gesunder einordnen lassen, würden wiederum für die Identifikation eines intermediären Phänotyps sprechen.

Denkbar wäre allerdings auch, dass Musiker aufgrund ihres im Allgemeinen häufig zwanghaften und perfektionistischen Charakters die meiste Zeit benötigen. MD-Patienten könnten sogar noch extremere Werte aufweisen, da diese häufig versuchen, ihre Erkrankung durch vermehrte Übung und Präzisieren ihrer Bewegungsmuster zu bekämpfen (siehe Einleitung).

Die Auswertung der Daten erbrachte keine Signifikanz. Bei Betrachtung der benötigten Zeit bestätigen sich allerdings ansatzweise obige Überlegungen. Erkrankte Musiker brauchen für das Spiel am längsten; am schnellsten waren gesunde Musiker und gesunde Kontrollen, die sich nicht voneinander unterscheiden. Ob diese Unterschiede auf Veränderungen der Persönlichkeit oder interkortikalen Austausch zurückzuführen wären, lässt sich nicht klären.

Auch darf nicht unerwähnt bleiben, dass bei diesem einfachen Spiel noch sehr viele weitere Integrationsmechanismen gefordert werden, so zum Beispiel Konzentration, feinmotorische Fertigkeiten, optische Verarbeitung und viele mehr. So ist es denkbar, dass ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Mechanismen für den Erfolg bei diesem Spiel ausschlaggebend sind und Effekte des interhemisphärischen Austausches überlagern.

4.3.2 Spiegelbewegungen

Als Spiegelbewegungen werden unwillkürliche Mitbewegungen homologer Muskeln einer Körperseite bezeichnet, die sich spiegelbildlich und synchron zur Willkürbewegung der Gegenseite präsentieren. Diese betreffen vor allem kleine distale Muskeln wie zum Beispiel Handmuskeln und sind im Kindesalter physiologisch ausgeprägt, wohingegen sie etwa mit Beginn der zweiten Lebensdekade weitgehend verschwinden (Heinen, Glocker et al. 1998; Meyer, Röricht et al. 1998). Diese Rückbildung der Spiegelbewegungen resultiert aus einer Reifung vor allem inhibitorischer Faserverbindungen des Corpus Callosum sowie des Kortikospinalen Trakts (Rothwell 1991). Trotzdem lassen sich Spiegelbewegungen mit Hilfe sensibler Messtechnik auch bei Erwachsenen nachweisen (Armatas, Summers et al. 1994) und gewähren wie schon die IHI und die iSP Einblicke in den transkallosalen Austausch (Meyer, Röricht et al. 1998).

Tatsächlich ließen sich Spiegelbewegungen in allen Gruppen feststellen. Im Mittel lagen diese für die linke Seite mit 14% Zuwachs zur Voraktivität signifikant über denen der rechte Seite mit 10% (*p=.48). Somit ist dies die erste Arbeit, in der ein Seitenunterschied im Auftreten von Spiegelbewegungen während dynamischer Muskelbewegung der Gegenseite herausgearbeitet werden konnte. Über Gründe hierfür kann nur gemutmaßt werden. Interessant ist jedoch, dass der gefundene Seitenunterschied dem bei der iSP entspricht. Auch dort wurde der linke M1 stärker inhibiert als der rechte (*p=.39). Somit ist dieses Ergebnis ein weiterer Hinweis für die besondere Ausprägung inhibitorischer Regelkreise des linken M1. Besonderes Interesse gilt im Folgenden der Auswertung funktioneller MR-Daten, welche weitere Einblicke in diese gefundene Lateralität gewähren können.

Verwunderlicher Weise beschrieben Armatas et al. 1994 bei vermehrte Spiegelbewegungen auf der rechten Seite während tonischer Aktivität der homologen Muskulatur der Gegenseite. Aufgrund des stark abweichenden Studiendesigns können die Ergebnisse allerdings nicht miteinander verglichen werden. Allerdings legen die beiden Ergebnisse nahe, dass unterschiedliche Mechanismen für die Inhibition der Hemisphären verantwortlich sind. Somit sollte bei weiteren Untersuchungen genaues

Augenmerk auf das Studiendesign gelegt werden.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte nicht gefunden werden, nicht zuletzt da die Daten eine sehr hohe interindividuelle Streuung aufwiesen.

5 Zusammenfassung

Die Musikerdystonie ist eine primäre, fokale und aufgabenspezifische Form der Dystonie, welche ausschließlich professionelle Musiker betrifft und häufig zu deren Karriereende führt.

Nachdem viele Jahre lang angenommen wurde, die Musikerdystonie sei eine rein sporadisch auftretende Erkrankung, legten Ergebnisse jüngster Studien erstmals die Vermutung nahe, dass es sich um ein genetisch mitbedingtes Krankheitsbild handeln könnte.

Um die Hypothese zu testen, ob sich u.a. auf elektrophysiologischer Basis Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen familiär erkrankten Musikerdystonie-Patienten und deren gesunden Familienangehörigen ergäben, die sich unabhängig von den Faktoren "Musizieren" und "Dystonie" rein der Genetik zuschreiben ließen, wurden zunächst geeignete Gruppen gebildet. Diese waren 1. familiär betroffene Musikerdystonie-Patienten, 2. sporadisch betroffene Musikerdystonie-Patienten, 3. gesunde Familienangehörige (Nicht-Musiker), 4. professionelle Musiker, 5. Kontrollen. Dabei wurden die Gruppen 4 und 5 bezüglich Alter, Geschlecht und Instrumentengruppe gematcht.

In TMS-Untersuchungen zeigte sich, dass genetisch Vorbelastete eine signifikant geringere interhemisphärische Inhibition haben als genetisch Gesunde; weiterhin, dass professionelle Musiker eine signifikant stärkere interhemisphärische Inhibition haben als Nicht-Musiker.

Bei Untersuchungen der ipsilateralen Silent Period zeigte nur die Kontrollgruppe eine normwertige Latenz; Verkürzungen in allen anderen Gruppen ließen sich wiederum auf die Faktoren "Musizieren" (Trend) und "Genetik" (signifikant) zurückführen. Beim Ausmaß der ipsilateralen Silent Period zeigten genetisch Gesunde eine signifikante Lateralität mit stärkerer Inhibition der dominanten Hemisphäre, während sich bei genetisch Vorbelasteten keinerlei Seitenunterschied zeigte.

Signifikant stärkere Inhibition der dominanten Hemisphäre konnte auch bei Messungen von Spiegelbewegungen gefunden werden, wo sich allerdings kein Gruppenunterschied ausmachen ließ. Während dynamischer Bewegung der homologen Muskulatur der Gegenseite ließ sich rechts ein Zuwachs von 10% zum Ausmaß tonischer Voraktivität verzeichnen, während dieser auf der linken Seite bei 14% lag.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass sich Gruppenunterschiede, welche sich auf das interhemisphärische, transkallosale Zusammenspiel beziehen, wiederholt auf den angeborenen Faktor Genetik ("trait") und den erworbenen Faktor Musizieren ("state") zurückführen

lassen. Der Zustand “Dystonie” hatte in keiner Untersuchung Auswirkungen.

Die Ergebnisse legen nahe, dass genetische Faktoren existieren, welche für das Auftreten der Musikerdystonie prädisponieren und sich neurophysiologisch erfassen lassen.

Nach Auswertung struktureller und funktioneller MRT-Daten sowie genetischer Untersuchungen, welche im Rahmen dieser Studie am selben Probandenkollektiv durchgeführt wurden, können möglicherweise die betroffenen Gene identifiziert werden. Somit wäre zum einen erstmals eine Form der Risikoanalyse für professionelle Musiker möglich. Zum anderen ließen sich auf genetischer Grundlage ursächliche Veränderungen bei Musikerdystonie identifizieren, um anschließend geeignete Therapien zu entwickeln.

6 Anmerkung

Die Arbeiten um diese Dissertationsschrift sind als Teil eines größeren Projektes in enger Zusammenarbeit mit Frau Anna Simmer entstanden, ihrerseits Doktorandin von Dr. med. Dipl. mus. Alexander Schmidt, Forschungsgruppe Neurogenetik der Universitätsklinik für Neurologie Lübeck. Dabei war Frau Simmer für die MR-Tomographien zuständig, während von mir die in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen durchgeführt wurden.

Eine Publikation der Ergebnisse ist zur Zeit des Druckes dieser Dissertationsschrift in Arbeit.

7 Abkürzungsverzeichnis

cSP	kontralaterale Innervationsstille (contralateral Silent Period)
CT	Computertomographie
EMG	Elektromyographie / Elektromyogramm
Gpe	Globus pallidus externus
Gpi	Globus pallidus internus
IHI	Interhemisphärische Inhibition
ISI	Interstimulusintervall
iSP	ipsilaterale Innervationsstille (ipsilateral Silent Period)
M1	Primär-motorischer Kortex
MEP	motorisch evoziertes Potential
MD	Musikerdystonie
MD f+	Musikerdystonie-Patient mit familiärem Hintergrund (Gruppe 1)
MD f-	Musikerdystonie-Patient ohne familiärem Hintergrund (Gruppe 2)
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RMT	Ruhemotorschwelle
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SMR	Sensory Motor Retuning
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
THS	Tiefenhirnstimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation

8 Literaturverzeichnis

Altenmuller, E. (2003). "Focal dystonia: advances in brain imaging and understanding of fine motor control in musicians." Hand Clin **19**(3): 523-538, xi.

Altenmuller, E. and H. C. Jabusch (2010). "Focal dystonia in musicians: phenomenology, pathophysiology, triggering factors, and treatment." Med Probl Perform Art **25**(1): 3-9.

Armatas, C. A., J. J. Summers, et al. (1994). "Mirror movements in normal adult subjects." J Clin Exp Neuropsychol **16**(3): 405-413.

Augood, S. J., Z. Hollingsworth, et al. (2002). "Dopamine transmission in DYT1 dystonia: a biochemical and autoradiographical study." Neurology **59**(3): 445-448.

Augood, S. J., J. B. Penney, Jr., et al. (1998). "Expression of the early-onset torsion dystonia gene (DYT1) in human brain." Ann Neurol **43**(5): 669-673.

Balash, Y. and N. Giladi (2004). "Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: evidence-based review including meta-analysis of the effect of botulinum toxin and other cure options." Eur J Neurol **11**(6): 361-370.

Bara-Jimenez, W., M. J. Catalan, et al. (1998). "Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand." Ann Neurol **44**(5): 828-831.

Bara-Jimenez, W., P. Shelton, et al. (2000a). "Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia." Neurology **55**(12): 1869-1873.

Bara-Jimenez, W., P. Shelton, et al. (2000b). "Sensory discrimination capabilities in patients with focal hand dystonia." Ann Neurol **47**(3): 377-380.

Barker, A. T., R. Jalinous, et al. (1985). "Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex." Lancet **1**(8437): 1106-1107.

Baumer, T., E. Dammann, et al. (2007). "Laterality of interhemispheric inhibition depends on handedness." Exp Brain Res **180**(2): 195-203.

Bhatia, K. P. and C. D. Marsden (1994). "The behavioural and motor consequences of focal lesions

of the basal ganglia in man." Brain **117 (Pt 4)**: 859-876.

Breakefield, X. O., A. J. Blood, et al. (2008). "The pathophysiological basis of dystonias." Nat Rev Neurosci **9**(3): 222-234.

Bruggemann, N., N. Kock, et al. (2009). "The D216H variant in the DYT1 gene: a susceptibility factor for dystonia in familial cases?" Neurology **72**(16): 1441-1443.

Burke, R. E., S. Fahn, et al. (1985). "Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias." Neurology **35**(1): 73-77.

Butterworth, S., S. Francis, et al. (2003). "Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study." Mov Disord **18**(6): 673-682.

Buttkus, F., V. Baur, et al. (2011). "Single-session tDCS-supported retraining does not improve fine motor control in musician's dystonia." Restor Neurol Neurosci **29**(2): 85-90.

Byl, N. N., A. McKenzie, et al. (2000). "Differences in somatosensory hand organization in a healthy flutist and a flutist with focal hand dystonia: a case report." J Hand Ther **13**(4): 302-309.

Byl, N. N., M. M. Merzenich, et al. (1996). "A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys." Neurology **47**(2): 508-520.

Byl, N. N., S. Nagajaran, et al. (2003). "Effect of sensory discrimination training on structure and function in patients with focal hand dystonia: a case series." Arch Phys Med Rehabil **84**(10): 1505-1514.

Campbell, D. B., J. B. North, et al. (1999). "Tottering mouse motor dysfunction is abolished on the Purkinje cell degeneration (pcd) mutant background." Exp Neurol **160**(1): 268-278.

Candia, V., T. Schafer, et al. (2002). "Sensory motor retuning: a behavioral treatment for focal hand dystonia of pianists and guitarists." Arch Phys Med Rehabil **83**(10): 1342-1348.

Candia, V., C. Wienbruch, et al. (2003). "Effective behavioral treatment of focal hand dystonia in musicians alters somatosensory cortical organization." Proc Natl Acad Sci U S A **100**(13): 7942-7946.

Ceballos-Baumann, A. O., R. E. Passingham, et al. (1995). "Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia." Ann Neurol **37**(3): 363-372.

Chambers, W. W. and J. M. Sprague (1955). "Functional localization in the cerebellum. I. Organization in longitudinal cortico-nuclear zones and their contribution to the control of posture, both extrapyramidal and pyramidal." J Comp Neurol **103**(1): 105-129.

Chase, T. N., C. A. Tamminga, et al. (1988). "Positron emission tomographic studies of regional cerebral glucose metabolism in idiopathic dystonia." Adv Neurol **50**: 237-241.

Chen, R., A. M. Lozano, et al. (1999). "Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings." Exp Brain Res **128**(4): 539-542.

Chen, R., D. Yung, et al. (2003). "Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex." J Neurophysiol **89**(3): 1256-1264.

Cogiamanian, F., S. Barbieri, et al. (2009). "Novel nonpharmacologic perspectives for the treatment of task-specific focal hand dystonia." J Hand Ther **22**(2): 156-161; quiz 162.

Cohen, L. G., M. Hallett, et al. (1989). "Treatment of focal dystonias of the hand with botulinum toxin injections." J Neurol Neurosurg Psychiatry **52**(3): 355-363.

Cole, R., M. Hallett, et al. (1995). "Double-blind trial of botulinum toxin for treatment of focal hand dystonia." Mov Disord **10**(4): 466-471.

Colosimo, C., P. Pantano, et al. (2005). "Diffusion tensor imaging in primary cervical dystonia." J Neurol Neurosurg Psychiatry **76**(11): 1591-1593.

Conti, A. M., S. Pullman, et al. (2008). "The hand that has forgotten its cunning--lessons from musicians' hand dystonia." Mov Disord **23**(10): 1398-1406.

Cowan, J. M., J. C. Rothwell, et al. (1984). "Abnormalities in central motor pathway conduction in multiple sclerosis." Lancet **2**(8398): 304-307.

Curra, A., N. Modugno, et al. (2002). "Transcranial magnetic stimulation techniques in clinical investigation." Neurology **59**(12): 1851-1859.

De Gennaro, L., R. Christiani, et al. (2004). "Handedness is mainly associated with an asymmetry of corticospinal excitability and not of transcallosal inhibition." Clinical Neurophysiology

115(6): 1305-1312.

de Greef, R., A. Maloney, et al. (2011). "Dopamine D2 occupancy as a biomarker for antipsychotics: quantifying the relationship with efficacy and extrapyramidal symptoms." AAPS J **13**(1): 121-130.

Derkinderen, P., T. Rouaud, et al. (2011). "Parkinson disease: the enteric nervous system spills its guts." Neurology **77**(19): 1761-1767.

Dick, D. M., K. Jones, et al. (2006). "Endophenotypes successfully lead to gene identification: results from the collaborative study on the genetics of alcoholism." Behav Genet **36**(1): 112-126.

Djarmati, A., S. A. Schneider, et al. (2009). "Mutations in THAP1 (DYT6) and generalised dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening study." Lancet Neurol **8**(5): 447-452.

Dresel, C., B. Haslinger, et al. (2006). "Silent event-related fMRI reveals deficient motor and enhanced somatosensory activation in orofacial dystonia." Brain **129**(Pt 1): 36-46.

Edwards, M., N. Wood, et al. (2003). "Unusual phenotypes in DYT1 dystonia: a report of five cases and a review of the literature." Mov Disord **18**(6): 706-711.

Eidelberg, D. and D. J. Surmeier (2011). "Brain networks in Huntington disease." J Clin Invest **121**(2): 484-492.

Enders, L., J. T. Spector, et al. (2011). "Musician's dystonia and comorbid anxiety: two sides of one coin?" Mov Disord **26**(3): 539-542.

Etgen, T., M. Muhlau, et al. (2006). "Bilateral grey-matter increase in the putamen in primary blepharospasm." J Neurol Neurosurg Psychiatry **77**(9): 1017-1020.

Fabbrini, G., P. Pantano, et al. (2008). "Diffusion tensor imaging in patients with primary cervical dystonia and in patients with blepharospasm." Eur J Neurol **15**(2): 185-189.

Fahn, S., S. B. Bressman, et al. (1998). "Classification of dystonia." Adv Neurol **78**: 1-10.

Ferbert, A., A. Priori, et al. (1992). "Interhemispheric inhibition of the human motor cortex." J Physiol **453**: 525-546.

Fitzgerald, P. B., S. Fountain, et al. (2006). "A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition." Clin Neurophysiol **117**(12): 2584-2596.

Fletcher, N. A., R. Stell, et al. (1988). "Degenerative cerebellar ataxia and focal dystonia." Mov Disord **3**(4): 336-342.

Foncke, E. M., P. R. Schuurman, et al. (2006). "Suicide after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for dystonia." Neurology **66**(1): 142-143.

Friedman, J. R., C. Klein, et al. (2000). "The GAG deletion of the DYT1 gene is infrequent in musicians with focal dystonia." Neurology **55**(9): 1417-1418.

Fritsch, G. and E. Hitzig (2009). "Electric excitability of the cerebrum (Uber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns)." Epilepsy Behav **15**(2): 123-130.

Fry, H. J., M. Hallett, et al. (1998). "Incoordination in pianists with overuse syndrome." Neurology **51**(2): 512-519.

Fuhr, P., R. Agostino, et al. (1991). "Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **81**(4): 257-262.

Fukaya, C., Y. Katayama, et al. (2007). "Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp." J Neurosurg **107**(5): 977-982.

Garraux, G., A. Bauer, et al. (2004). "Changes in brain anatomy in focal hand dystonia." Ann Neurol **55**(5): 736-739.

Garver, D. L., D. M. Davis, et al. (1976). "Dystonic reactions following neuroleptics: time course and proposed mechanisms." Psychopharmacologia **47**(2): 199-201.

Gasser, T., K. Windgassen, et al. (1998). "Phenotypic expression of the DYT1 mutation: a family with writer's cramp of juvenile onset." Ann Neurol **44**(1): 126-128.

Geddes, L. A. (1999). "d'Arsonval, Physicial and Inventor." IEEE Engineering in Medicine and Biology: 118-122.

Giffin, N. J., S. Benton, et al. (2002). "Benign paroxysmal torticollis of infancy: four new cases and linkage to CACNA1A mutation." Dev Med Child Neurol **44**(7): 490-493.

Guehl, D., E. Cuny, et al. (2009). "Primate models of dystonia." Prog Neurobiol **87**(2): 118-131.

Hallett, M. (2004). "Dystonia: abnormal movements result from loss of inhibition." Adv Neurol **94**: 1-9.

Hallett, M. (2009). "Dystonia: a sensory and motor disorder of short latency inhibition." Ann Neurol **66**(2): 125-127.

Heinen, F., F. X. Glocker, et al. (1998). "Absence of transcallosal inhibition following focal magnetic stimulation in preschool children." Ann Neurol **43**(5): 608-612.

Hung, S. W., C. Hamani, et al. (2007). "Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia." Neurology **68**(6): 457-459.

Ibanez, V., N. Sadato, et al. (1999). "Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp." Neurology **53**(1): 96-105.

Inghilleri, M., A. Berardelli, et al. (1993). "Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction." J Physiol **466**: 521-534.

Ingram, D. A. and M. Swash (1987). "Central motor conduction is abnormal in motor neuron disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **50**(2): 159-166.

Jabusch, H. C., D. Zschucke, et al. (2005). "Focal dystonia in musicians: treatment strategies and long-term outcome in 144 patients." Mov Disord **20**(12): 1623-1626.

Jankovic, J. (2001). "Can peripheral trauma induce dystonia and other movement disorders? Yes!" Mov Disord **16**(1): 7-12.

Jankovic, J. (2004). "Botulinum toxin in clinical practice." J Neurol Neurosurg Psychiatry **75**(7): 951-957.

Jankovic, J. (2006). "Treatment of dystonia." Lancet Neurol **5**(10): 864-872.

Jasvinder, C. (2012). "Motor Evoked Potentials." Retrieved 06.06.2012, 2012, from http://emedicine.medscape.com/article/1139085-overview#a1.

Kaas, J. H. (1991). "Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals." Annu Rev Neurosci **14**: 137-167.

Kaji, R., J. C. Rothwell, et al. (1995). "Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp." Ann Neurol **38**(2): 155-162.

Kamm, C., H. Fischer, et al. (2008). "Susceptibility to DYT1 dystonia in European patients is modified by the D216H polymorphism." Neurology **70**(23): 2261-2262.

Klein, C. (2005). "Movement disorders: classifications." J Inherit Metab Dis **28**(3): 425-439.

Klein, C., M. F. Brin, et al. (1998). "De novo mutations (GAG deletion) in the DYT1 gene in two non-Jewish patients with early-onset dystonia." Hum Mol Genet **7**(7): 1133-1136.

Kock, N., T. V. Naismith, et al. (2006). "Effects of genetic variations in the dystonia protein torsinA: identification of polymorphism at residue 216 as protein modifier." Hum Mol Genet **15**(8): 1355-1364.

Kolbe, H., A. Clow, et al. (1981). "Neuroleptic-induced acute dystonic reactions may be due to enhanced dopamine release on to supersensitive postsynaptic receptors." Neurology **31**(4): 434-439.

Koller, W. C. and B. Vetere-Overfield (1989). "Usefulness of a writing aid in writer's cramp." Neurology **39**(1): 149-150.

Krauss, J. K., W. Seeger, et al. (1997). "Cervical dystonia associated with tumors of the posterior fossa." Mov Disord **12**(3): 443-447.

Krnjevic, K., M. Randic, et al. (1966). "Nature of a cortical inhibitory process." J Physiol **184**(1): 49-77.

Kuoppamaki, M., P. Giunti, et al. (2003). "Slowly progressive cerebellar ataxia and cervical dystonia: clinical presentation of a new form of spinocerebellar ataxia?" Mov Disord **18**(2): 200-206.

Le Ber, I., F. Clot, et al. (2006). "Predominant dystonia with marked cerebellar atrophy: a rare phenotype in familial dystonia." Neurology **67**(10): 1769-1773.

LeDoux, M. S. and K. A. Brady (2003). "Secondary cervical dystonia associated with structural lesions of the central nervous system." Mov Disord **18**(1): 60-69.

LeDoux, M. S., J. F. Lorden, et al. (1993). "Cerebellectomy eliminates the motor syndrome of the genetically dystonic rat." Exp Neurol **120**(2): 302-310.

Lee, H. Y., Y. Xu, et al. (2004). "The gene for paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia encodes an

enzyme in a stress response pathway." Hum Mol Genet **13**(24): 3161-3170.

Lee, M. S. and C. D. Marsden (1994). "Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region." Mov Disord **9**(5): 493-507.

Lencer, R., S. Steinlechner, et al. (2009). "Primary focal dystonia: evidence for distinct neuropsychiatric and personality profiles." J Neurol Neurosurg Psychiatry **80**(10): 1176-1179.

Leube, B., D. Rudnicki, et al. (1996). "Idiopathic torsion dystonia: assignment of a gene to chromosome 18p in a German family with adult onset, autosomal dominant inheritance and purely focal distribution." Hum Mol Genet **5**(10): 1673-1677.

Levy, L. M. and M. Hallett (2002). "Impaired brain GABA in focal dystonia." Ann Neurol **51**(1): 93-101.

Liepert, J., M. Tegenthoff, et al. (1995). "Changes of cortical motor area size during immobilization." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **97**(6): 382-386.

Lim, V., E. Altenmuller, et al. (2003). “Focal dystonia: current theories.” Hum Mov Sci **20**: 875-914

Lim, V. and E. Altenmuller (2003). "Musicians’ cramp: instrumental and gender differences." Med Prob Perf Art **18**: 21-26.

Lo, S. E. and S. J. Frucht (2007). "Is focal task-specific dystonia limited to the hand and face?" Mov Disord **22**(7): 1009-1011.

Macdonell, R. A., B. E. Shapiro, et al. (1991). "Hemispheric threshold differences for motor evoked potentials produced by magnetic coil stimulation." Neurology **41**(9): 1441-1444.

Merton, P. A. and H. B. Morton (1980). "Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject." Nature **285**(5762): 227.

Meunier, S., L. Garnero, et al. (2001). "Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization." Ann Neurol **50**(4): 521-527.

Meyer, B.-U., S. Röricht, et al. (1998). "Topography of fibres in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. ." Ann Neurol(43): 360-368.

Meyer, B. U., S. Roricht, et al. (1995). "Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum." Brain **118 (Pt 2)**: 429-440.

Mezaki, T. (2011). "[Clinical application of botulinum toxin]." Brain Nerve **63**(7): 785-794.

Mills, K. R. and N. M. Murray (1985). "Corticospinal tract conduction time in multiple sclerosis." Ann Neurol **18**(5): 601-605.

Mink, J. W. and W. T. Thach (1991). "Basal ganglia motor control. III. Pallidal ablation: normal reaction time, muscle cocontraction, and slow movement." J Neurophysiol **65**(2): 330-351.

Molloy, F. M., T. D. Carr, et al. (2003). "Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia." Brain **126**(Pt 10): 2175-2182.

Nelson, A. J., D. T. Blake, et al. (2009). "Digit-specific aberrations in the primary somatosensory cortex in Writer's cramp." Ann Neurol **66**(2): 146-154.

Nelson, A. J., T. Hoque, et al. (2010). "Impaired interhemispheric inhibition in writer's cramp." Neurology **75**(5): 441-447.

Nelson, S. H. (1989). "Playing with the entire self: the Feldenkrais method and musicians." Semin Neurol **9**(2): 97-104.

Netz, J., U. Ziemann, et al. (1995). "Hemispheric asymmetry of transcallosal inhibition in man." Exp Brain Res **104**(3): 527-533.

Neychev, V. K., X. Fan, et al. (2008). "The basal ganglia and cerebellum interact in the expression of dystonic movement." Brain **131**(Pt 9): 2499-2509.

Nutt, J. G., M. D. Muenter, et al. (1988). "Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota." Mov Disord **3**(3): 188-194.

O'Dwyer, J. P., S. O'Riordan, et al. (2005). "Sensory abnormalities in unaffected relatives in familial adult-onset dystonia." Neurology **65**(6): 938-940.

Oppenheim, H. (1911). "Uber eine eigenertige Kampfrankheit des kindlichen und jugenlichen Aletrs (Dysbasia Lordotica Progressiva, Dystonia musculorum deformans)." Neurol Zentbl **30**: 1090–1107.

Orth, M. and J. C. Rothwell (2004). "The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse." Clin Neurophysiol **115**(5): 1076-1082.

Ozelius, L. J., J. W. Hewett, et al. (1997). "The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein." Nat Genet **17**(1): 40-48.

Pascual-Leone, A. (2002). Handbook of Transcranial Magnetic Stimualtion, Oxford University Press inc, New York.

Penfield, W. and E. Boldrey (1937). "Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation." Brain **60**: 389-443.

Perlmutter, J. S., M. K. Stambuk, et al. (1997). "Decreased [18F]spiperone binding in putamen in idiopathic focal dystonia." J Neurosci **17**(2): 843-850.

Pettigrew, L. C. and J. Jankovic (1985). "Hemidystonia: a report of 22 patients and a review of the literature." J Neurol Neurosurg Psychiatry **48**(7): 650-657.

Pizoli, C. E., H. A. Jinnah, et al. (2002). "Abnormal cerebellar signaling induces dystonia in mice." J Neurosci **22**(17): 7825-7833.

Playford, E. D., N. A. Fletcher, et al. (1993). "Striatal [18F]dopa uptake in familial idiopathic dystonia." Brain **116 (Pt 5)**: 1191-1199.

Poewe, W. H., A. J. Lees, et al. (1988). "Dystonia in Parkinson's disease: clinical and pharmacological features." Ann Neurol **23**(1): 73-78.

Priori, A. (2003). "Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability." Clin Neurophysiol **114**(4): 589-595.

Priori, A., A. Pesenti, et al. (2001). "Limb immobilization for the treatment of focal occupational dystonia." Neurology **57**(3): 405-409.

Pujol, J., J. Roset-Llobet, et al. (2000). "Brain cortical activation during guitar-induced hand dystonia studied by functional MRI." Neuroimage **12**(3): 257-267.

Ranawaya, R. and A. Lang (1991). "Usefulness of a writing device in writer's cramp." Neurology **41**(7): 1136-1138.

Restivo, D. A., D. Maimone, et al. (2005). "Trismus after stroke/TBI: botulinum toxin benefit and use pre-PEG placement." Neurology **64**(12): 2152-2153.

Ridding, M. C., B. Brouwer, et al. (2000). "Reduced interhemispheric inhibition in musicians." Exp Brain Res **133**(2): 249-253.

Ridding, M. C., G. Sheean, et al. (1995). "Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia." J Neurol Neurosurg Psychiatry **59**(5): 493-498.

Risch, N. J., S. B. Bressman, et al. (2007). "Intragenic Cis and Trans modification of genetic susceptibility in DYT1 torsion dystonia." Am J Hum Genet **80**(6): 1188-1193.

Rizzo, V., H. R. Siebner, et al. (2004). "Shaping the excitability of human motor cortex with premotor rTMS." J Physiol **554**(Pt 2): 483-495.

Roick, H., H. J. von Giesen, et al. (1993). "On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects." Exp Brain Res **94**(3): 489-498.

Rona, S., A. Berardelli, et al. (1998). "Alterations of motor cortical inhibition in patients with dystonia." Mov Disord **13**(1): 118-124.

Rosenkranz, K., A. Williamon, et al. (2005). "Pathophysiological differences between musician's dystonia and writer's cramp." Brain **128**(Pt 4): 918-931.

Rosenkranz, K., A. Williamon, et al. (2007). "Motorcortical excitability and synaptic plasticity is enhanced in professional musicians." J Neurosci **27**(19): 5200-5206.

Rosler, K. M., C. W. Hess, et al. (1989). "Significance of shape and size of the stimulating coil in magnetic stimulation of the human motor cortex." Neurosci Lett **100**(1-3): 347-352.

Rosset-Llobet, J. and S. Fabregas-Molas (2011). "Long-term treatment effects of sensory motor retuning in a pianist with focal dystonia." Med Probl Perform Art **26**(2): 106-107.

Rothwell, J. C. (1991). "Physiological studies of electric and magnetic stimulation of the human brain." Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl **43**: 29-35.

Rothwell, J. C., M. Hallett, et al. (1999). "Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The

International Federation of Clinical Neurophysiology." Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl **52**: 97-103.

Rupniak, N. M., P. Jenner, et al. (1986). "Acute dystonia induced by neuroleptic drugs." Psychopharmacology (Berl) **88**(4): 403-419.

Saint Hilaire, M. H., R. E. Burke, et al. (1991). "Delayed-onset dystonia due to perinatal or early childhood asphyxia." Neurology **41**(2 (Pt 1)): 216-222.

Sander, S. E. and A. Richter (2007). "Effects of intrastriatal injections of glutamate receptor antagonists on the severity of paroxysmal dystonia in the dtsz mutant." Eur J Pharmacol **563**(1-3): 102-108.

Sanghera, M. K., R. G. Grossman, et al. (2003). "Basal ganglia neuronal discharge in primary and secondary dystonia in patients undergoing pallidotomy." Neurosurgery **52**(6): 1358-1370; discussion 1370-1353.

Schicatano, E. J., M. A. Basso, et al. (1997). "Animal model explains the origins of the cranial dystonia benign essential blepharospasm." J Neurophysiol **77**(5): 2842-2846.

Schlaug, G., L. Jancke, et al. (1995). "Increased corpus callosum size in musicians." Neuropsychologia **33**(8): 1047-1055.

Schmidt, A., H. C. Jabusch, et al. (2006). "Dominantly transmitted focal dystonia in families of patients with musician's cramp." Neurology **67**(4): 691-693.

Schmidt, A., H. C. Jabusch, et al. (2009). "Etiology of musician's dystonia: familial or environmental?" Neurology **72**(14): 1248-1254.

Schmidt, A. and C. Klein (2010). "The role of genes in causing dystonia." Eur J Neurol **17 Suppl 1**: 65-70.

Schramm, A., J. Classen, et al. (2007). "Characteristics of sensory trick-like manoeuvres in jaw-opening dystonia." Mov Disord **22**(3): 430-433.

Schuele, S., H. C. Jabusch, et al. (2005). "Botulinum toxin injections in the treatment of musician's dystonia." Neurology **64**(2): 341-343.

Seibler, P., A. Djarmati, et al. (2008). "A heterozygous frameshift mutation in PRKRA (DYT16)

associated with generalised dystonia in a German patient." Lancet Neurol **7**(5): 380-381.

Sethi, K. D. and J. Jankovic (2002). "Dystonia in spinocerebellar ataxia type 6." Mov Disord **17**(1): 150-153.

Sheehy, M. P. and C. D. Marsden (1982). "Writers' cramp-a focal dystonia." Brain **105 (Pt 3)**: 461-480.

Siebner, H. and U. Ziemann (2007). Das TMS-Buch.

Siebner, H. R., J. M. Tormos, et al. (1999). "Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp." Neurology **52**(3): 529-537.

Sterr, A., M. Muller, et al. (1999). "Development of cortical reorganization in the somatosensory cortex of adult Braille students." Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl **49**: 292-298.

Suzuki, K., N. Izawa, et al. (2011). "Interoceptive sensory trick for runner's dystonia." Mov Disord **26**(4): 758-759.

Tagliati, M., J. Shils, et al. (2004). "Deep brain stimulation for dystonia." Expert Rev Med Devices **1**(1): 33-41.

Taira, T. and T. Hori (2003). "Stereotactic ventrooralis thalamotomy for task-specific focal hand dystonia (writer's cramp)." Stereotact Funct Neurosurg **80**(1-4): 88-91.

Tan, E. K. and J. Jankovic (1999). "Botulinum toxin A in patients with oromandibular dystonia: long-term follow-up." Neurology **53**(9): 2102-2107.

Tan, E. K. and J. Jankovic (2000). "Treating severe bruxism with botulinum toxin." J Am Dent Assoc **131**(2): 211-216.

Tas, N., G. K. Karatas, et al. (2001). "Hand orthosis as a writing aid in writer's cramp." Mov Disord **16**(6): 1185-1189.

Tinazzi, M., S. Farina, et al. (2005). "TENS for the treatment of writer's cramp dystonia: a randomized, placebo-controlled study." Neurology **64**(11): 1946-1948.

Triggs, W. J., R. Calvanio, et al. (1997). "Transcranial magnetic stimulation reveals a hemispheric asymmetry correlate of intermanual differences in motor performance." Neuropsychologia **35**(10): 1355-1363.

Triggs, W. J., R. Calvanio, et al. (1994). "Physiological motor asymmetry in human handedness: evidence from transcranial magnetic stimulation." Brain Res **636**(2): 270-276.

Valente, E. M., A. R. Bentivoglio, et al. (2001). "DYT13, a novel primary torsion dystonia locus, maps to chromosome 1p36.13--36.32 in an Italian family with cranial-cervical or upper limb onset." Ann Neurol **49**(3): 362-366.

Waddy, H. M., N. A. Fletcher, et al. (1991). "A genetic study of idiopathic focal dystonias." Ann Neurol **29**(3): 320-324.

Wassermann, E. M. (2002). "Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population." Clin Neurophysiol **113**(7): 1165-1171.

Wenning, G. K., S. Kiechl, et al. (2005). "Prevalence of movement disorders in men and women aged 50-89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study." Lancet Neurol **4**(12): 815-820.

Zeuner, K. E., W. Bara-Jimenez, et al. (2002). "Sensory training for patients with focal hand dystonia." Ann Neurol **51**(5): 593-598.

Zhuchenko, O., J. Bailey, et al. (1997). "Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel." Nat Genet **15**(1): 62-69.

9 Danksagung

Ich danke ganz herzlich all denjenigen Menschen, mit deren Unterstützung es mir erst möglich war, diese Dissertation zu verfassen.

Zunächst möchte ich Prof. Dr. Alexander Münchau danken. Alexander konnte mich mit seiner herzlichen Art und seinem Elan schnell für den Bereich der Bewegungsstörungen begeistern und überließ mir ein für mich ideales Promotionsthema.

Ganz besonders danke ich PD Dr. med. Tobias Bäumer. Als Betreuer meiner Dissertation war Tobi stets ansprechbar und konnte bei jedem technischen, statistischen und organisatorischen Problem helfen. Dank ihm konnte ich einen interessanten Einblick in wissenschaftliches Arbeiten gewinnen.

Danken möchte ich außerdem Anna Simmer für ihre gute Zusammenarbeit und für ihr Organisationstalent, sowie der gesamten Arbeitsgruppe für Bewegungsstörungen am UKE für ihre Hilfsbereitschaft und für viele spannende Präsentationen und Diskussionen.

Natürlich möchte ich auch meinen Eltern, Geschwistern und meinen Freunden für ihre Unterstützung in den letzten Jahren danken. Sie sind immer für mich da, wenn ich sie brauche.

Dankeschön.

10 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Hamburg, den 17.01.2014