

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie des
Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Direktor:
Prof. Dr. med. Christian Gerloff

Modulation der sensomotorischen Integration bei der
primären zervikalen Dystonie durch 1 Hz repetitive TMS des
somatosensorischen Kortex

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
vorgelegt von
Anna-Lena Heidrich (geb. Janzen)
aus Hamburg

Hamburg 2012

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 23.10.2012

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

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

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. T. Bäumer

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. A. May

INHALTSVERZEICHNIS

I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
1 EINLEITUNG	1
1.1 Transkranielle Magnetstimulation	1
1.1.1 <i>Definition</i>	1
1.1.2 <i>Funktionsweise der TMS</i>	2
1.1.3 <i>Ausblick</i>	4
1.2 Dystonie	5
1.2.1 <i>Definition und Klassifikation</i>	5
1.2.2 <i>Zervikale Dystonie (ZD; « Torticollis spasmodicus »)</i>	7
1.2.3 <i>Pathophysiologie</i>	8
1.2.4 <i>Gegenwärtige Diagnostik und Behandlungsoptionen</i>	9
1.2.5 <i>TMS und Dystonie</i>	10
1.3 Fragestellung der Arbeit	14
1.4 Hypothesen	14
2 MATERIAL UND METHODEN	15
2.1 Patienten-/Probandencharakterisierung	15
2.2 Studiendesign	16
2.3 Aufzeichnungssystem	18
2.4 „Sensory perception threshold“ (SPT)	18
2.5 TMS-Schwellen	19
2.6 „Short-latency afferent inhibition“ (SAI)	20
2.7 rTMS Konditionierung	21
3 DATENANALYSE UND STATISTISCHE ANALYSE	22
4 ERGEBNISSE	24
4.1 TMS-Schwellen, TP-Intensität und SPT vor rTMS	24

4.2	rTMS-Effekte auf unkonditionierte MEP-Amplituden.....	25
4.3	SAI-Baseline-Messungen	27
4.3.1	<i>Auswirkungen von konditionierender kutaner D2-Elektrostimulation.....</i>	<i>27</i>
4.3.2	<i>SAI-Differenzen vor rTMS</i>	<i>29</i>
4.4	Effekte der rTMS auf die SAI	31
4.4.1	<i>Auswirkungen von konditionierender kutaner D2-Elektrostimulation nach S1- / M1-rTMS bei ZD-Patienten und Probanden/ Kontrollen</i>	<i>31</i>
4.5	Vergleiche prä-/ post-rTMS, S1-/ M1-rTMS und zwischen den Gruppen	34
5	DISKUSSION	38
5.1.1	<i>Diskussionseinleitung.....</i>	<i>38</i>
5.1.2	<i>Modifizierte Verarbeitung sensorischer Informationen.....</i>	<i>39</i>
5.1.3	<i>rTMS-Effekte auf die SAI und unkonditionierte MEP-Amplituden.....</i>	<i>41</i>
5.1.4	<i>Modulatorische Eigenschaften der rTMS bei Dystonie-Patienten.....</i>	<i>44</i>
5.1.5	<i>Kritikpunkte.....</i>	<i>45</i>
5.1.6	<i>Schlussfolgerung/ Ausblick</i>	<i>45</i>
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	47
II.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
III.	TABELLENVERZEICHNIS	IV
IV.	ANLAGEN	IV
V.	LITERATURVERZEICHNIS.....	V
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	X
	DANKSAGUNG	XI

I. Abkürzungsverzeichnis

AI	Afferente Inhibition
ANOVA	Analysis of Variance
AP	Anterior-posterior
EMG	Elektromyogramm
IDM I	Musculus interosseus dorsalis manus I
ISI	Interstimulusintervall
KP	Konditionierender Puls
LAT	Latenz
M1	Primär motorischer Kortex
mA	Milli Ampère
MEP	Motorisch evoziertes Potenzial
PA	Posterior-anterior
PAS	Paired associative stimulation
RMS	Motorische Ruheschwelle
S1	Primärer somatosensorischer Kortex
SAI	Short-latency afferent inhibition
SEM	Standarderror of the mean
SPT	Sensory perception threshold (sensible Wahrnehmungsschwelle)
SSEP	Somatosensorisch evozierte Potenziale
TBS	Theta Burst Stimulation
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TP	Testpuls
TWSTRS	Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating-Scale
ZD	Zervikale Dystonie

1 Einleitung

1.1 Transkranielle Magnetstimulation

1.1.1 Definition

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) wurde erstmals im 19. Jahrhundert in Paris von dem Arzt und Physiker Jacques-Arsène d'Arsonval (1896) angewandt. In zahlreichen Selbstversuchen mit Starkstromspulen, die schädelnah aufgesetzt wurden, konnte er aufzeigen, dass ein sich zeitlich veränderndes Magnetfeld in der Lage ist, in menschlichen, elektrisch leitfähigen Geweben einen Stromfluss zu induzieren (Geddes 1999).

Später nutzten Merton und Morton (1980) die der TMS verwandte Technik der transkraniellen elektrischen Stimulation (TES), bei der zwischen zwei Oberflächenelektroden ebenfalls ein Stromfluss induziert wurde, der zu einer Depolarisation darunter liegender kortikaler Zellverbände führte und eine Kontraktion kontralateraler Muskeln beobachten ließ (Marsden, Merton et al. 1983). Während sich die Stimulationsmechanismen der TMS und TES auf zellulärer Ebene nicht unterscheiden und beide eine Veränderung des Transmembranpotentials der Zelle herbeiführen, liegt der TMS das Prinzip der elektromagnetischen Induktion nach Faraday zugrunde (1831).

Im Gegensatz zur TMS, müssen bei der TES wesentlich stärkere elektrische Stimuli appliziert werden, um eine Erregungswelle auszulösen, da der Schädelknochen einen hohen elektrischen Widerstand aufweist, während das durch TMS provozierte Magnetfeld dazu ausreicht, diesen problemlos zu überwinden.

1985 stellte Anthony Barker in Großbritannien die moderne, noch heute praktizierte Variante der TMS vor, bei der wesentlich kleinere Magnetspulen zum Einsatz kommen und der Stromkreis durch leistungsfähige Kondensatoren versorgt wird. Durch die kleineren Spulen konnte das Nebenwirkungsspektrum deutlich vermindert und weiterhin der Stimulationsbereich präzisiert werden (Barker, Jalinous et al. 1985).

Etwa ein Jahrzehnt später verbreitete sich der Einsatz der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS); anfangs vor allem im Bereich der Psychiatrie zur Behandlung von Depressionen. Die Stimulation erfolgt hierbei mit Impulssalven, anstelle von einzelnen Magnetfeld-Pulsen.

Die TMS stellt somit ein nicht-invasives und nebenwirkungsarmes Verfahren dar, das in schädelnahen Kortexarealen elektrisch leitende Strukturen durch elektromagnetische Induktion in ihrer Exzitabilität temporär beeinflusst.

1.1.2 Funktionsweise der TMS

Eine Magnetspule wird tangential zum Schädel ausgerichtet platziert. Man unterscheidet zwischen so genannten Rund- und Achterspulen. Bei letzteren wird über jedem einzelnen Ring ein elektrisches Feld erzeugt. Diese Felder überschneiden sich in der Mitte der Spule und laufen auf den Spulengriff zu, wo sie sich summieren. Dadurch kommt es zu einer räumlichen Fokussierung, welche eine präzisere Stimulation ermöglicht.

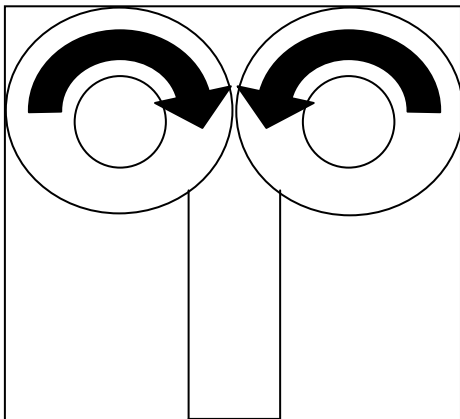


Abbildung 1. Schematische Darstellung einer Achterspule.

Die Spule ist an einen Kondensator, der den Stromkreis speist, angeschlossen. Beruhend auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion, baut sich bei Entladung des Kondensators mit einer Stromstärke von mehreren tausend Ampere über der Spule für die Dauer von 200-600 μ s ein kurzes Magnetfeld mit einer Magnetfeldstärke von 2,5 bis 3 Tesla auf. Dieses elektromagnetische Feld induziert horizontal zur Spulenebene einen Stromfluss im Gewebe, der zu einer Depolarisation kortikaler Neuronenverbände führt. Der Stromfluss im Gewebe ist dem der Spule entgegengesetzt und fällt mit zunehmender Entfernung zur Spule exponentiell ab.

Durch die TMS des motorischen Kortex werden bei tangentialer Stromrichtung und niedriger Reizintensität erfahrungsgemäß in erster Linie Neurone erregt, deren Axone parallel zur Kortexoberfläche verlaufen. Es handelt sich dabei vor allem um

Interneurone, die auf transsynaptischen Weg zu einer Erregung kortikospinaler Pyramidenbahnzellen führen (Amassian, Cracco et al. 1989). Diese indirekte Aktivierung über zum Kortex horizontal verlaufende Interneurone, muss von der direkten Erregung der Pyramidenbahnzellen, die senkrecht zum Kortex stehen, unterschieden werden. Diese ist hauptsächlich durch TES zu erreichen, welche Ströme sowohl in horizontaler, als auch in vertikaler Richtung induzieren kann (Amassian, Quirk et al. 1990). Nur unter bestimmten Voraussetzungen, abhängig von der Leitgeschwindigkeit des Axons, der Stimulationsintensität, sowie der Ausrichtung der Spule kann eine direkte Aktivierung des kortikospinalen Systems beim Menschen auch mittels TMS erreicht werden (Werhahn, Fong et al. 1994; Di Lazzaro, Restuccia et al. 1998; Houlden, Schwartz et al. 1999).

Kurz nach der Stimulation treten deszendierende Erregungswellen auf, die durch Summation zu einer überschwelligeren Erregung motorischer Vorderhornzellen im Rückenmark führen (Day, Rothwell et al. 1987; Amassian, Quirk et al. 1990).

Es werden die so genannten D- und I- Wellen voneinander abgegrenzt. Die D-Welle („direkte“ Welle) zeigt eine frühe Antwort mit unveränderlicher Latenz (LAT) (Patton and Amassian 1954) und steht für eine direkte Stimulation der Pyramidenbahnzellen; sie wird primär durch die TES ausgelöst (Burke, Hicks et al. 1990; Edgley, Eyre et al. 1990; Rothwell, Burke et al. 1994).

Durch die TMS werden typischerweise transsynaptisch über horizontal verlaufende Interneurone I-Wellen („indirekte Welle“) mit längerer und variablerer Latenz erzeugt, die der „D-Response“ um etwa ein bis zwei Millisekunden nachfolgen (Burke, Hicks et al. 1990; Rothwell 1997).

Die durch die Erregungswellen aktivierten spinalen Motorneurone leiten die Erregung über periphere motorische Nervenfasern fort, sodass mittels Oberflächen Elektroden über den zugehörigen Muskeln, kontralateral zum kortikalen Stimulationsgebiet, ein motorisch evoziertes Potenzial (MEP) abgeleitet werden kann.

Weiterhin kommt es bei der Anwendung der TMS neben der Aktivierung kortikospinaler Bahnen, auch zur Erregung von kallosalen (Amassian and Cracco 1987; Ferbert, Priori et al. 1992), kortikobulbären (Meyer, Werhahn et al. 1994) und intrakortikalen inhibitorischen Neuronen (Thomson and Deuchars 1994).

Zudem kommt es in Abhängigkeit von den angewandten Stimulationsparametern und den jeweilig stimulierten kortikalen Neuronen zu einer eher exzitatorischen oder inhibitorischen Wirkung (Rothwell, Thompson et al. 1991). Dies ist ein

entscheidender Aspekt bei der Untersuchung von Aktivitätszuständen neuronaler Regelkreise des motorischen Systems mittels TMS.

Die TMS spielt damit in der neurowissenschaftlichen Forschung zur Exploration neurobiologischer und –physiologischer Zusammenhänge und Funktionen eine große Rolle.

Abzugrenzen ist die Methode der repetitiven TMS (rTMS), die im Unterschied zur Stimulation mit Einzelreizen (TMS) durch Impulssalven über die Stimulation hinaus anhaltende Effekte im Gehirn erzeugen kann.

Sie ist gekennzeichnet durch eine Serie wiederholter Magnetstimuli mit einem definierten Interstimulusintervall. Unterschieden wird zwischen der niederfrequenten (bis 1Hz) und hochfrequenten ($> 1\text{Hz}$) rTMS (Wassermann 1998). Die niederfrequente rTMS führt überwiegend zu inhibitorischen Effekten auf die kortikospinale Erregbarkeit, während die hochfrequente rTMS eher zu einer Zunahme der Erregbarkeit führt.

Erwähnenswert ist auch die darauf aufbauende Methode der Theta Burst-Stimulation (TBS), die kurze sich wiederholende Bursts mit Frequenzen von 50 bis 200 Hz verwendet. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die TBS in der Lage ist, Effekte von noch stärkerem Ausmaß und längerer Dauer als bei der alleinigen rTMS zu erzeugen, welche häufig nur geringe Auswirkungen auf die synaptische Plastizität hat und sich interindividuell hoch variabel zeigt (Maeda, Keenan et al. 2000).

Huang et al (2005) entwickelten ein TBS-Paradigma für die rTMS am Menschen mit kurzen Impulssalven hoher Frequenzen, die sich in festgelegten zeitlichen Abständen wiederholten. Mit ihren Studien konnten sie zeigen, dass TBS lang anhaltende Veränderungen von über einer Stunde Dauer im motorischen System erzeugen kann (Huang, Edwards et al. 2005).

1.1.3 Ausblick

Der wissenschaftliche Einsatz der TMS hat zur Verbesserung des Verständnisses des menschlichen Gehirns und besonders des motorischen Systems beigetragen, genauer der Untersuchung kortikospinaler motorischer Bahnen (Rossini, Caramia et al. 1995).

Neben dem Einsatz in der neurowissenschaftlichen Forschung, vor allem zur Messung intrakortikaler Erregungszustände, eröffnet die TMS durch Anwendung

im Bereich der Therapie und Diagnostik neue Möglichkeiten und Erkenntnisse in Bezug auf definierte neuro-psychiatrische Erkrankungen, wie zum Beispiel die Dystonie, Parkinson-Syndrome oder das Gilles de la Tourette-Syndrom. Weiterhin ist sie von Bedeutung bei neuropsychologischen Fragestellungen. Dies führte zu einer vergleichsweise hohen klinischen Erwartung an die TMS. Die gegenwärtige Studienlage lässt allerdings noch keine abschließende Aussage über die klinische Nützlichkeit der TMS zu.

Gesichert scheint, dass es sich um eine risikoarme und schmerzfreie Methode zur Erforschung menschlicher Hirnstrukturen handelt, da die durch TMS hervorgerufenen biologischen Effekte, wie zum Beispiel eine Steigerung der zerebralen Blutperfusion im stimulierten Kortexareal, sich kaum von einer physiologisch bedingten Aktivität des Gehirns unterscheiden (Meyer, Britton et al. 1992; Siebner, Wiloach et al. 1998) und es durch die TMS im Gegensatz zur TES nicht zu einer Reizung von peripheren Schmerzrezeptoren kommt (Barker, Jalinous et al. 1985; Hess and Ludin 1988; Rossini, Barker et al. 1994).

Erhöhte Risiken durch eine Magnetstimulation ergeben sich jedoch für bestimmte Personengruppen, wie beispielsweise für Epileptiker oder Patienten, die mit zentralnervös wirksamen Medikamenten behandelt werden, die zu einer Änderung der kortikalen Erregbarkeit führen. Bei Patienten mit elektronischen, sowie metallischen Implantaten und bei Schwangeren sollte die TMS nicht angewandt werden (Wassermann 1998).

Die Interpretation der mittels TMS erhobenen Daten muss mit Vorsicht erfolgen, da insbesondere rein lokale Effekte unter der Stimulationsspule nicht sicher von Netzwerkeffekten unterschieden werden können (Amassian and Cracco 1987; Bennett and Lemon 1994).

1.2 Dystonie

1.2.1 Definition und Klassifikation

Bei der Dystonie handelt es sich um ein neurologisches Syndrom, das durch eine abnorme Agonisten-Antagonisten Kokontraktion zu einer Überaktivierung einzelner Muskelpartien führt und damit einhergehend unwillkürliche verdrehende, verkrampfende Bewegungen und eine Fehlstellung im betroffenen Körpersegment auslöst (Fahn 1988; de Carvalho Aguiar and Ozelius 2002).

Es gehört mit einer Prävalenz von etwa 40 pro 100.000 Einwohner zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen (Fahn, Bressman et al. 1998).

Typischerweise ist, zumindest bei Erwachsenen, vor allem die kraniozervikale Muskulatur betroffen (z.B. zervikale Dystonie (ZD), Blepharospasmus).

Erstmals wurde die Dystonie in Form des Begriffs „Dystonia musculorum deformans“ durch Hermann Oppenheim beschrieben (1911). Er klassifizierte damit eine Gruppe von Bewegungsstörungen, die er bis dahin keinem ihm bekannten Krankheitsbild zuordnen konnte. Heute erfolgt die klinische Klassifikation nach ätiologischen, genetischen und topischen Merkmalen sowie dem Alter. Ätiologisch werden die primäre (idiopathische) und die sekundäre (symptomatische) Dystonie unterschieden.

Anhand der Verteilung kann eine Einteilung in fokale, multi-fokale, segmentale und generalisierte Dystonien erfolgen.

In den letzten Jahren konnte bei vielen dystonen Syndromen zudem eine genetische Komponente nachgewiesen werden, sodass auch zunehmend eine genetische Klassifikation erfolgt.

Die ZD, die als die am meisten verbreitete primäre Dystonie gilt (Defazio, Abbruzzese et al. 2004), war Gegenstand der Untersuchungen dieser Studie.

Ätiologie der Dystonien
• Primär (idiopathisch) → familiär vs. sporadisch, früher vs. später Beginn • Sekundär (symptomatisch)
Genetik der Dystonien
• DYT 1 bis DYT 20 → Unterscheidung in die Untergruppen: Autosomal-dominante primäre Dystonien (z.B. DYT 1), Autosomal-rezessive primäre Dystonien (z.B. DYT 17) und X-chromosomale primäre Dystonien (z.B. DYT 3) → Einteilung innerhalb der Untergruppen in: Isolierte Dystonien, Plus-Dystonien und Paroxysmale Dystonien
Topische Verteilung
• Fokal (z.B. zervikale Dystonie, Blepharospasmus, Schreibkrampf etc.) • Multi-fokal (Blepharospasmus und Hand-Dystonie) • Segmental (z.B. Meige-Syndrom) • Generalisiert
Alter
• Kindheit vs. Erwachsenenalter

Tabelle 1. Klassifikation der Dystonien

1.2.2 Zervikale Dystonie (ZD; « Torticollis spasmodicus »)

Die ZD tritt laut der „Rochester-Studie“ mit einer Prävalenz von etwa 8,7 auf 100.000 Einwohner auf (Nutt, Muenter et al. 1988). Sie zeigt sich klinisch im Bild des so genannten „Schiefhalses“ und tritt im Erwachsenenalter am häufigsten idiopathisch auf (primäre ZD).

Der Kopf der Patienten wird unwillkürlich in verschiedenen Ebenen verdreht (z.B. „Laterocollis“ bei Seitneigung des Kopfes/Halses in der frontalen Ebene, „Torticollis“ bei Drehung in der horizontalen Ebene), die Schulter ist oft eleviert (Jankovic, Leder et al. 1991; Velickovic, Benabou et al. 2001). Nicht selten ist die Dystonie mit einem Tremor des Kopfes assoziiert. Bei den von der dystonen Aktivität betroffenen Muskeln handelt es sich vor allem um die Hals- und

Nackenmuskulatur (M. sternocleidomastoideus, M. trapezius, M. splenius capitis und M. levator scapulae).

Die Erkrankung tritt gehäuft zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf und betrifft Frauen häufiger als Männer (Dauer, Burke et al. 1998; Velickovic, Benabou et al. 2001).

Es handelt sich um eine chronische Erkrankung, deren Verlauf in der Regel zunächst progressiv verläuft, während es dann später zu einer Stabilisierung des Zustandes kommt. In einigen Fällen (10-20%) kann es, vor allem bei jüngeren Patienten, zu einer Remission kommen (Dauer, Burke et al. 1998). Allerdings kommt es bei etwa 30 % der Betroffenen zu einer Ausbreitung der Dystonie auf andere Muskelpartien, häufig betroffen sind das Gesicht und die oberen Gliedmaßen (Jahanshahi, Marion et al. 1990).

Durch die teils tonische Kontraktion der Muskulatur ist die Krankheit sehr häufig (80%) von Schmerzen begleitet (Factor, Lew et al. 2000). In Abhängigkeit von der körperlichen Aktivität wird eine Verbesserung beziehungsweise Verschlechterung der Symptomatik beschrieben. Oft berichten Patienten von einer Verstärkung der Beschwerden bei Bewegung oder bei emotionaler Anspannung.

Therapeutisch sind lokale Injektionen mit Botulinumtoxin in betroffene Halsmuskeln die Behandlung der ersten Wahl (Ceballos-Baumann 2001; Walker 2003).

Obwohl die Dystonie durch den Patienten nicht willkürlich unterdrückbar ist, verbessert sich die Symptomatik häufig durch eine „gèste antagonistique“, auch bezeichnet als „sensibles Trickmanöver“. Die Patienten mit einem Torticollis berühren sich dabei leicht an Wange oder Kinn auf der zur Drehrichtung ipsilateralen Seite (Velickovic, Benabou et al. 2001). Diese leichte Berührung kann ausreichen, um den Kopf aus der dystonen Haltung in die Normalposition zurückrotieren zu lassen (Jahanshahi 2000).

1.2.3 Pathophysiologie

Die der primären Dystonie zugrunde liegenden Pathomechanismen sind noch nicht vollständig verstanden. Die Beobachtung der Beeinflussbarkeit der klinischen Phänomenologie durch afferente Stimuli (siehe „gèste antagonistique“) deutet auf eine Störung der sensomotorischen Integration hin (Bhidayasiri and Bronstein 2005).

Den sekundären Dystonien liegen oft Läsionen in den Basalganglien oder dem Thalamus zugrunde, was die Bedeutung dieser Strukturen bei der Entstehung der Dystonie untermauert (Marsden, Obeso et al. 1985). Diesbezüglich konnte in einer Studie, die die neuronale Aktivität des Globus pallidus aufzeichnete, auch gezeigt werden, dass Patienten mit sekundärer Dystonie ein irreguläres Antwortmuster auf passive und aktive Bewegungen zeigten und die Spontanaktivität herabgesetzt war (Vitek, Chockkan et al. 1999).

In den letzten Jahren gelang es außerdem eine Reihe von genetisch bedingten Dystonien mit ihren zugehörigen Genloci zu charakterisieren. Dazu gehört zum Beispiel die DYT1 Dystonie, eine autosomal-dominant bedingte Dystonie (de Carvalho Aguiar and Ozelius 2002). In seltenen Fällen, wie dem Segawa-Syndrom, ist die aus dem Gendefekt resultierende Stoffwechselstörung aufgeklärt, sodass eine ursachenorientierte Behandlung (in diesem Fall mit L-Dopa) möglich ist. Die Bedeutung genetischer Faktoren zeigt sich zudem im gehäuften Auftreten einer Dystonie innerhalb einzelner Familien (Jankovic, Leder et al. 1991).

Weitere Studien haben gezeigt, dass eine verminderte Inhibition von Interneuronen im motorischen Kortex und fehlerhafte Aktivierung neuronaler Regelkreise des motorischen Systems an der Entstehung der Dystonien beteiligt zu sein scheinen (McDonnell, Thompson et al. 2007; Zeuner and Molloy 2008). Durch die fehlende beziehungsweise gestörte Inhibition aktivierter Neuronenkreise kommt es möglicherweise zu einer übermäßigen Muskelaktivierung, einem sogenannten „overflow“ (Tinazzi, Priori et al. 2000).

Des Weiteren wurde eine abnorme sensomotorische Repräsentation der Kortexrinde bei Patienten mit primärer fokaler Dystonie festgestellt (Garraux, Bauer et al. 2004). Dies könnte zu einer Beeinträchtigung der sensomotorischen Integration führen, die in der Folge ein Ungleichgewicht zwischen dem sensorischen „input“ und dem motorischen „output“ bedingt und zu fehlerhafter Bewegung führt (Abbruzzese and Berardelli 2003; Cuny, Ghorayeb et al. 2008).

1.2.4 Gegenwärtige Diagnostik und Behandlungsoptionen

Bei der Diagnose einer Dystonie ist das Erkennen typischer Bewegungsmuster ein ausschlaggebender Punkt. Weiterhin spielt die Anamnese eine zentrale Rolle, erfragt werden vor allem Lebensalter bei Beginn der Symptome, motorische

Entwicklung im Kindesalter, familiäre Häufung von Bewegungsstörungen, Hirntraumata oder -entzündungen sowie Medikamente. Dadurch gelingt es bereits in vielen Fällen die vorliegende Form der Dystonie (primär, sekundär etc.) genau zu klassifizieren.

Im Bereich der Therapie gibt es bisher nur für die L-Dopa-responsiven Dystonien eine kausale Behandlungsoption mit L-Dopa (Jankovic 2006). L-Dopa wird auch als Therapieversuch bei sekundären Dystonien mit früh auftretenden Symptomen eingesetzt.

In allen anderen Fällen erfolgt eine symptomatische Therapie, die sich vor allem nach dem Verteilungsmuster der betroffenen Körperareale richtet (Bhidayasiri and Tarsy 2006). Systemisch können im Rahmen einer generalisierten oder fokalen Dystonie Anticholinergika mit unterschiedlichem Erfolg angewendet werden (Brans, Lindeboom et al. 1996; Adler and Kumar 2000).

Vielversprechender ist in den meisten Fällen eine Behandlung mit lokalen Botulinumtoxin-Injektionen (Walker 2003; Bhidayasiri and Tarsy 2006; Simpson, Blitzer et al. 2008).

Zudem kann eine physikalische Therapie angeboten werden, die durch ein „sensory training“ (Byl, Nagajaran et al. 2003; Zeuner and Hallett 2003) oder „limb immobilization“ (Priori, Pesenti et al. 2001) eine Besserung der Beschwerden anstrebt.

Bei Patienten, die trotz konservativer Behandlung therapieresistent bleiben, gibt es seit ein paar Jahren die Option der Tiefenhirnstimulation. Mittels eines eingesetzten Implantates erfolgt die elektrische Stimulation des Globus pallidus internus mit guten Ergebnissen (Bhidayasiri and Tarsy 2006; Krauss 2007; Ostrem and Starr 2008). Der genaue Interventionsmechanismus ist dabei bisher unbekannt; es wird aber angenommen, dass die Stimulation zu einer Unterdrückung irregulärer neuronaler Aktivität führt.

Eine weitere Therapiemöglichkeit könnte im Zusammenhang mit dem Eingreifen in neuronale Regelkreise die TMS darstellen, die bereits in mehreren Studien (siehe nächstes Kap. 1.2.5) einen Einfluss auf die sensomotorische Integration zeigte.

1.2.5 TMS und Dystonie

Die TMS wurde in vielen Studien vor allem dazu eingesetzt, Veränderungen der intrakortikalen Exzitabilität in Abhängigkeit von den jeweilig eingesetzten

Stimulationsparametern nachzuweisen. Das Ziel dieser Studien war unter anderem, Hinweise auf das Vorliegen abnormaler sensomotorischer Integration zu sammeln, die als möglicher pathophysiologischer Ursprung der Dystonien postuliert wird.

Mit Hilfe solcher TMS-Experimente konnte wiederholt eine modifizierte Exzitabilität und Plastizität des sensomotorischen Systems aufgezeigt werden.

Quartarone et al. (2003) untersuchten mittels der so genannten „paired associative stimulation“ (PAS) die Auswirkungen einer wiederholten gepaarten Applikation von peripheren elektrischen Pulsen (N. medianus-Stimulation) mit TMS Pulsen über dem motorischen Kortex bei Patienten mit Schreibkrampf und gesunden Kontrollen. Sie beobachteten einen Anstieg der Erregbarkeit in beiden Gruppen, der allerdings in der Patientengruppe wesentlich stärker ausfiel. Zudem waren die motorische und aktive Ruheschwelle nach der Konditionierung niedriger (Quartarone, Bagnato et al. 2003). Auch ließen sich die Effekte einer PAS bei diesen Patienten ausgedehnter provozieren (Quartarone, Morgante et al. 2007).

Eine andere Studie versuchte die spezifischen Eigenschaften der kortikalen Plastizität bei fokaler Dystonie mit Hilfe der „Long-term-potentiation“ (LTP) und der „Long-term-depression“ (LTD) aufzudecken.

Bei diesen handelt es sich um neurophysiologische Phänomene, die aus Messungen an Zellkulturen und aus Tierversuchen bekannt sind und eine Rolle bei motorischer Entwicklung und Gedächtnis zu spielen scheinen. Durch konditionierende Stimuli, wie beispielsweise durch die TMS, kann die synaptische Übertragung an Neuronen langanhaltend exzitatorisch oder inhibitorisch verändert werden, so dass eine LTP oder LTD induziert wird. Maßgeblich scheint eine Veränderung der Dichte der postsynaptischen Rezeptoren, insbesondere der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren, sowie die chemische Regulation durch Neurotransmitter zu sein (Toyoda, Zhao et al. 2006). Zusammenfassend sind LTP und LTD wichtige neuronale Eigenschaften, die einen Aspekt der kortikalen Plastizität darstellen.

In der erwähnten Studie untersuchten Weise et al (2006) mittels eines LTP-/ LTD-Paradigmas bei Schreibkrampf-Patienten und bei gesunden Probanden die kortikale Plastizität. Durch eine PAS mit peripherer N. medianus- oder N. ulnaris-Stimulation kombiniert mit TMS-Pulsen nach 21,5 ms und nach 10 ms über dem kontralateralen Motorkortex wurden die Effekte an den abgeleiteten motorisch evozierten Potenzialen (MEP) der entsprechenden Zielmuskeln studiert. Dabei

zeigte sich für Patienten, dass sowohl die LTP, als auch die LTD assoziierte Plastizität abnormal verändert waren (Weise, Schramm et al. 2006).

McDonnell et al. (2007) zeigten, dass nachfolgend auf afferente (kutane) Stimulation, die intrakortikale Inhibition bei fokaler Dystonie herabgesetzt ist, sodass es nicht zu einer durch den kutanen Reiz gesteuerten und normalerweise stattfindenden topographischen Modulation mit Anpassung des motorischen „outputs“ kommen kann (McDonnell, Thompson et al. 2007).

Interessant ist auch der Einsatz der rTMS. Siebner et al. (1999) nutzten die rTMS, um die kurzfristigen Auswirkungen auf die kortikale Erregbarkeit und die Handschrift bei Patienten mit Schreibkrampf zu studieren. Man ging dabei von einer grundsätzlich erhöhten Aktivität des primären motorischen Kortex aus, die als ursächlich für das Krankheitsbild angesehen wird. Diese sollte nun mittels einer 1Hz rTMS, die überwiegend inhibitorisch wirkt, reduziert werden. Bei einigen Patienten kam es zu einer verstärkten Inhibition und einem verbesserten Schriftbild (Siebner, Tormos et al. 1999). Auch Murase et al. (2005) stellten heraus, dass die niederfrequente rTMS über dem prämotorischen Kortex dazu genutzt werden könne, hyperaktive Areale stärker zu inhibieren und damit eine Regulation der neuronalen Aktivität herbeizuführen (Murase, Rothwell et al. 2005). Weiterhin stellten Bhidayasiri et al. (2005) die Hypothese auf, dass es durch eine rTMS möglicherweise gelingen könne, Neuronenverbände exzitatorisch, sowie inhibitorisch zu beeinflussen und damit durch eine gezielte Stimulation, Effekte zu erzeugen, die ähnlich wie bei einer „gêste antagonistique“ bei der ZD dazu in der Lage seien, die Symptomatik bei Erkrankungen dieses Formenkreises zu lindern (Bhidayasiri and Bronstein 2005).

Bei Patienten mit einem Schreibkrampf wurde mittels der 1Hz rTMS getestet, ob die bekanntermaßen abnormale Plastizität des sensomotorischen Kortex zu einer stärkeren Reaktion auf rTMS über dem somatosensorischen Kortex (S1) gegenüber gesunden Kontrollen führen würde (Baumer, Demiralay et al. 2007). Als Maß der sensomotorischen Integration wurde die „short-latency afferent inhibition“ (SAI) verwendet. Diese zeigte bei Patienten und gesunden Kontrollen in Ruhe eine normale SAI. Die rTMS über S1 führte bei den Patienten, nicht aber bei Gesunden, zu einer reduzierten SAI. Es wurde geschlussfolgert, dass bei

dieser Form der fokalen Dystonie, bedingt durch eine veränderte sensomotorische Integration, ein abnormales Antwortschema auf S1-rTMS vorliege.

Diese Studien zeigten, dass rTMS den kortikalen Erregungszustand bei Gesunden und bei Patienten mit Schreibkrampf beeinflussen kann. Ob dieses auch für Patienten mit einer ZD gilt und inwieweit sich die Reaktionen dieser Patientengruppe von Gesunden und Schreibkrampfpatienten unterscheiden, wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht.

1.3 Fragestellung der Arbeit

Wie im vorangehenden Text aufgezeigt, gibt es zur Behandlung der primären Dystonie bereits einige wirksame und Erfolg versprechende Therapieoptionen. Dennoch ist der genaue pathophysiologisch zugrunde liegende Mechanismus der Erkrankung bisher unzureichend verstanden, sodass eine kausale Therapie noch nicht möglich ist.

Die Forschung konzentriert sich gegenwärtig vor allem auf die Bedeutung der offenbar abnormen Plastizität des sensomotorischen Kortex bei Dystoniepatienten und einem daraus resultierenden Zusammenhang mit dem Auftreten des Krankheitsbildes. Zudem scheint das Bild der Dystonie durch eine verminderte Inhibition auf kortikaler Ebene gekennzeichnet zu sein.

Würde es gelingen, die Prinzipien der sensomotorischen Integration genauer zu verstehen, könnte dies ggf. neue Behandlungsoptionen eröffnen.

In der erwähnten vorausgehenden Studie (siehe Kap. 1.2.5), konnte an Patienten mit unbehandeltem primären Schreibkrampf in Ruhe eine normale SAI gefunden werden (Baumer, Demiralay et al. 2007).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, in diesem Zusammenhang erstmals zu untersuchen, ob die SAI bei ZD-Patienten bereits initial verändert ist und ob es mittels der 1 Hz rTMS über dem somatosensorischen Kortex gelingt, die SAI auch bei ZD-Patienten zu modulieren. Hierzu wurde die SAI vor und direkt nach der Stimulation mit 1 Hz rTMS gemessen und die erhobenen Daten im Anschluss miteinander verglichen.

1.4 Folgende Hypothesen gilt es zu untersuchen:

1. Die SAI ist bei der ZD vor der rTMS Intervention verändert.
2. Nach der Intervention mit rTMS kommt es zu einer Normalisierung bzw. Modulation der SAI.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten-/Probandencharakterisierung

In die Studie wurden 12 Patienten mit primärer ZD (davon 6 Männer; mittleres Alter 49,8 Jahre $\pm$ 10,6 SD) und 8 gesunde Probanden/ Kontrollen (davon 4 Männer; mittleres Alter 57,1 Jahre $\pm$ 10,3 SD) eingeschlossen. Es handelte sich durchgehend um Rechtshänder gemäß der Edinburgh Händigkeitsskala (EDI > 70, siehe Anlage 1) (Oldfield 1971). Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie in der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf in Behandlung.

Die Diagnose einer ZD wurde nach gängigen Kriterien (Fahn 1988) durch Prof. Münchau gestellt (siehe Anlage 2). Die Schwere der ZD, der Grad der Behinderung und die Schmerzen wurden mit der „Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating-Scale“ (TWSTRS-Dystonieskala) gemessen (Consky, Basinski et al. 1990) (siehe Anlage 3).

Alle ZD-Patienten erhielten regelmäßig Botulinumtoxininjektionen. Die Experimente erfolgten jeweils alle vor den Injektionsbehandlungen oder mindestens drei Monate nach den vorangegangenen Injektionen. Keiner der Patienten nahm zum Zeitpunkt der Studie zentral wirksame Medikamente ein.

Alle Teilnehmer wurden zu den in der Studie angewandten Methoden, sowie über mögliche Risiken aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung vor dem Beginn der Untersuchungen.

Die Studie war zuvor von der Hamburger Ethikkommission genehmigt worden.

2.2 Studiendesign

In der vorausgehenden Studie konnte an Schreibkrampf-Patienten gezeigt werden, dass unter-schwellige 1 Hz rTMS über S1, nicht aber über dem motorischen Kortex (M1) zu einer Abnahme der SAI führt (Baumer, Demiralay et al. 2007).

In dieser Studie wurden ebenfalls Effekte einer 1 Hz rTMS über dem linken M1 (Area 4 nach Brodman) bzw. linken S1 (Area 1,2,3 nach Brodmann) auf die an der rechten Hand gemessene SAI und andere TMS Parameter (s. unten) untersucht. Die Stimulation der beiden Kortexareale (M1 und S1) erfolgte in pseudo-randomisierter Reihenfolge an unterschiedlichen Tagen mit einem Mindestabstand von einer Woche, um Überlagerungsprozesse der Messungen zu vermeiden (Baumer, Lange et al. 2003). Bei gesunden Probanden wurden vergleichend die Effekte einer 1 Hz rTMS über S1 untersucht.

Es erfolgte zunächst die Bestimmung der individuellen Ruheschwellen (RMS) jeweils über M1 und S1. Im Experiment kamen zwei unterschiedliche Magnetstimulatoren („Magstim-Rapid“-Stimulator und „Magstim 200 HP“-Stimulator) zum Einsatz, sodass für jeden einzelnen die RMS über M1 und S1 ermittelt werden mussten. Dadurch ergaben sich insgesamt vier Werte für die RMS (siehe Kap. 2.5).

Im Anschluss wurde die notwendige individuelle Testpuls-Intensität über M1 mit dem dafür vorgesehenen „Magstim 200 HP“-Stimulator eruiert. Die Intensitäten der Testpulse (TP) wurden so gewählt, dass die im Musculus interos-seus dorsalis I (IDM I) der rechten Hand ausgelöste MEP-Amplitude etwa 1 mV betrug.

Weiterhin wurde die sensorische Wahrnehmungsschwelle (sensory perception threshold; SPT) bestimmt (siehe Kap. 2.4) und eine kutane konditionierende Elektrostimulation am rechten Zeigefinger (D2) durchgeführt.

Die Auswirkungen der konditionierenden Stimulation konnten wie folgt studiert werden: Durch überschwellige TMS-Pulse, das heißt durch die Anwendung des zuvor ermittelten TPs über dem linken M1 konnte im Vergleich festgestellt werden, welchen Einfluss die Konditionierung gegenüber der Gabe des alleinigen TPs auf die MEP-Amplitude hatte. Die SAI-Messungen dauerten jeweils zirka 15 Minuten.

Im Anschluss an die Aufzeichnung der prä-rTMS SAI-Daten erfolgte die 20-minütige linksseitige 1 Hz rTMS mit dem „Magstim-Rapid“-Stimulator mit einer Intensität von 90 % der RMS des zu stimulierenden Kortexareals (M1 oder S1).

Nach der 1 Hz rTMS wurden umgehend erneut jeweils die RMS für M1 und S1 mit dem „Magstim 200 HP“-Stimulator, sowie dem „Magstim-Rapid“-Stimulator bestimmt. Auch der TP über dem linken M1 mit dem „Magstim 200 HP“ und die individuelle SPT wurden erneut ermittelt. Zudem wurden die post-rTMS SAI-Daten erfasst. Es galten grundsätzlich für alle Messungen die gleichen Bedingungen wie vor der rTMS.

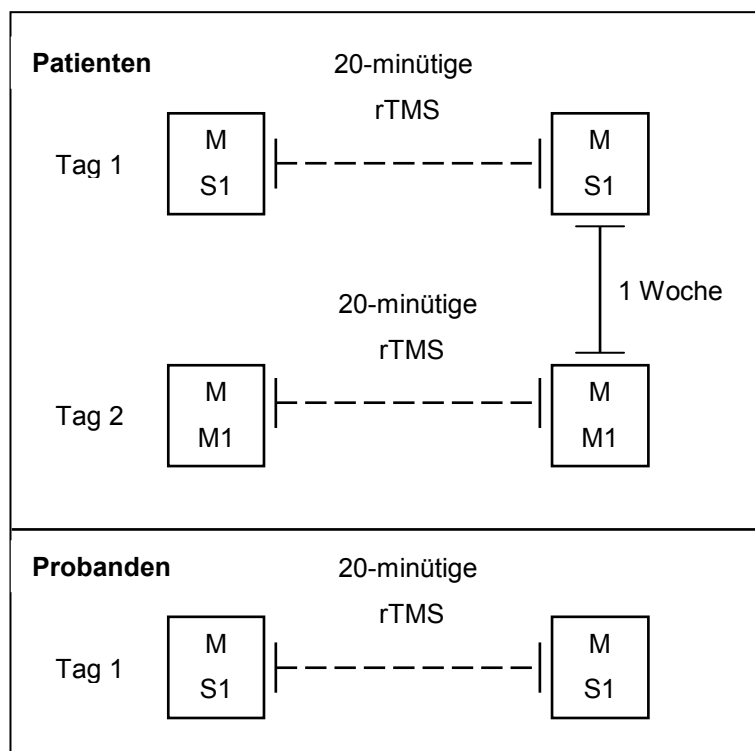


Abbildung 2. Studiendesign. „M“ entspricht den Zeitpunkten, an denen die RMS über M1 bzw. S1, der TP über M1, die SPT, sowie die SAI-Daten erhoben wurden.

Modifiziert nach: (Baumer, Demiralay et al. 2007)

2.3 Aufzeichnungssystem

Die Patienten/ Probanden saßen während des gesamten Experiments in einem bequemen Stuhl. Sie wurden aufgefordert, eine entspannte Haltung einzunehmen und für die Dauer des Experiments nicht zu sprechen, die Augen offen zu halten und dabei ein visuelles Ziel im Sichtfeld zu fixieren.

Die Ableitung des EMGs erfolgte mittels zweier Oberflächenelektroden über dem rechten IDM I als Zielmuskel und dem Daumengrundglied als Referenz. Die Erdung wurde am rechten und linken Unterarm platziert.

Die EMG-Signale wurden verstärkt (D 360, Digitimer Limited, Welwyn Garden City, U.K.) und zusätzlich gefiltert (unterer Grenzfrequenzfilter 5 Hz bis oberer Grenzfrequenzfilter 1 kHz). Die Aufzeichnungsrate betrug 5 kHz. Die Signale wurden mit Hilfe eines analog-digital Wandlers (Micro 1401, Cambridge Electronics Design, Cambridge, U.K.) digitalisiert und anschließend auf einem PC zur Datenanalyse (Signal Software, Cambridge Electronic Design) gespeichert.

Um während der Untersuchungen die EMG-Aktivität überprüfen zu können, wurden im Sinne eines Biofeedback-Mechanismus die EMG-Signale kontinuierlich mittels eines Oszilloskops visualisiert und über Lautsprecher hörbar gemacht, so dass sie zur objektiven Kontrolle des entspannten Muskels dienten.

2.4 „Sensory perception threshold“ (SPT)

Die SPT wurde am rechten Zeigefinger (Index, D2) mit Ringelektroden bestimmt. Die Kathode wurde proximal, die Anode etwa 2 cm distal davon entfernt platziert. Der konditionierende elektrische Impuls wurde mittels eines Verstärkers (DS7A, Digitimer Constant Current) appliziert. Die Spannung betrug 400 V, die Pulsbreite betrug 0,2 ms. Die Stromstärke wurde zur Bestimmung der SPT variiert.

Diejenige Stromintensität, die bei einem Individuum gerade noch ausreicht, eine sensible Empfindung hervorzurufen, entspricht der individuellen SPT.

Um diese Wahrnehmungsschwelle zu ermitteln, wurde mit erfahrungsgemäß unterschwelligen elektrischen Reizen in ansteigender Intensität stimuliert, bis sie sicher erkannt wurden. Direkt danach erfolgte die Erregung mit überschwelligen Impulsen in absteigender Intensität, bis sie für den Patienten/ Probanden nicht mehr wahrnehmbar waren. Diese Methodik wurde dreimal hintereinander angewandt, um die individuelle SPT genau eruieren zu können und aus den sechs ermittelten Werten den Mittelwert zu bilden.

Die elektrische Stimulation im Rahmen der SAI-Testung erfolgte mit der dreifachen Intensität der zuvor ermittelten individuellen SPT.

2.5 TMS-Schwellen

Die fokalen TMS Pulse wurden durch einen Magnetstimulator generiert (Magstim 200 HP; Magstim Company, Dyfed, U.K.) an den eine Doppelspule mit äußerem Durchmesser von 90 mm angeschlossen wurde. Es handelte sich bei den Magnetstimuli um monophasische Pulskonfigurationen mit einer Anstiegszeit von etwa 100 μ s und einem Abfall auf Null innerhalb von 0,8 ms.

Nachdem die Patienten/ Probanden geerdet und der IDM I ordnungsgemäß angeschlossen waren (s. „Aufzeichnungssystem“, Kap.2.3.), wurden zunächst die RMS über M1 sowie S1 bestimmt.

Dazu wurde die Doppelspule über dem linken M1 im Gebiet des vermuteten motorischen Handareals tangential zum Schädel und mit einem Winkel von 45° zur Mittellinie aufgesetzt. Bei Stimulation wurde ein posterior-anterior (PA) Stromfluss im Schädelinneren induziert.

Um eine optimale Stimulation im Gebiet des IDM I zu erreichen, wurde durch Ausprobieren verschiedener Intensitäten am Stimulator, sowie geringfügiges Verschieben der Spule in 0,5 cm Schritten das Areal ausgewählt, das bei minimaler Stimulatorintensität ein MEP mit einer Amplitude von 50 μ V hervorrief. Die minimale Stimulusintensität, die noch in der Lage war, in Ruhe im Zielmuskel ein MEP von mehr als 50 μ V in fünf von zehn aufeinander folgenden Versuchen zu erzeugen ist dabei definiert als RMS.

Diese optimale Stelle wurde mit Hilfe eines Markers auf der Kopfhaut eingezeichnet, indem ein Strich an der Vorderkante der Spule gezogen wurde und dazu senkrecht ein zweiter Strich, der dem Winkel der Spule zur Mittellinie entsprach. Bezeichnet wurde diese Stelle auch als „M1-Hot Spot“.

Die Spulenposition für die Ermittlung der RMS von S1 ergab sich durch den bereits aufgesuchten Punkt für die RMS von M1, sowie Überlegungen zur anatomisch gegebenen Nähe von M1 und S1. Definitionsgemäß erfolgte die S1-Stimulation zwei Zentimeter posterior und ein Zentimeter nach lateral des „M1-Hot Spots“ (s. Abb. 3).

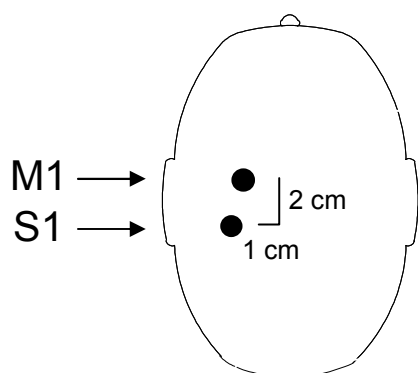


Abbildung 3. *rTMS Stimulationspunkte. 1 Hz rTMS wurde über M1 und über dem zur rechten Hand korrespondierenden S1 appliziert, der definitionsgemäß 2 cm posterior und 1 cm lateral vom M1 liegt (Baumer, Demiralay et al. 2007).*

Nach dem gleichen Prinzip wurde zusätzlich die RMS über M1 und S1 mit dem „Magstim Rapid“-Stimulator ermittelt, der für die rTMS zum Einsatz kam. Die Ausrichtung und Orientierung der Spule zum Schädel waren dabei gleich.

Die Bestimmung der notwendigen TP-Intensität erfolgte erneut mit dem „Magstim 200 HP“-Stimulator über dem linken M1.

Die Intensitäten der RMS und TPs wurden grundsätzlich als Prozentzahl der maximalen Stimulatorleistung angegeben.

2.6 „Short-latency afferent inhibition“ (SAI)

Wird vor einem durch TMS evozierten MEP in einem Handmuskel an einem angrenzenden Finger oder zugehörigen Handnerven ein elektrischer Stimulus appliziert, so kann dieser bei einem Zeitintervall zwischen den Stimuli von 20 bis zirka 80 ms die Amplitude des MEP supprimieren (Tokimura, Di Lazzaro et al. 2000; Tamburin, Manganotti et al. 2001; Tamburin, Manganotti et al. 2002; Tamburin, Fiaschi et al. 2003; Tamburin, Fiaschi et al. 2003; Tamburin, Fiaschi et al. 2005).

In diesem Experiment wurde die SAI im rechten IDM I untersucht. Der elektrische kutane Stimulus wurde am rechten Zeigefinger appliziert. Die Intensität der TMS-Pulse wurde so gewählt, dass im Zielmuskel eine mittlere MEP-Amplitude von 1,0 mV ausgelöst wurde.

Anschließend wurden jeweils zehn Paare von elektrisch konditionierten MEPs mit drei verschiedenen Interstimulus Intervallen (ISIs): 25, 30 und 40 ms und 20

unkonditionierte MEPs in randomisierter Reihenfolge appliziert (Baumer, Demiralay et al. 2007).

2.7 rTMS Konditionierung

Bei der rTMS handelt es sich um ein experimentelles Therapieverfahren, das die sensomotorische Exzitabilität frequenzabhängig sowohl aktivierend, als auch inhibierend modulieren kann (Rothwell, Thompson et al. 1991) und experimentell bei etlichen neuro-psychiatrischen Erkrankungen getestet wurde (Croarkin, Wall et al.; Feinsod, Kreinin et al. 1998), u. a. bei Untersuchungen zur Plastizität bei Dystonie-Patienten (Baumer, Demiralay et al. 2007).

In unserem Experiment erfolgte eine motorisch unterschwellige fokale 1 Hz rTMS mit einer Stimulationsintensität von 90 % der RMS. Da die S1 RMS in der Regel höher war als die M1 RMS, ergaben sich dementsprechend für die S1 rTMS höhere Intensitäten als für die M1 rTMS. Die effektive Stimulation von M1 war somit in beiden Messungen vergleichbar. In der S1 rTMS Bedingung kam es jedoch zusätzlich zu einer S1 Stimulation.

Der für die rTMS verwendete Magnetstimulus hatte eine biphasische Wellenform mit einer Pulsweite von etwa 300 μ s und wurde mit einer Doppelspule, die mit einem „Magstim Rapid“-Stimulator (Repstim) verbunden war, appliziert.

Jeder Messdurchgang bestand aus einer 20-minütigen Stimulation mit 1 Hz rTMS, d.h. es wurden 1200 Stimuli appliziert. Das rTMS Protokoll entsprach den für rTMS veröffentlichten Sicherheitsempfehlungen (Wassermann, Grafman et al. 1996).

3 Datenanalyse und statistische Analyse

Die MEP-Amplituden wurden stets von Spitze zu Spitze mit Hilfe eines SIGNAL Software Skripts (Version 2.15; Cambridge Electronic Design) ausgemessen.

In beiden Versuchsgruppen (Patienten und Probanden/ Kontrollen) wurden, um Nacheffekte der rTMS auf die unkonditionierten MEP-Amplituden zu erfassen, gepaarte „T-Tests“ für jede rTMS-Intervention angewandt.

Das Ausmaß der SAI für die unterschiedlichen ISIs (25, 30, 40 ms) wurde mittels einfaktorieller Varianzanalysen (ANOVAs) der mittleren absoluten MEP-Amplituden berechnet. Außerdem wurde die relative Größe der SAI zwischen den beiden Basismessungen, das heißt vor S1- und M1-rTMS bei Patienten, sowie zwischen den beiden Gruppen vor S1 rTMS und jeweils vor gegenüber nach rTMS miteinander verglichen. Es wurde mit relativen SAI-Werten gerechnet, die durch die mittleren konditionierten MEP-Amplituden für jedes ISI in Prozent der mittleren unkonditionierten MEP-Amplitude definiert waren.

In der Patientengruppe wurden die Effekte von S1- gegenüber M1-rTMS auf die SAI analysiert. Dazu wurde für die statistische Analyse eine mehrfaktorielle ANOVA mit den Faktoren „Ort“ (S1 vs. M1), „Zeit“ (vor und direkt nach 1 Hz rTMS) und ISI (25, 30, 40 ms) gewählt.

Bei gesunden Probanden wurde der Effekt der S1-rTMS auf die SAI separat untersucht. Zum Einsatz kam eine zweifaktorielle ANOVA mit den Faktoren „Zeit“ (vor und direkt nach 1 Hz rTMS) und „ISI“ (25, 30, 40 ms).

Aufgrund von signifikanten Ergebnissen nach S1-/ M1-rTMS bei Patienten bezogen auf den Faktor „Zeit“ wurde eine zusätzliche zweifaktorielle ANOVA mit den Faktoren „Zeit“ (vor und direkt nach 1 Hz rTMS) und „Versuchsgruppe“ (Patienten vs. Probanden) durchgeführt, um aufzuzeigen, ob die nach rTMS aufgetretenen Effekte spezifisch für ZD-Patienten sind.

Die in beiden Gruppen vor der S1-rTMS erhobenen TMS-Schwellen, TP-Intensitäten und SPTs wurden mittels eines „Student's T-Test“ miteinander verglichen. In der Patientengruppe wurden diese Ergebnisse außerdem separat vor rTMS über S1 und vor rTMS über M1 untersucht.

Im Rahmen der gesamten statistischen Analyse wurde die „Greenhouse-Geisser“-Methode angewendet, um die Nicht-Normalverteilung zu korrigieren. Bei Auftreten eines signifikanten P-Wertes wurden zudem „Posthoc“-Tests durchgeführt, um die

durch die vorausgehende Varianzanalyse aufgedeckten Veränderungen genauer zu charakterisieren. Zur Anwendung kam „Tukey's Honestly Significantly Different"-Test (HSD-Test), der dazu verwendet werden kann, multiple paarweise Mittelwertsvergleiche zu korrigieren.

Ein P-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant gewertet.

4 Ergebnisse

Keiner der Patienten oder Probanden/ Kontrollen berichtete von Problemen oder Nebenwirkungen während und nach den Messungen.

4.1 TMS-Schwellen, TP-Intensität und SPT vor rTMS

Der Vergleich der TMS-Schwellen, TPs und SPTs mittels „Student's T-Test“ (siehe Tabelle 3) ergab für die RMS beider Magnetstimulatoren über M1 (Magstim 200 HP und Magstim Rapid) zwischen ZD-Patienten und Probanden/ Kontrollen vor 1 Hz rTMS-Stimulation über S1 keine signifikanten Ergebnisse (RMS Magstim 200 HP: $t = 0.636$; 18 d.f.; $P = 0.533$ und RMS Magstim Rapid: $t = -0.937$; 16 d.f.; $P = 0.363$).

Weiterhin unterschieden sich die TPs und die SPTs vor S1-rTMS nicht zwischen den Gruppen (TP: $t = -2.033$; 18 d.f.; $P=0.057$ und SPT: $t = -0.554$; 18 d.f.; $P=0.586$).

Auch die RMS mit dem Magstim Rapid über S1 unterschied sich zwischen den beiden Gruppen vor S1-rTMS nicht signifikant ($t = -1.440$; 18 d.f.; $P=0.167$).

In der Patientengruppe waren die Messergebnisse für die RMS über M1, die TPs und die SPTs verglichen jeweils vor S1-rTMS und vor M1-rTMS ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (RMS Magstim 200 HP: $t = 0.367$; 18 d.f.; $P = 0.718$ und RMS Magstim Rapid: $t = -0.803$; 14 d.f.; $P = 0.435$, sowie TP: $t = 1.312$; 18 d.f.; $P = 0.206$ und SPT: $t = 1.006$; 18 d.f.; $P = 0.328$).

	Vor 1 Hz rTMS über S1		Vor 1Hz rTMS über M1
	ZD-Patienten	Gesunde Kontrollen	ZD-Patienten
M1			
RMS (Magstim 200 HP)	39,2 ± 7,4	41,3 ± 6,9	37,9 ± 8,2
RMS (Magstim Rapid)	54,8 ± 6,3	52,0 ± 6,3	57,5 ± 6,8
TP-Intensität (~1mV)	56,7 ± 9,7	48,4 ± 7,6	51,6 ± 5,9
S1/ Sensomotorisch			
RMS (Magstim Rapid)	67,6 ± 13,6	60,0 ± 7,3	---
SPT D2	4,5 ± 1,1	4,3 ± 1,2	4,1 ± 0,9

Tabelle 2. Schwellen vor rTMS bei Patienten und Probanden/ Kontrollen. Angegeben sind die Mittelwerte ± Standardabweichung. Werte der motorischen Ruheschwelle (RMS) sind in % des maximalen Stimulator-Outputs ausgedrückt. Werte der sensorischen Wahrnehmungsschwelle (SPT) sind in mA angegeben.

ZD = zervikale Dystonie

4.2 rTMS-Effekte auf unkonditionierte MEP-Amplituden

Für den Vergleich der Größe der unkonditionierten MEP-Amplituden mit gepaarten T-Tests ergab sich vor und nach 1 Hz rTMS über S1 bei Patienten eine signifikante Zunahme der MEP-Amplituden nach S1-rTMS ($t = -2.909$; 11 d.f.; **P = 0,014**). Bei gesunden Kontrollen war der Unterschied nicht signifikant ($t = -0.314$; 7 d.f.; $P = 0.763$). Weiterhin zeigte der Größenvergleich der unkonditionierten MEP-Amplituden vor und nach 1 Hz rTMS über M1 im Patientenkollektiv keine signifikanten Werte ($t = 0.670$; 8 d.f.; $P = 0.522$).

	S1-rTMS		M1-rTMS	
	Baseline	Post-	Baseline	Post-
ZD-Patienten	0,74 ± 0,26	1,08 ± 0,35	0,59 ± 0,24	0,52 ± 0,27
Gesunde Kontrollen	0,79 ± 0,47	0,84 ± 0,55	---	---

Tabelle 3. Messung der unkonditionierten motorisch evozierten Potenziale (MEPs). Unkonditionierte MEPs prä- und post-rTMS über S1 bei Patienten und Probanden/ Kontrollen, sowie über M1 bei Patienten. Angegeben sind die Mittelwerte ± Standardabweichungen. ZD = zervikale Dystonie

Mit „Student’s T-Test“ zeigte sich zwischen den unkonditionierten MEP-Amplituden von Patienten gegenüber denen von Probanden/ Kontrollen vor, als auch nach S1-rTMS keine signifikante Differenz (vor S1-rTMS: $t = 0.259$; 10 d.f.; $P = 0.801$ und nach S1-rTMS: $t = -1.071$; 11 d.f.; $P = 0.307$).

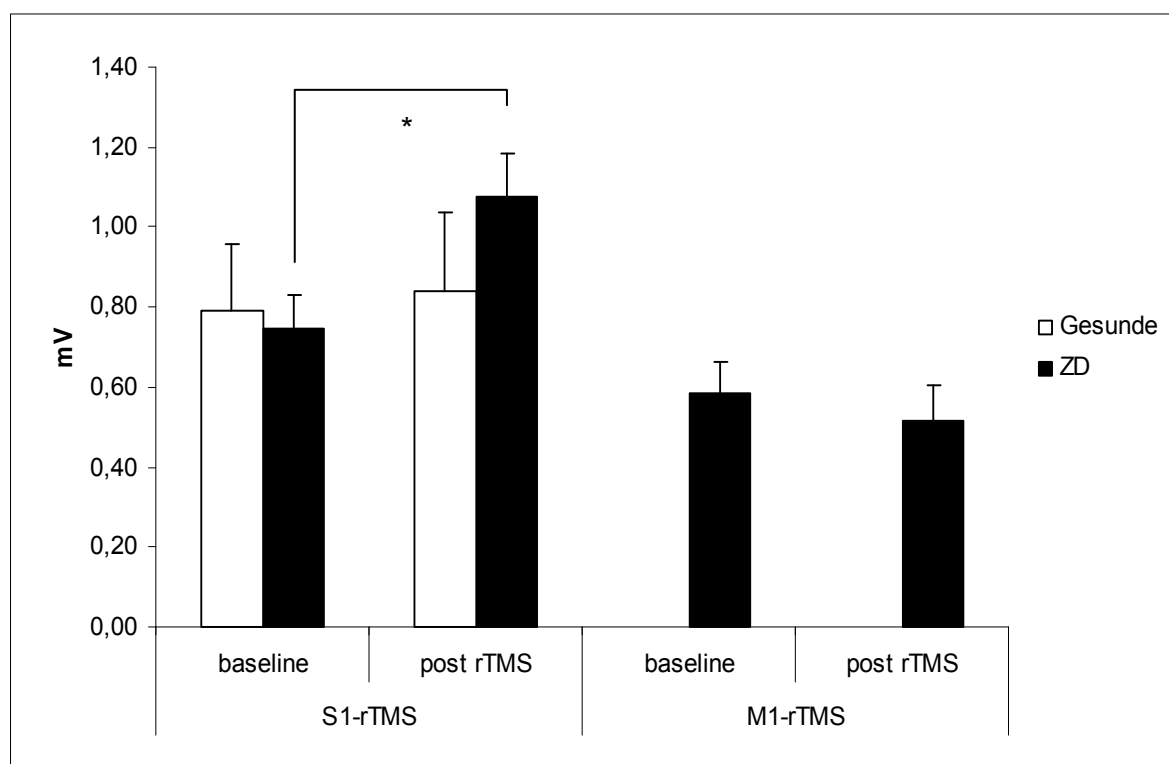


Abbildung 4. Veränderungen der unkonditionierten motorisch evozierten Potenziale (MEPs) nach rTMS. Unkonditionierte MEPs vor und nach rTMS über S1 bei Patienten und Probanden/ Kontrollen, sowie zusätzlich vor und nach rTMS über M1 bei Patienten. Dargestellt sind die Mittelwerte ± Standardabweichungen. ZD = Zervikale Dystonie; * $P < 0,05$.

4.3 SAI-Baseline-Messungen

4.3.1 *Auswirkungen von konditionierender kutaner D2-Elektrostimulation*

Mittels einer einfaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung wurde der Einfluss von konditionierender kutaner D2-Elektrostimulation vor S1- beziehungsweise M1-rTMS auf die absoluten konditionierten MEP-Amplituden gegenüber den absoluten unkonditionierten MEP-Amplituden (entsprechend dem TP) bei Patienten und Probanden untersucht. Lediglich bei gesunden Probanden/ Kontrollen zeigte sich ein signifikanter Effekt auf die absolute MEP-Amplitude (ANOVA $F(3, 21) = 8.5975$; $P = 0.00065$), während bei Patienten weder vor S1-, noch vor M1-rTMS ein signifikantes Ergebnis der Elektrostimulation nachzuweisen war (vor S1-rTMS: ANOVA $F(3, 33) = 2.0236$; $P = 0.12966$ und vor M1-rTMS: ANOVA: $F(3, 24) = 1.9421$; $P = 0.14975$).

Im Posthoc-Test bestätigte sich ein signifikanter Einfluss der D2-Elektrostimulation auf die absoluten MEP-Amplituden für die ISIs 25, 30 und 40 ms bei gesunden Probanden/ Kontrollen vor S1-rTMS, wobei das Ergebnis für 25 und 30 ms am ausgeprägtesten war (siehe Tabelle 5).

D2	ISI (ms)	mV	Signifikanz (2-seitig)	Relative Amplitude
ZD- ANOVA F(3, 33) = 2.0236; P = 0.12966				
Patienten/ S1				
	TP	0,74		
	25	0,61	--	83%
	30	0,68	--	92%
	40	0,62	--	84%
ZD- ANOVA: F(3, 24) = 1.9421; P = 0.14975				
Patienten/ M1				
	TP	0,59		
	25	0,50	--	76%
	30	0,54	--	91%
	40	0,47	--	78%
Gesunde ANOVA F(3, 21) = 8.5975; P = 0.00065				
Kontrollen/ S1				
	TP	0,79		
	25	0,45	< 0.001	52%
	30	0,51	< 0.001	58%
	40	0,62	0.027	80%

Tabelle 4. Datenanalyse und Statistik.

Deskriptive Statistik, ANOVA und „Posthoc-Test“-Ergebnisse vor S1- und M1-rTMS. Die F- und P-Werte der durchgeführten einfaktoriellen ANOVA beruhen auf dem Vergleich der absoluten unkonditionierten MEP-Amplituden (entsprechend dem TP) mit den konditionierten MEP-Amplituden der unterschiedlichen ISIs. In Spalte 3 sind die absoluten Mittelwerte der unkonditionierten (TP) bzw. konditionierten MEP-Amplituden der drei ISIs (25, 30, 40 ms) angegeben. Spalte 4 zeigt die P-Werte nach „Posthoc-Test“ (Tukey’s HSD-Test) bei Probanden/ Kontrollen, wobei die absoluten unkonditionierten mit den absoluten konditionierten MEP-Amplituden für jedes ISI verglichen wurden. Die jeweilige mittlere relative SAI ist in Spalte 5 gezeigt.

ANOVA = Analysis of Variance; MEP = Motorisch evoziertes Potenzial; ISI = Interstimulus-Intervall; SAI = “Short-latency afferent inhibition”; TP = Testpuls.

4.3.2 SAI-Differenzen vor rTMS

Vor S1-rTMS gab es zwischen ZD-Patienten und Probanden/ Kontrollen einen signifikanten Größenunterschied der mittleren relativen konditionierten MEP-Amplituden bei einem ISI von 25 ms (ANOVA $F(1, 18) = 5.19535$; **P = 0.03506**) und 30 ms (ANOVA $F(1, 18) = 9.613928$; **P = 0.00617**). Die mittleren Amplituden für ein ISI von 40 ms unterschieden sich nicht signifikant (ANOVA $F(1, 18) = 0.150691$; $P = 0.70243$, siehe Abbildung 5).

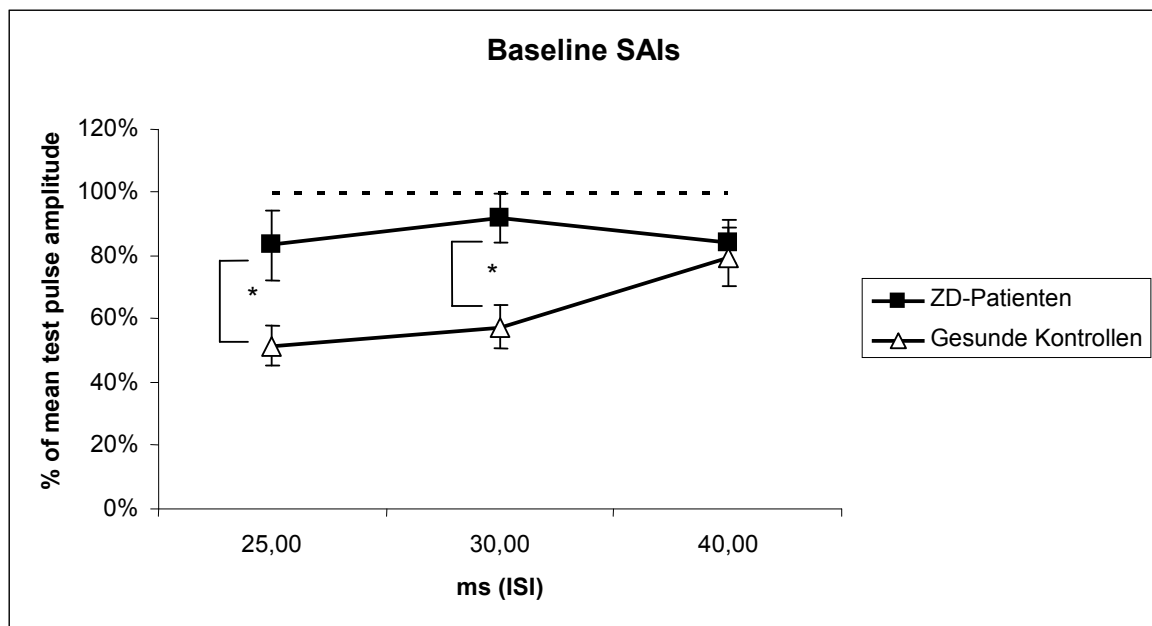


Abbildung 5. Baseline SAI I.

Vergleich der Baseline SAls für die ISIs 25, 30 und 40 ms vor S1- rTMS zwischen ZD-Patienten und Probanden/ Kontrollen. Die SAI ist bei ZD-Patienten vor einer Intervention mit rTMS weniger ausgeprägt. Dieser Unterschied war signifikant bei 25 und 30 ms mit $*P = < 0.05$. Angegeben sind die relativen Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung.

Der Vergleich der mittleren relativen konditionierten MEP-Amplituden vor S1- gegenüber vor M1-rTMS bei ZD-Patienten, konnte für kein ISI (25, 30, 40 ms) eine Signifikanz nachweisen (ANOVA $F(2, 16) = 0.11632$; $P = 0.89094$, siehe Abbildung 6).

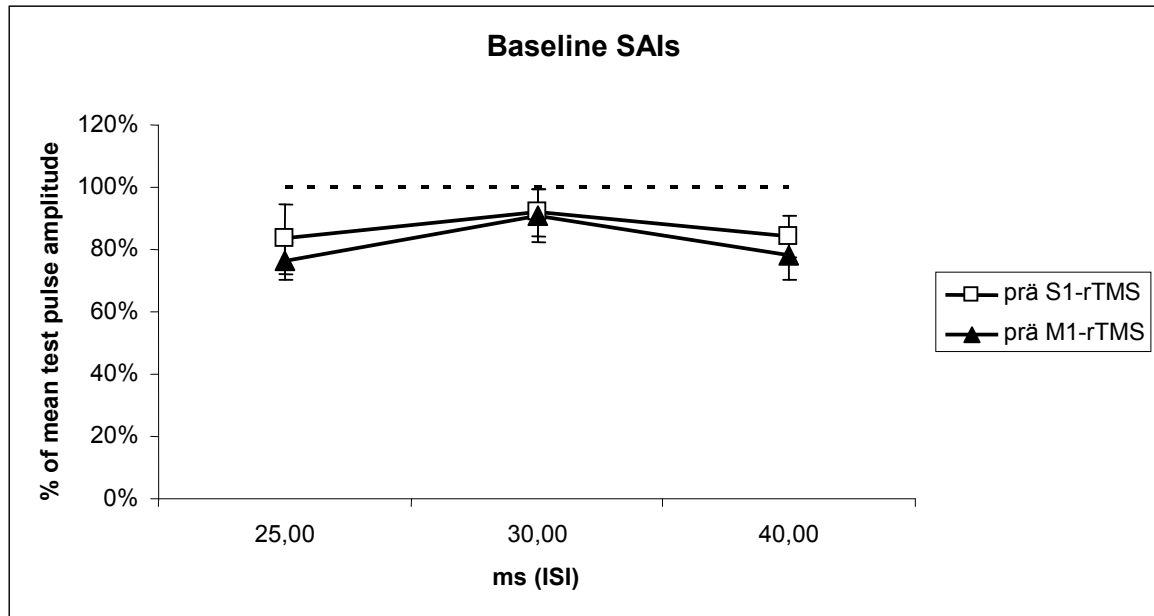


Abbildung 6. Baseline SAI II.

Der Vergleich der Baseline SAls für die ISIs 25, 30 und 40 ms zwischen den Stimulationsorten S1 und M1 bei ZD-Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied. Angegeben sind die relativen Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung.

4.4 Effekte der rTMS auf die SAI

4.4.1 Auswirkungen von konditionierender kutaner D2-Elektrostimulation nach S1- / M1-rTMS bei ZD-Patienten und Probanden/ Kontrollen

D2	ISI (ms)	mV	Signifikanz (2-seitig)	Relative Amplitude
ZD- Patienten/ S1				
	ANOVA F(3, 33) = 10.172; P = 0.00007			
	TP	1,08		
	25	0,75	< 0,001	71%
	30	0,82	0,0017	77%
	40	0,69	< 0,001	67%
ZD- Patienten/ M1				
	ANOVA F(3, 24) = 6.6691; P = 0.00196			
	TP	0,52		
	25	0,33	< 0,001	66%
	30	0,38	0,0097	74%
	40	0,34	< 0,001	73%
Gesunde Kontrollen/ S1				
	ANOVA F(3, 21) = 4.7484; P = 0.01111			
	TP	0,84		
	25	0,47	--	58%
	30	0,61	--	67%
	40	0,54	--	65%

Tabelle 5. Datenanalyse und Statistik.

Deskriptive Statistik, ANOVA und „Posthoc-Test“-Ergebnisse nach S1- und M1-rTMS. Die F- und P-Werte der durchgeführten einfaktoriellen ANOVA beruhen auf dem Vergleich der absoluten unkonditionierten MEP-Amplituden mit den absoluten konditionierten MEP-Amplituden der unterschiedlichen ISIs. In Spalte 3 sind die absoluten Mittelwerte der unkonditionierten (entsprechend dem TP) bzw. konditionierten MEP-Amplituden der drei ISIs (25, 30, 40 ms) angegeben. Spalte 4 zeigt die P-Werte nach „Posthoc-Test“ (Tukey’s HSD-Test) bei ZD-Patienten, wobei die absoluten unkonditionierten mit den konditionierten MEP-Amplituden für jedes ISI verglichen wurden. Die jeweilige mittlere relative SAI ist in Spalte 5 gezeigt.

ANOVA = Analysis of Variance; MEP = Motorisch evoziertes Potenzial; ISI = Interstimulus-Intervall; SAI = "Short-latency afferent inhibition"; TP = Testpuls

Im Anschluss an die S1- beziehungsweise M1-rTMS rief die kutane D2-Elektrostimulation bei ZD-Patienten signifikante Effekte auf die absoluten MEP-Amplituden für alle untersuchten ISIs (25, 30 und 40 ms) hervor (nach S1-rTMS: ANOVA $F(3, 33) = 10.172$; **P = 0.00007**; nach M1-rTMS: ANOVA $F(3, 24) = 6.6691$; **P = 0.00196**). In der Folge glichen sich die vor S1-rTMS bestehenden signifikant unterschiedlichen Werte der SAI zwischen Probanden/ Kontrolle und ZD-Patienten für die ISIs 25 ms und 30 ms einander an.

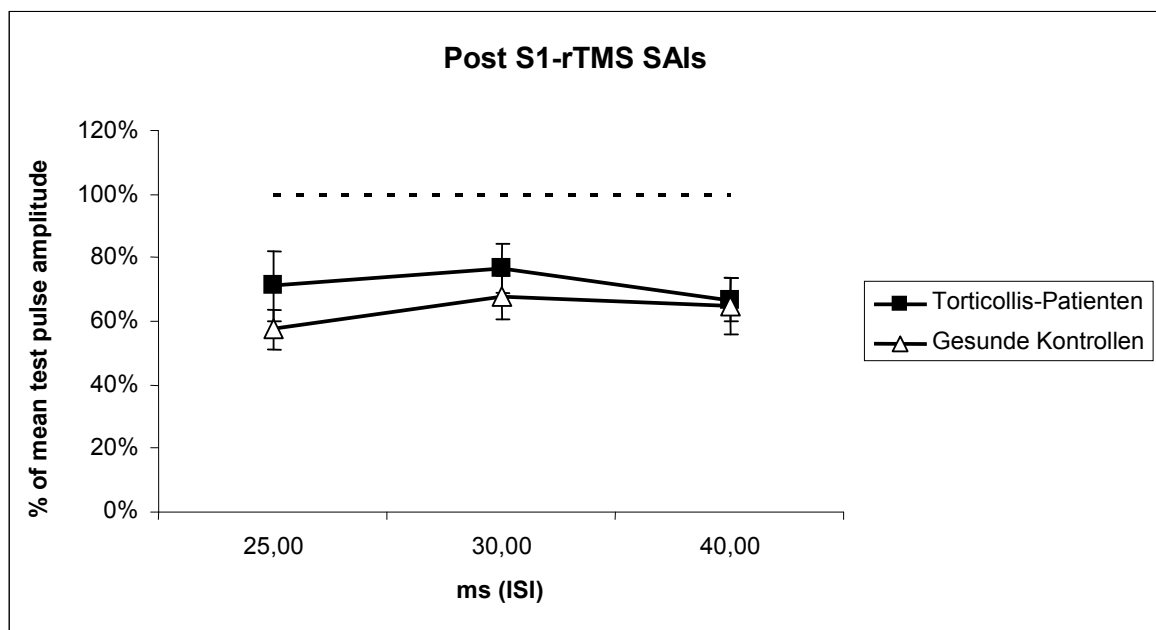


Abbildung 7. Post rTMS-SAI.

Der Vergleich der Post rTMS-SAIs für die ISIs 25, 30 und 40 ms zwischen ZD-Patienten und Probanden/ Kontrollen. Die SAI bei ZD-Patienten gleicht sich nach einer Intervention mit rTMS den SAI-Werten der Probanden/ Kontrollen an. Angegeben sind die relativen Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung.

Bei Probanden/ Kontrollen ließ sich der schon vor S1-rTMS bestehende signifikante Unterschied von unkonditionierter versus konditionierter absoluter MEP-Amplitude nach D2-Stimulation erneut nachweisen (ANOVA $F(3, 21) = 4.7484$; $P = 0.01111$).

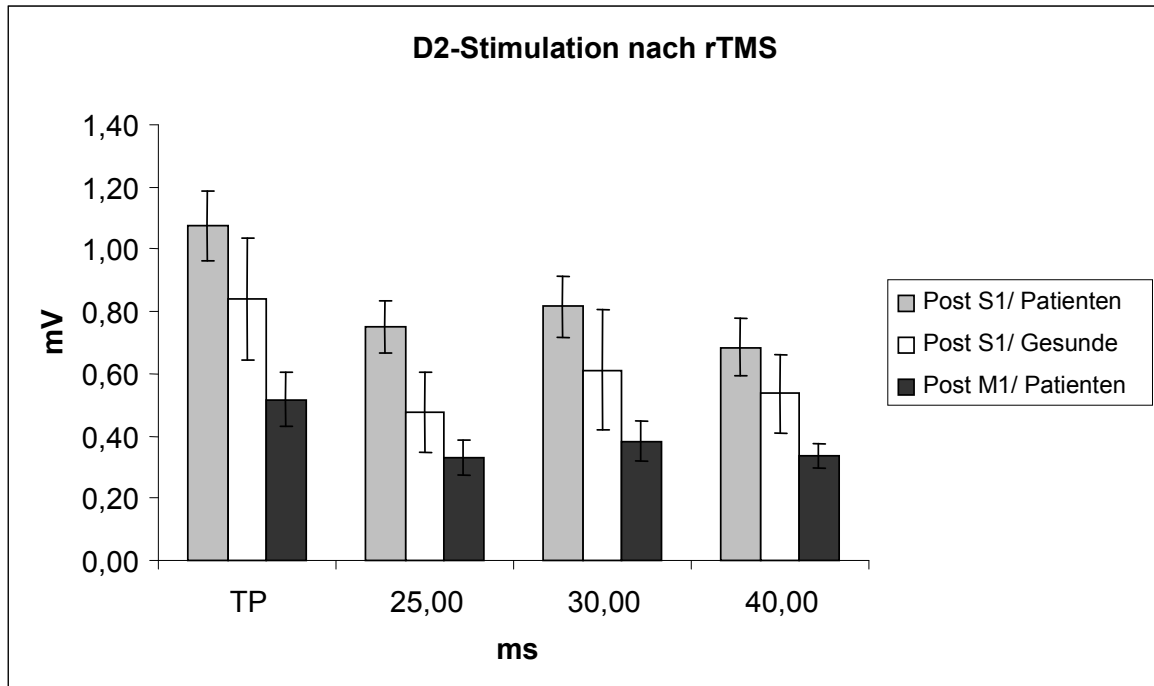


Abbildung 8. Effekte der D2-Stimulation nach S1- bzw. M1-rTMS bei ZD-Patienten und Probanden/ Kontrollen. Dargestellt sind die absoluten MEP-Amplituden. Es zeigte sich in allen Messungen ein signifikanter Effekt $*P = < 0.05$ (s. Tabelle 6). Angegeben sind die absoluten Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung.

4.5 Vergleiche prä-/ post-rTMS, S1-/ M1-rTMS und zwischen den Gruppen

Um die rTMS-Effekte auf die SAI (konditionierte MEP-Amplituden) genauer zu untersuchen, wurden ANOVAs für wiederholte Messungen durchgeführt:

- A. ZD-Patienten: dreifaktorielle ANOVA („Ort“, „Zeit“ und „ISI“)
- B. Probanden: zweifaktorielle ANOVA („Zeit“, „ISI“)
- C. Gruppenvergleich: dreifaktorielle ANOVA („Zeit“, „ISI“ und „Gruppe“)

A. Die dreifaktorielle ANOVA bei ZD-Patienten mit den Faktoren „Stimulationsort“ (Faktorstufen: S1 und M1), „Zeit“ (Faktorstufen: prä-rTMS und post-rTMS) und „ISI“ (Faktorstufen: 25, 30 und 40 ms; relative Amplituden) zeigte einen signifikanten Effekt für den Faktor „Zeit“ ($F(1, 8) = 7.62$; $P = 0.025$), die beiden anderen Faktoren waren nicht signifikant: „Stimulationsort“ ($F(1, 8) = 0.08$; $P = 0.787$) und „ISI“ ($F(2, 16) = 1.94$; $P = 0.176$).

Weiterhin ergaben sich keine signifikanten 2-Wege-Interaktionen für „Stimulationsort“ x „Zeit“ ($F(1, 8) = 0.17$; $P = 0.687$), „Stimulationsort“ x „ISI“ ($F(2, 16) = 0.18$; $P = 0.841$), sowie „Zeit“ x „ISI“ ($F(2, 16) = 0.03$; $P = 0.968$).

Auch die 3-fach Interaktion von „Stimulationsort“ x „Zeit“ x „ISI“ war nicht signifikant ($F(2, 16) = 1.26$; $P = 0.311$).

Aus dieser Beobachtung konnte geschlussfolgert werden, dass es nach einer Intervention mit rTMS offensichtlich zu einer Veränderung der SAI kommt, die jedoch unabhängig vom ISI und Stimulationsort zu sein scheint, da keine signifikanten Wechselwirkungen nachgewiesen werden konnten.

B. Bei Probanden/ Kontrollen wurde, um etwaige Interaktionen aufzudecken eine zweifaktorielle ANOVA mit den Faktoren „Zeit“ (Faktorstufen: prä-rTMS und post-rTMS) und „ISI“ (Faktorstufen: 25, 30, 40 ms) durchgeführt. Der Faktor „Zeit“ war dabei nicht signifikant ($F(1, 7) = 0.01$; $P = 0.969$). Während sich für den Faktor „ISI“ ein annähernd signifikantes Ergebnis darstellte ($F(2, 14) = 2.77$; $P = 0.097$). Zudem gab es keine Signifikanz zwischen „Zeit“ x „ISI“ ($F(2, 14) = 2.66$; $P = 0.105$).

C. Aufgrund des signifikanten Einflusses der rTMS auf die SAI bei Patienten, nicht jedoch bei Probanden/ Kontrollen, wurde, um diesen

Effekt zu verifizieren, ein Gruppenvergleich durchgeführt. Gezeigt werden konnte, dass es in einer dreifaktoriellen ANOVA mit den Faktoren „Zeit“ (Faktorstufen: prä-S1-rTMS und post-S1-rTMS) und „ISI“ (Faktorstufen: 25, 30 und 40 ms), sowie „Gruppe“ (Faktorstufen: ZD-Patienten und Probanden/ Kontrollen) einen signifikanten „Gruppeneffekt“ gab ($F(1, 18) = 4.36$; $P = 0.05$). Der Faktor „Zeit“ hingegen war nicht signifikant ($F(1, 18) = 1.80$; $P = 0.196$); ebenso der Faktor „ISI“ ($F(2, 36) = 1.73$; $P = 0.191$). Weiterhin konnten zwischen „Zeit“ x „Gruppe“ keine signifikanten Wechselwirkungen gezeigt werden ($F(1, 18) = 1.95$; $P = 0.180$). Die übrigen Mehrfach-Interaktionen waren ebenfalls nicht signifikant.

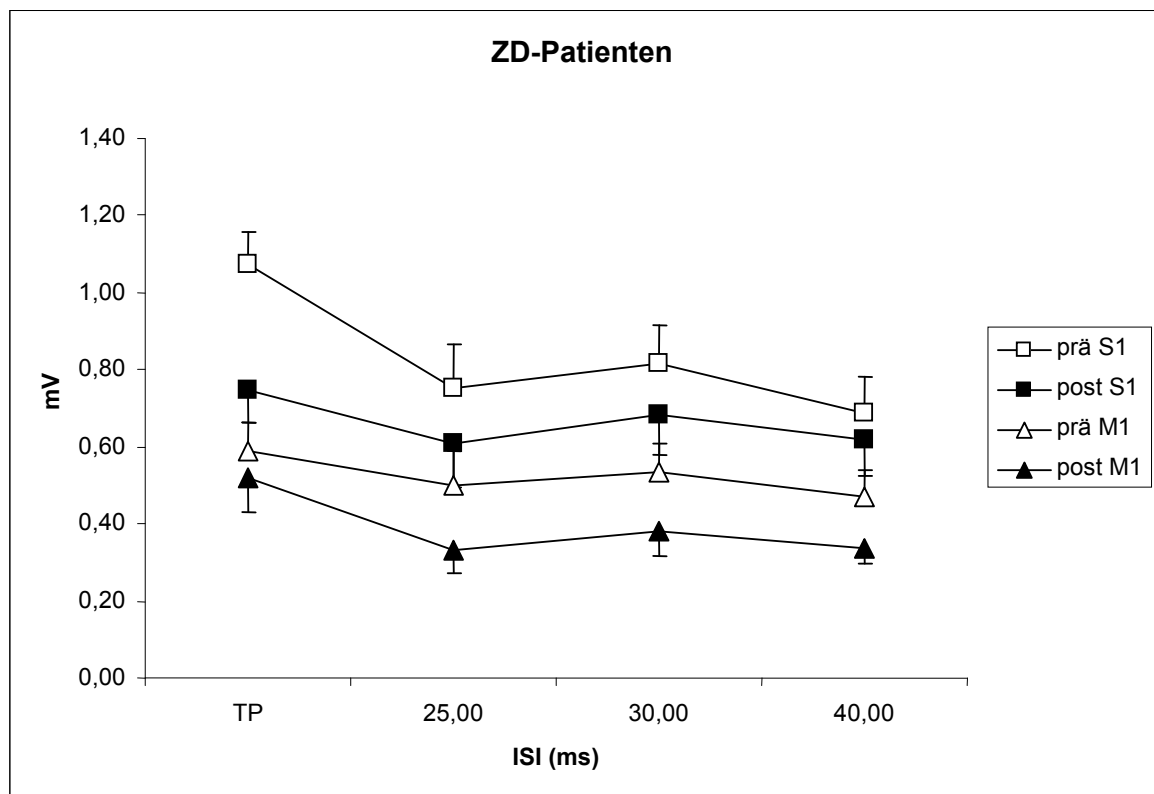


Abbildung 9. SAI für unterschiedliche ISIs bei ZD-Patienten.

Die Abbildung zeigt die Veränderungen der SAI in Abhängigkeit vom ISI (25, 30, 40 ms), sowie bezogen auf den Zeitpunkt (vor und nach 1 Hz rTMS) und den Stimulationsort (S1 oder M1). ISI = Interstimulus-Intervall.

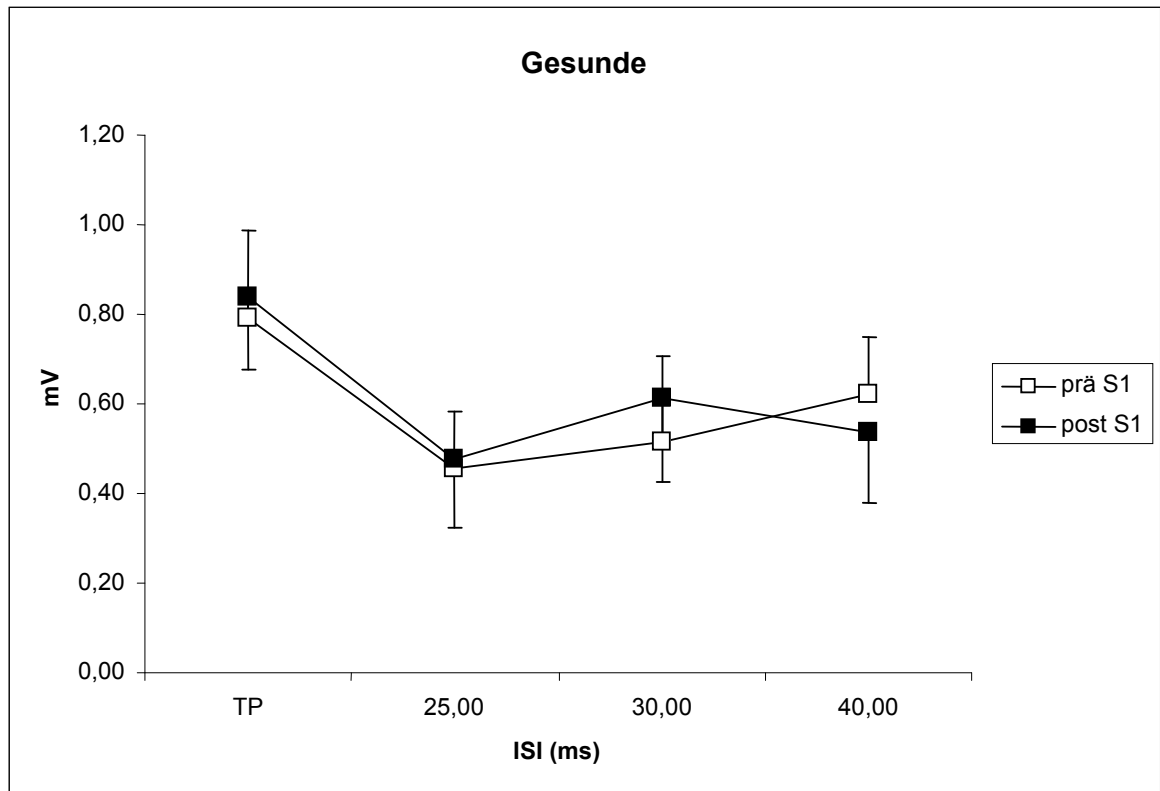


Abbildung 10. SAI für unterschiedliche ISIs bei Probanden/ Kontrollen.

Die Abbildung zeigt die Veränderungen der SAI bezogen auf die verschiedenen ISIs (25, 30, 40 ms) und den Stimulationszeitpunkt (vor und nach rTMS) über S1. ISI = Interstimulus-Intervall.

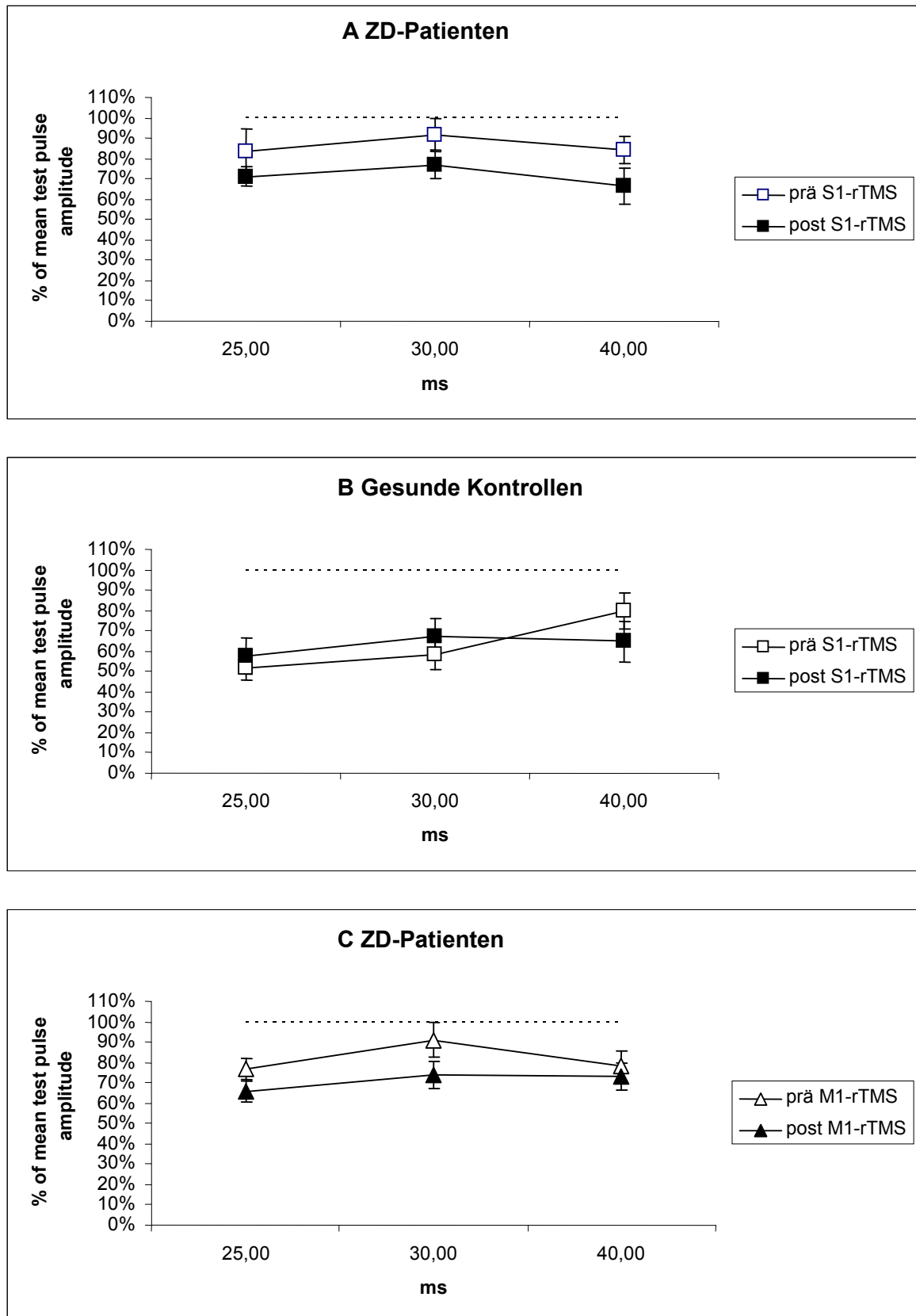


Abbildung 11. Übersicht Auswirkungen der rTMS.

rTMS induziert Veränderungen der SAI bei ZD-Patienten, jedoch nicht bei Probanden/ Kontrollen.

SAI = „Short-latency afferent inhibition“.

5 Diskussion

5.1.1 Diskussionseinleitung

Dystonien gehören noch immer zu den unzureichend verstandenen Erkrankungen. Die Pathophysiologie ist unklar. Wie oben bereits erwähnt (siehe Kapitel 1.2.3.), wird ein multikausaler Entstehungsmechanismus aus genetischer Disposition, unzureichender Spezifität neuronaler Regelkreise, Abnormalitäten bei der Verarbeitung sensorischer Informationen, sowie eine veränderte sensomotorische Repräsentation der Kortexrinde angenommen. Die Tendenz der aktuellen Forschung geht dabei in Richtung einer divergenten sensomotorischen Integration bei Dystonie-Patienten.

In der vorausgehenden Studie an „Schreibkrampf-Patienten“ (Baumer, Demiralay et al. 2007) konnte gezeigt werden, dass die SAI nach 1 Hz S1-rTMS bei Patienten reduziert war. Da bei der ZD von einer primär verminderten SAI ausgegangen wird, sollte geprüft werden, ob es durch Anwendung der 1 Hz rTMS auch hier zu einer Modulation der SAI kommen kann (Vgl. „Fragestellung“, Kapitel 1.3 und „Hypothesen“, Kapitel 1.4.).

Der primäre Effekt, der sich in dieser Studie zeigte war, dass es sowohl nach S1-, als auch nach M1-rTMS im Patientenkollektiv zu einer signifikanten Veränderung der SAI bezogen auf den Faktor „Zeit“ (prä- und post rTMS) kam, welche unabhängig vom ISI und Stimulationsort zu sein schien. Außerdem gab es im „Gruppenvergleich“ zwischen Patienten und Probanden/ Kontrollen einen signifikanten Unterschied des Faktors „Gruppe“. Probanden/ Kontrollen zeigten nach rTMS keine signifikanten Effekte der SAI.

Diese Ergebnisse, die für eine abnorme Reagibilität sensomotorischer Regelkreise bei der Dystonie sprechen, stehen im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien (Siebner, Tormos et al. 1999; Baumer, Lange et al. 2003; Siebner, Filipovic et al. 2003; Bhidayasiri and Bronstein 2005; Murase, Rothwell et al. 2005).

Vor rTMS bestand zwischen Patienten- und Kontrollgruppe eine signifikante SAI-Differenz für die ISIs 25 und 30 ms, nicht jedoch für 40 ms, wobei die SAI bei Patienten deutlich weniger ausgeprägt war, als bei Probanden/ Kontrollen. Der konditionierende Effekt der D2-Elektrostimulation vor rTMS war nur bei Probanden/ Kontrollen signifikant. Erst nach S1- beziehungsweise M1-rTMS konnte der Effekt auch für Patienten nachgewiesen werden (siehe Tabelle 5 und

6). Außerdem hatte die S1-Stimulation mit rTMS bei Patienten Auswirkungen auf die unkonditionierte MEP-Amplitude gezeigt (siehe Abbildung 8).

Die beobachteten Effekte nach rTMS sollen in ihrer Bedeutung im Folgenden diskutiert werden.

5.1.2 Modifizierte Verarbeitung sensorischer Informationen

In der vorliegenden Studie konnte bereits vor Anwendung der rTMS ein signifikanter Unterschied im kortikalen Aktivitätsniveau zwischen Patienten und Probanden/ Kontrollen für die ISIs 25 und 30 ms nach konditionierender D2-Elektrostimulation festgestellt werden. Der konditionierende Effekt lag nur für die gesunden Kontrollen vor. Dies steht im Gegensatz zu den in der „Schreibkrampf-Studie“ (Baumer, Demiralay et al. 2007) gefundenen Werten, die für Schreibkrampf-Patienten eine normale sensomotorische Integration beschrieben, wenn auch dort die SAI im Vergleich zu Gesunden weniger ausgeprägt war. Vorausgehende Studien, wie zum Beispiel von Murase et al. (2005) und McDonnell et al. (2007) postulieren eine herabgesetzte intrakortikale Inhibition als kausal für dystonische Erkrankungen (Murase, Rothwell et al. 2005; McDonnell, Thompson et al. 2007). Letztere hatten konkret in einem Experiment gezeigt, dass bei Patienten mit fokaler Dystonie der Hand ein kutaner Stimulus nicht in der Lage ist, die intrakortikale Inhibition zu modulieren, während dies bei gesunden Kontrollen problemlos möglich gewesen war. Auch in anderen Studien zeigten sich speziell bezogen auf ZD-Patienten Beeinträchtigungen der inhibitorischen Mechanismen (Amadio, Panizza et al. 2000) und eine veränderte sensomotorische Integration als Reaktion auf afferente Stimuli (Abbruzzese, Marchese et al. 2001; Siggelkow, Kossev et al. 2002). Vor diesem Hintergrund erscheint das Ergebnis einer abnormen SAI bei Patienten in dieser Studie plausibel. Dagegen stehen allerdings die Ergebnisse von Tamburin et al. (2002). Sie hatten mit ihrem Experiment demonstrieren können, dass das Antwortschema auf digitale Stimulation bei Dystonie-Patienten unverändert zu sein scheint (Tamburin, Manganotti et al. 2002).

Weiter stellt sich die Frage nach der möglichen Ursache der deutlich verminderten SAI bei ZD-Patienten. Denkbar wäre, dass bei der ZD insofern eine besondere Situation vorliegt, als dass die Patienten auch während der Messungen symptomatisch (persistierende zervikale Dystonie im Sitzen) sind, wohingegen

zum Beispiel bei Schreibkrampf-Patienten die Dystonie zum Messzeitpunkt aufgrund ihrer aktivitätsabhängigen Ausprägung zumeist nicht besteht. Dies könnte einerseits ein Hinweis auf interferierende hyperaktive Kortexareale bei Patienten während der Messungen in dieser Studie sein.

Andererseits ist es möglich, dass die vielfach untersuchte veränderte sensorische Wahrnehmung allein, bei ZD-Patienten dazu ausreicht, die SAI zu verändern.

Als Beispiele dazu seien die Studien von Molloy et al. (2003) genannt, die erhöhte räumliche Wahrnehmungsschwellen für fokale Dystonien aufzeigen konnte (Molloy, Carr et al. 2003) und von Grünewald et al. (1997), welche abnorme Reaktionen auf bewegungsinduzierte Stimuli bei Dystonie nachwies (Grünewald, Yoneda et al. 1997). Diese Untersuchungen verdeutlichen, dass die beeinträchtigte sensorische Wahrnehmung bei Patienten mit fokaler Dystonie zu einer veränderten sensomotorischen Integration führt und somit möglicherweise auch zu einer „Entdifferenzierung“ des sensorischen Kortex (Bara-Jimenez, Catalan et al. 1998; Hallett 1998).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es wahrscheinlich ein Zusammenspiel aus vermehrter Exzitabilität auf kortikaler Ebene und modifizierter Verarbeitung eines sensorischen Stimulus gibt.

Auffällig ist weiterhin, dass sich Patienten und Probanden/ Kontrollen vor rTMS nur signifikant für die ISIs von 25 und 30 ms unterschieden, während die SAI für das ISI von 40 ms nicht signifikant vermindert war.

Bekanntermaßen, wird die minimale Übertragungszeit eines afferenten Stimulus von den Fingern bis zum Kortex mit 23 ms (Clouston, Kiers et al. 1995), sowie eine intrakortikale Verzögerungszeit mit etwa 3.5-8 ms (Deuschl, Ludolph et al. 1989) angegeben. Dadurch ergibt sich eine wahrscheinliche Inhibition bei zirka 26.5-31 ms bei Gesunden; entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Weiterhin konnte zum Beispiel für Schreibkrampf-Patienten, basierend auf individuellen N20 SSEP-Latenzen nachgewiesen werden, dass es zu einem maximalen Anstieg der SAI für ein ISI von N20 + 0 ms und N20 + 2 ms nach konditionierender Elektrostimulation des N. medianus kommt (Kessler, Ruge et al. 2005). Bei Berücksichtigung der Leitgeschwindigkeit von 3 ms über die palmare Handfläche (Kwast-Rabben, Libelius et al. 2002), kann eine optimale SAI durch einen konditionierenden Stimulus eines Fingers erfahrungsgemäß am besten bei 25 ms erreicht werden, wie es in dieser Studie auch für Probanden/ Kontrollen der Fall war. Da sich die genannten Werte auf Schreibkrampf-Patienten beziehen,

muss die Anwendbarkeit auf Patienten mit zervikaler Dystonie kritisch hinterfragt bleiben.

Zudem zeigten Tokimura et al. (2000), dass kutane Elektrostimulation der Hand kortikal generierte I2- und I3-Wellen supprimieren kann, wenn der TMS-Puls 1 bis 8 ms nach Ankunft der sensorischen Erregung abgegeben wird (Tokimura, Di Lazzaro et al. 2000). Daraus folgt, dass die SAI für in diesem Zeitintervall liegende ISIs wahrscheinlich vorwiegend auf kortikaler Ebene vermittelt wird (in etwa entsprechend den ISIs 25 und 30 ms im vorliegenden Experiment), wobei jedoch die Beteiligung anderer Hirnareale oder auch eine spinale Beteiligung aufgrund des durch TMS bedingten motorischen „outputs“ auf transsynaptischem Weg nicht sicher ausgeschlossen sein kann.

Interessant ist, dass im Anschluss an S1-, als auch M1-rTMS ein konditionierender Effekt der D2-Stimulation auch für Patienten nachzuweisen ist, was in erster Linie dafür spricht, dass rTMS die zuvor bestehenden abnormen sensorischen Verarbeitungsprozesse zu modulieren scheint.

5.1.3 rTMS-Effekte auf die SAI und unkonditionierte MEP-Amplituden

Die rTMS über S1 und auch über M1 führte bei Patienten zu einer Veränderung der SAI. Den oben aufgeführten Ergebnissen zufolge, näherte sich die SAI der Patienten nach rTMS den SAI-Ergebnissen der gesunden Kontrollen an. Bei Probanden/ Kontrollen hingegen hatte die rTMS für die untersuchten ISIs (25, 30 und 40 ms) keinen nachweisbaren Effekt.

Bedeutsam ist, dass die statistische Analyse nur Signifikanz für den Faktor „Zeit“ aufzeigen konnte, während die Faktoren „Ort“ und „ISI“ keinen fassbaren Einfluss eruieren ließen. Anders als in der „Schreibkrampf-Studie“ (Baumer, Demiralay et al. 2007), in der eine Modifikation der SAI abhängig vom Stimulationsort, als auch von Wechselwirkungen zwischen „ISI“ und „Zeit“ war. Konkret hatten sich dort bei Patienten nur nach S1-rTMS und nur für das ISI 25 ms signifikante Ergebnisse gezeigt. Während es keine darstellbaren Auswirkungen nach M1-rTMS oder, wie konkordant zur vorliegenden Studie, für Probanden/ Kontrollen gegeben hatte.

Dieser Vergleich wirft Fragen auf. Bezogen auf den Faktor „Ort“ ist zu hinterfragen, ob eine isolierte sensomotorische (S1) beziehungsweise motorische (M1) Stimulation der Kortexareale unter den gegebenen Bedingungen überhaupt möglich ist? Und somit möglicherweise die Messgenauigkeit durch Mitterregung

anderer umgebender Kortexareale beeinträchtigt ist. Per definitionem gilt zwar, dass sich der S1-Stimulationspunkt 2 cm posterior und 1 cm lateral des „M1-Hotspots“ befindet (siehe „Stimulationsort“ Kapitel 4.3.), aber demgegenüber steht die Annahme, dass bei den Dystonien im Allgemeinen eine weniger ausgeprägte Somatotopie, sowie eine veränderte kortikale Repräsentation vorliegen, wie in vielen Studien bestätigt wurde. Bereits 1998 untersuchten dazu Elbert et al. (1998) und auch Bara-Jimenez et al. (1998) die Repräsentation des Handareals im somatosensorischen Kortex für fokale Dystonie. Erstere fanden heraus, dass die Distanz der einzelnen Finger im entsprechenden repräsentierenden Kortexareal gegenüber Gesunden vermindert ist. Daraus wurde geschlussfolgert, dass eine „Fusion“ im Kortex für die betroffenen Areale stattfinden und diese somit am Pathomechanismus der Dystonie beteiligt sein könnte (Elbert, Candia et al. 1998). Eine von der Norm abweichende Organisation des „Homunculus“ der Hand im primären somatosensorischen Kortex konnte auch die zweite Gruppe nachweisen (Bara-Jimenez, Catalan et al. 1998). Weiterhin konnte diese beeinträchtigte Repräsentation des sensorischen Kortex mit Hilfe von Magnetenzephalographie nicht nur für die kodierende Hirnhälfte, sondern auch für die nicht betroffene Seite bei Dystonieklienten nachgewiesen werden. In diesem Zusammenhang ist besonders erwähnenswert, dass die der betroffenen Seite entsprechende Kortexrinde weniger ausgeprägt verändert war, als die der nicht betroffenen, so dass angenommen werden kann, dass es als Reaktion auf die Bewegungsstörung zu einer Adaptation im zugehörigen Areal kommt (Meunier, Garnero et al. 2001). Entdifferenzierung des somatosensorischen Kortex und Koaktivierung werden auch von anderen beschrieben (Braun, Schweizer et al. 2003; Garraux, Bauer et al. 2004).

Diese veränderten anatomischen Gegebenheiten bei Dystonieerkrankungen könnten den Stimulationsort verfälschen. Zudem erfolgte gegenüber der Studie von Bäumer et al. (2007) keine bildgebende Kontrolle des aufgesuchten Stimulationspunktes.

Abschließend ist zu erwähnen, dass eine konkrete Aussage zum Stimulationsort im Vergleich zwischen den beiden Gruppen (Patienten und Probanden/Kontrollen) nur für die S1-Messung getroffen werden kann, da die rTMS über M1 ausschließlich bei Patienten erfolgte und somit keine Kontrollgruppe existiert. Es kann lediglich darauf hingewiesen werden, dass in diesem Experiment auch nach M1-Stimulation bei Patienten ein Effekt zu beobachten war.

Im Hinblick auf den Faktor „ISI“ stellt sich weiterhin die Frage, wie spezifisch die rTMS-Effekte auf die SAI für bestimmte ISIs sind? Denn während sich in der Studie von Bäumer et al. (2007) eine signifikante Beeinflussung der SAI-Kurve nur für das ISI von 25 ms zeigte, konnte in dieser Studie ein Trend für alle gemessenen ISIs verzeichnet werden. Das heißt, rTMS scheint auch in dieser Studie modulatorische Eigenschaften zu besitzen, die allerdings wenig spezifisch zu sein scheinen.

Des weiteren ergab die Ergebnisauswertung einen nur knapp signifikanten Wert mit $P = 0.05$ für den Faktor „Gruppe“ im Gruppenvergleich. Dieser Vergleich hatte zeigen sollen, dass rTMS unterschiedliche Effekte auf die beiden Gruppen hat. Da jedoch keine Interaktionen von „Zeit“ mit „Gruppe“ ermittelt werden konnten, bleibt die Bedeutung der rTMS, im Hinblick auf den Faktor „Zeit“, als Modulator der SAI bei Patienten als fraglich gruppenspezifisches Ereignis zu diskutieren.

Die bei ZD-Patienten im Anschluss an S1-rTMS aufgetretenen signifikanten Erhöhungen der unkonditionierten MEP-Amplitude (TP) könnten im Zusammenhang mit herabgesetzter intrakortikaler Inhibition nach unter-schwelliger 1 Hz rTMS interpretiert werden, wie es bereits von Modugno et al. (2003) beschrieben wurde (Modugno, Curra et al. 2003). Dies steht allerdings im Gegensatz zu anderen Ergebnissen (Touge, Gerschlag et al. 2001; Romero, Anschel et al. 2002) und letztendlich auch zu dieser Studie, die zumindest für die SAI bei Patienten eine verbesserte intrakortikale Inhibition nach rTMS zeigte.

Ein messbarer Effekt aufgrund eines schon vor S1-rTMS bestehenden Unterschieds der MEP-Amplitudengröße zwischen den Gruppen ist hingegen unwahrscheinlich, da es vor rTMS keine signifikanten Unterschiede bezogen auf die unkonditionierte MEP-Amplitude (TP) gab (siehe Abbildung 4). Am ehesten zeigt sich darin ein weiterer Ausdruck der abnormen Reagibilität des Systems.

Anhand der in dieser Studie nachweislich unterschiedlichen Wirkungen von rTMS auf die SAI zum Einen und die unkonditionierten MEP-Amplituden (TP) zum Anderen, ist zu diskutieren, dass rTMS möglicherweise die einzelnen neuronalen Systeme in verschiedener Weise beeinflusst. Während es auf intrakortikaler Ebene (SAI) nach rTMS zu einer vermehrten Inhibition zu kommen scheint: Die SAI nimmt zu, führt die rTMS im Bereich des kortikospinalen Systems (MEP) zu einer Abnahme der Inhibition, welches sich in einer Zunahme der gemessenen MEP-Amplitude zeigt.

Der modulatorische Effekt der rTMS auf das einzelne System ist in seiner Vorhersagekraft daher eingeschränkt. Deutlich wird jedoch, dass in jedem Fall eine Modulation des neuronalen Aktivitätsniveaus vorliegt.

5.1.4 Modulatorische Eigenschaften der rTMS bei Dystonie-Patienten

Die Ergebnisse dieser Studie implizieren, dass die SAI durch rTMS auch bei ZD-Patienten modifizierbar ist. Im Gegensatz zur Schreibkrampf-Studie von Bäumer et al. (2007) kommt es im Anschluss an die rTMS hier zu einer Zunahme der SAI, Generell scheint es sich dabei allerdings um keine spezifischen Veränderungen zu handeln. Diese Annahme wird von der Beobachtung untermauert, dass es in Abhängigkeit der angewandten Stimulationsparameter, insbesondere der Anzahl der über dem Kortex applizierten rTMS-Pulse und interindividuellen Unterschieden bei der Verarbeitung sensorischer Informationen zu unterschiedlichen Auswirkungen auf die SAI nach rTMS kommt. Ein wesentlicher Unterschied zu Gesunden besteht darin, dass rTMS bei Gesunden keinen Effekt zeigt.

Warum genau es nach rTMS nur bei Patienten zu einer Modifikation der SAI-Antwort kommt ist unklar. Allerdings konnte speziell bei ZD-Patienten anhand des Einflusses von „sensory-tricks“ auf die dystone Haltung des Kopfes gezeigt werden, dass es hier einen maßgeblichen Einfluss des afferenten Stimulus, sowie eine Beteiligung des somatosensorischen Kortex am Entstehungsmechanismus der Krankheit geben muss. Der genaue zugrundeliegende Mechanismus ist jedoch noch unklar. In einer Studie von Bhidayasiri et al. (2005) wurde mittels Positronenemissionstomographie dargestellt, dass die Applikation eines „sensory-trick“-Stimulus, nicht nur zu einer Rotation des Kopfes in Normalposition führt, sondern auch eine veränderte Aktivierung beziehungsweise Inhibition bestimmter Kortexareale nach sich zieht. Daraus wurde geschlossen, dass es möglicherweise mittels TMS gelingen könnte, einen solchen „sensory-trick“ zu simulieren (Bhidayasiri and Bronstein 2005). Dass es mittels rTMS gelingen kann, die Symptome der fokalen Dystonie zu mildern, wurde bereits von Allam et al. gezeigt (Allam, Brasil-Neto et al. 2007).

Abschließend könnte die rTMS also aufgrund ihrer Eigenschaft, eine Modulation der Inhibition auf kortikaler Ebene herbeiführen eine Therapieoption bzw. –ansatz für dystone Erkrankungen sein.

5.1.5 Kritikpunkte

Die gesamten Ergebnisse dieser Studie sollten vor folgendem Hintergrund betrachtet werden:

1. Die Studie wurde nur bei ZD-Patienten auch für M1-rTMS durchgeführt, sodass die Veränderungen der SAI nach M1-rTMS nur eine begrenzte Aussagekraft besitzen, da es keine Kontrollgruppe gibt.
2. Die Reproduzierbarkeit des konditionierenden Stimulus ist fraglich, da es sich bei der SPT um eine subjektive individuelle Größe handelt.
3. Die TMS besitzt ein generell hohes Artefaktrisiko.
4. Bekanntermaßen kommt es in Abhängigkeit von der Anzahl der applizierten rTMS-Pulse zu unterschiedlichen Effekten auf die intrakortikale Inhibition (Touge, Gerschlager et al. 2001).
5. Die SAI wurde in dieser Studie nur direkt nach rTMS gemessen. Veränderungen der SAI zu einem späteren Zeitpunkt, sowie die Dauer des beobachteten Effektes wurden nicht untersucht.
6. Es handelt sich um einen kleinen Stichprobenumfang einer spezifischen und hochselektionierten Patientengruppe.
7. Die Untersuchungsergebnisse dieser Studie haben aktuell keinen Vergleichswert, da bisher nur in der Schreibkrampf-Studie von Bäumer et al. (2007), die Wirkung von rTMS auf die SAI untersucht wurde. Die Wirkung von rTMS auf die SAI bei ZD-Patienten wurde bisher nicht untersucht.

5.1.6 Schlussfolgerung/ Ausblick

Abschließend kann der Einfluss der rTMS auf die SAI in dieser Studie wie folgt dargestellt werden:

1. Sowohl 1Hz S1-, als auch M1-rTMS sind bei ZD-Patienten in der Lage, die SAI zu modifizieren.
2. Bei Probanden/ Kontrollen zeigte die S1-rTMS für die untersuchten ISIs (25, 30 und 40 ms) keinen signifikanten Effekt.
3. Die Modifikation der kortikalen Aktivität bei Patienten ist unabhängig vom Stimulationsort und vom untersuchten ISI (25, 30 und 40 ms).

4. Nach rTMS kommt es bei ZD-Patienten scheinbar zu einer Annäherung an das kortikale Aktivitätsniveau von Gesunden, das heißt: Die SAI ist erhöht, es kommt zu einer Zunahme der Inhibition.
5. Die Effekte auf die MEP-Amplituden haben einen gegenläufigen Effekt: die Zunahme der MEP-Amplitude deutet eine Abnahme der Inhibition innerhalb des kortikospinalen Systems an.
6. Diese Studie unterstützt vorausgehende Studienergebnisse, die der rTMS eine regulatorische Funktion zuschreiben. Der Stellenwert dieser Studie ist daher in einer Bestätigung der modulatorischen Eigenschaften der rTMS auch für ZD-Patienten zu sehen. Ob die rTMS in Zukunft bei ZD als therapeutisches Instrument genutzt werden kann, weil sie, möglicherweise ähnlich, wie ein „sensory-trick“, neuronale Kreisläufe und Interaktionen beeinflusst, sollte in folgenden Studien noch näher untersucht werden.

6 Zusammenfassung

Für Dystonie-Patienten konnte bereits in vielen Studien gezeigt werden, dass eine veränderte Verarbeitung sensorischer Informationen auf kortikaler Ebene vorliegt, die mit einer veränderten kortikalen Repräsentation des somatosensorischen Kortex (S1) einhergeht. Die 1 Hz rTMS gilt als experimentelles Instrument mit der Fähigkeit Neuronenkreise inhibitorisch zu modulieren.

Wir untersuchten die Hypothesen, ob bei ZD-Patienten die SAI schon vor einer Intervention mit 1 Hz rTMS gegenüber normalen gesunden Kontrollen vermindert ist und ob es im Anschluss der 1 Hz rTMS bei Patienten zu einer Modulation beziehungsweise Normalisierung der SAI kommt.

Es wurden 12 ZD-Patienten und 9 Probanden/ Kontrollen untersucht. Die Patientengruppe erhielt zusätzlich 1 Hz rTMS über dem motorischen Kortex (M1). Als Messparameter für den Zustand der intrakortikalen Inhibition wurde die SAI genutzt. Die SAI wurde im entspannten IDM I der rechten Hand unter Anwendung von konditionierender D2-Elektrostimulation und TMS-Pulsen über dem kontralateralen M1-Gebiet abgeleitet. Die SAI vor rTMS unterschied sich für die ISIs 25 und 30 ms signifikant zwischen Patienten und Probanden/ Kontrollen. Sowohl S1-, als auch M1-rTMS führten zu einer signifikanten Veränderung der SAI bei Patienten. Die SAI war im Anschluss an die rTMS erhöht. Bei Probanden hatte die rTMS keinen signifikanten Effekt zur Folge.

Da rTMS auch bei ZD-Patienten modulatorische Eigenschaften auf die SAI zeigte, kann eine abnorme sensomotorische Integration auch für diese dystonische Patientengruppe angenommen werden. Zugleich eröffnet diese Beobachtung Chancen für neue Therapieansätze, wenn rTMS in der Lage ist, die beeinträchtigte neuronale Aktivität zu interferieren.

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Schematische Darstellung einer Achterspule

Abbildung 2. Studiendesign

Abbildung 3. rTMS Stimulationspunkte

Abbildung 4. Veränderungen der unkonditionierten MEPs nach rTMS

Abbildung 5. Baseline SAI I

Abbildung 6. Baseline SAI II

Abbildung 7. Post rTMS-SAI

Abbildung 8. Effekte der D2-Elektrostimulation nach rTMS

Abbildung 9. SAI für unterschiedliche ISIs bei ZD-Patienten

Abbildung 10. SAI für unterschiedliche ISIs bei Probanden/ Kontrollen

Abbildung 11. Übersicht Auswirkungen der rTMS

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Klassifikation Dystonien

Tabelle 2. Schwellen vor rTMS bei Patienten und Probanden/ Kontrollen

Tabelle 3. Messung der unkonditionierten MEPs vor und nach rTMS

Tabelle 4. Datenanalyse und Statistik vor rTMS

Tabelle 5. Datenanalyse und Statistik nach rTMS

IV. Anlagen

Anlage 1. Edinburgh Händigkeitsskala

Anlage 2. Fahn-Marsden-Scale

Anlage 3. TWSTRS-Dystonieskala

1. Edinburgh Handedness Inventory

	Always Left	Always Right	No Preference	Usually Left	Usually Right
Writing					
Drawing					
Throwing					
Scissors					
Toothbrush					
Knife (without fork)					
Spoon					
Broom (upper hand)					
Striking Match (match)					
Opening box (lid)					

Quelle: Oldfield, R. Carolus (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. Neuropsychologia 9, 97-113

2. The Fahn-Marsden (BFM) Scale: Movement Scale

Region	Provoking factor	Severity	Weight factor	Product	
Eyes	0-4	X	0-4	0.5	0-8
Mouth	0-4	X	0-4	0.5	0-8
Speech Swallow	0-4	X	0-4	1.0	0-16
Neck	0-4	X	0-4	0.5	0-8
R arm	0-4	X	0-4	1.0	0-16
L arm	0-4	X	0-4	1.0	0-16
Trunk	0-4	X	0-4	1.0	0-16
R leg	0-4	X	0-4	1.0	0-16
L leg	0-4	X	0-4	1.0	0-16

I. Provoking Factor

A. General

0. No dystonia at rest or with action
1. Dystonia only with particular action
2. Dystonia with many actions
3. Dystonia on action of distant part of body or
intermittently at rest
4. Dystonia present at rest

B. Speech and swallowing

0. Occasional, either or both
1. Frequent either
2. Frequent one and occasional other
3. Frequent both

II. Severity Factors

Eyes

0. No dystonia

-
1. Slight. Occasional blinking
 2. Mild. Frequent blinking without prolonged spasms of eye closure
 3. Moderate. Prolonged spasms of eyelid closure, but eyes open most of the time
 4. Severe. Prolonged spasms of eyelid closure, with eyes closed at least 30% of the time

Mouth

0. no dystonia present
1. Slight. Occasional grimacing or other mouth movements (e.g., jaw opened or clenched; tongue movement)
2. Mild. Movement present less than 50% of the time
3. Moderate dystonic movements or contractions present most of the time
4. Severe dystonic movements or contractions present most of the time

Speech and swallowing

0. Normal
1. Slightly involved; speech easily understood or occasional choking
2. Some difficulty in understanding speech or frequent choking
3. Marked difficulty in understanding speech or inability to swallow firm foods
4. Complete or almost complete anarthria, or marked difficulty swallowing soft foods and liquids

Neck

0. No dystonia present
1. Slight. Occasional pulling
2. Obvious torticollis, but mild
3. Moderate pulling
4. Extreme pulling

Arm

0. No dystonia present
1. Slight dystonia. Clinically insignificant
2. Mild. Obvious dystonia, but not disabling
3. Moderate. Able to grasp, with some manual function
4. Severe. No useful grasp

Trunk

0. No dystonia present
1. Slight bending; clinically insignificant
2. Definite bending, but not interfering with standing or walking
3. Moderate bending; interfering with standing or walking
4. Extreme bending of trunk preventing standing or walking

Leg

0. No dystonia present
1. Slight dystonia, but not causing impairment clinically insignificant
2. Mild dystonia. Walks briskly and unaided
3. Moderate dystonia. Severely impairs walking or requires assistance
4. Severe. Unable to stand or walk on involved leg

Quelle: modifiziert nach "We move", 2005

http://www.mdvu.org/library/ratingscales/dystonia/bfm_scale.pdf,

zuletzt aufgerufen am: 23.07.2011

3. Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)

I. Torticollis Severity Scale

A. Maximal Excursion

1. Rotation (*turn: right or left*)

0 = None [0°]

1 = Slight [$< 1/4$ range, 1°–22°]

2 = Mild [$1/4 - 1/2$ range, 23°–45°]

3 = Moderate [$1/2 - 3/4$ range, 46°–67°]

4 = Severe [$>3/4$ range, 68°–90°]

2. Laterocollis (*tilt: right or left, exclude shoulder elevation*)

0 = None [0°]

1 = Mild [1°–15°]

2 = Moderate [16°–35°]

3 = Severe [$> 35^\circ$]

3. Anterocollis/Retrocollis (*a or b*)

a. Anterocollis

0 = None

1 = Mild downward deviation of chin

2 = Moderate downward deviation (approximates $1/2$ possible range)

3 = Severe (chin approximates chest)

b. Retrocollis

0 = None

1 = Mild backward deviation of vertex with upward deviation of chin

2 = Moderate backward deviation (approximates $1/2$ possible range)

3 = Severe (approximates full range)

4. Lateral shift (*right or left*)

0 = Absent

1 = Present

5. Sagittal shift (*forward or backward*)

0 = Absent

1 = Present

B. Duration Factor (*Weighted x 2*)

0 = None

1 = Occasional deviation (< 25% of the time,
most often submaximal)

2 = Occasional deviation (< 25% of the time,
often maximal) **or**

Intermittent deviation (25% –50% of the time,
most often submaximal)

3 = Intermittent deviation (25% –50% of the time,
often maximal) **or**

Frequent deviation (50% –75% of the time,
most often submaximal)

4 = Frequent deviation (50% –75% of the time,
often maximal) **or**

Constant deviation (>75% of the time,
most often submaximal)

5 = Constant deviation (>75% of the time,
often maximal)

C. Effect of Sensory Tricks

0 = Complete relief by one or more tricks

1 = Partial or only limited relief by tricks

2 = Little or no benefit from tricks

D. Shoulder Elevation/Anterior Displacement

0 = Absent

1 = Mild (< 1/3 possible range, intermittent or constant)

2 = Moderate (1/3 – 2/3 possible range and constant,
> 75% of the time) **or**
Severe (> 2/3 possible range and intermittent)
3 = Severe and constant

E. Range of Motion (*without aid of sensory tricks*)

0 = Able to move to extreme opposite position
1 = Able to move head well past midline but not to
extreme opposite position
2 = Able to move head barely past midline
3 = Able to move head toward but not past midline
4 = Barely able to move head beyond abnormal posture

F. Time (*up to 60 seconds*) *for which patient is able to
maintain head within 10° of neutral position without using
sensory tricks (mean of two attempts)*

0 = > 60 seconds
1 = 46–60 seconds
2 = 31–45 seconds
3 = 16–30 seconds
4 = < 15 seconds

II. Disability Scale (maximum = 20)

A. Work (*occupation or housework/home management*)

0 = No difficulty
1 = Normal work expectations with satisfactory
performance at usual level of occupation but some
interference by torticollis
2 = Most activities unlimited, selected activities very
difficult and hampered but still possible with
satisfactory performance
3 = Working at lower than usual occupation level; most
activities hampered, all possible but with less than
satisfactory performance in some activities

4 = Unable to engage in voluntary or gainful employment; still able to perform some domestic responsibilities satisfactorily

5 = Marginal or no ability to perform domestic Responsibilities

B. Activities of Daily Living (*e.g., feeding, dressing, or hygiene, including washing, shaving, makeup, etc.*)

0 = No difficulty with any activity

1 = Activities unlimited but some interference by torticollis

2 = Most activities unlimited, selected activities very difficult and hampered but still possible using simple tricks

3 = Most activities hampered or laborious but still possible; may use extreme tricks

4 = All activities impaired; some impossible or require assistance

5 = Dependent on others in most self-care tasks

C. Driving

0 = No difficulty (or has never driven a car)

1 = Unlimited ability to drive but bothered by torticollis

2 = Unlimited ability to drive but requires tricks (including touching or holding face, holding head against head rest) to control torticollis

3 = Can drive only short distances

4 = Usually cannot drive because of torticollis

5 = Unable to drive and cannot ride in a car for long stretches as a passenger because of torticollis

D. Reading

1 = Unlimited ability to read in normal seated position but bothered by torticollis

2 = Unlimited ability to read in normal seated position

but requires use of tricks to control torticollis

3 = Unlimited ability to read but requires extensive measures to control torticollis or is able to read only in nonseated position (e.g., lying down)

4 = Limited ability to read because of torticollis despite tricks

5 = Unable to read more than a few sentences because of torticollis

E. Television

0 = No difficulty

1 = Unlimited ability to watch television in normal seated position but bothered by torticollis

2 = Unlimited ability to watch television in normal seated position but requires use of tricks to control torticollis

3 = Unlimited ability to watch television but requires extensive measures to control torticollis **or** is able to view only in nonseated position (e.g., lying down)

4 = Limited ability to watch television because of torticollis

5 = Unable to watch television more than a few minutes because of torticollis

F. Activities Outside the Home (e.g., shopping, walking about, movies, dining, and other recreational activities)

0 = No difficulty

1 = Unlimited activities but bothered by torticollis

2 = Unlimited activities but requires simple tricks to accomplish

3 = Accomplishes activities only when accompanied by others because of torticollis

4 = Limited activities outside the home; certain activities impossible or given up because of torticollis

5 = Rarely if ever engages in activities outside the home

III. Pain Scale (maximum = 20)

A. Severity of Pain

Rate the severity of neck pain due to during the last week on a scale of 0 –10 where a score of 0 represents no pain and 10 represents the most excruciating pain imaginable.

Score calculated as: $(\text{worst} + \text{best} + (2 \times \text{usual}))/4$

Best _____

Worst _____

Usual _____

B. Duration of Pain

0 = None

1 = Present < 10% of the time

2 = Present 10% –25% of the time

3 = Present 26% – 50% of the time

4 = Present 51% –75% of the time

5 = Present > 76% of the time

C. Disability Due to Pain

0 = No limitation or interference from pain

1 = Pain is quite bothersome but not a source of disability

2 = Pain definitely interferes with some tasks but is not a major contributor to disability

3 = Pain accounts for some (less than half) but not all of disability

4 = Pain is a major source of difficulty with activities; separate from this, head pulling is also a source of some (less than half) disability

5 = Pain is the major source of disability; without it most impaired activities could be performed quite satisfactorily despite the head pulling

Quelle: Consky ES, Lang AE. Clinical assessments of patients with cervical dystonia. In: Jankovic J, Hallett M, eds. Therapy with Botulinum Toxin. New York, NY: Marcel Dekker, Inc.:1994;211-237.

Modifiziert nach: "We move", 2002.

http://www.mdvu.org/library/ratingscales/dystonia/TWSTRS_09_29_02.pdf,

zuletzt aufgerufen am: 23.07.2011

V. Literaturverzeichnis

- Abbruzzese, G. and A. Berardelli (2003). "Sensorimotor integration in movement disorders." Mov Disord **18**(3): 231-40.
- Abbruzzese, G., R. Marchese, et al. (2001). "Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study." Brain **124**(Pt 3): 537-45.
- Adler, C. H. and R. Kumar (2000). "Pharmacological and surgical options for the treatment of cervical dystonia." Neurology **55**(12 Suppl 5): S9-14.
- Allam, N., J. P. Brasil-Neto, et al. (2007). "Relief of primary cervical dystonia symptoms by low frequency transcranial magnetic stimulation of the premotor cortex: case report." Arq Neuropsiquiatr **65**(3A): 697-9.
- Amadio, S., M. Panizza, et al. (2000). "Transcranial magnetic stimulation and silent period in spasmodic torticollis." Am J Phys Med Rehabil **79**(4): 361-8.
- Amassian, V. E. and R. Q. Cracco (1987). "Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation." Neurosurgery **20**(1): 148-55.
- Amassian, V. E., R. Q. Cracco, et al. (1989). "Focal stimulation of human cerebral cortex with the magnetic coil: a comparison with electrical stimulation." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **74**(6): 401-16.
- Amassian, V. E., G. J. Quirk, et al. (1990). "A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **77**(5): 390-401.
- Bara-Jimenez, W., M. J. Catalan, et al. (1998). "Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand." Ann Neurol **44**(5): 828-31.
- Barker, A. T., R. Jalinous, et al. (1985). "Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex." Lancet **1**(8437): 1106-7.
- Baumer, T., C. Demiralay, et al. (2007). "Abnormal plasticity of the sensorimotor cortex to slow repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with writer's cramp." Mov Disord **22**(1): 81-90.
- Baumer, T., R. Lange, et al. (2003). "Repeated premotor rTMS leads to cumulative plastic changes of motor cortex excitability in humans." Neuroimage **20**(1): 550-60.
- Bennett, K. M. and R. N. Lemon (1994). "The influence of single monkey cortico-motoneuronal cells at different levels of activity in target muscles." J Physiol **477** (Pt 2): 291-307.
- Bhidayasiri, R. and J. M. Bronstein (2005). "Improvement of cervical dystonia: possible role of transcranial magnetic stimulation simulating sensory tricks effect." Med Hypotheses **64**(5): 941-5.
- Bhidayasiri, R. and D. Tarsy (2006). "Treatment of dystonia." Expert Rev Neurother **6**(6): 863-86.
- Brans, J. W., R. Lindeboom, et al. (1996). "Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia: a prospective, randomized, double-blind controlled trial." Neurology **46**(4): 1066-72.
- Braun, C., R. Schweizer, et al. (2003). "Task-specific plasticity of somatosensory cortex in patients with writer's cramp." Neuroimage **20**(2): 1329-38.
- Burke, D., R. G. Hicks, et al. (1990). "Corticospinal volleys evoked by anodal and cathodal stimulation of the human motor cortex." J Physiol **425**: 283-99.
- 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): 1505-14.
- Ceballos-Baumann, A. O. (2001). "Evidence-based medicine in botulinum toxin therapy for cervical dystonia." J Neurol **248** Suppl 1: 14-20.
- Clouston, P. D., L. Kiers, et al. (1995). "Modulation of motor activity by cutaneous input: inhibition of the magnetic motor evoked potential by digital electrical stimulation." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **97**(2): 114-25.
- Croarkin, P. E., C. A. Wall, et al. "The Emerging Role for Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Optimizing the Treatment of Adolescent Depression." J ECT.

- Cuny, E., I. Ghorayeb, et al. (2008). "Sensory motor mismatch within the supplementary motor area in the dystonic monkey." Neurobiol Dis **30**(2): 151-61.
- Dauer, W. T., R. E. Burke, et al. (1998). "Current concepts on the clinical features, aetiology and management of idiopathic cervical dystonia." Brain **121** (Pt 4): 547-60.
- Day, B. L., J. C. Rothwell, et al. (1987). "Motor cortex stimulation in intact man. 2. Multiple descending volleys." Brain **110** (Pt 5): 1191-209.
- de Carvalho Aguiar, P. M. and L. J. Ozelius (2002). "Classification and genetics of dystonia." Lancet Neurol **1**(5): 316-25.
- Defazio, G., G. Abbruzzese, et al. (2004). "Epidemiology of primary dystonia." Lancet Neurol **3**(11): 673-8.
- Deuschl, G., A. Ludolph, et al. (1989). "The relations between long-latency reflexes in hand muscles, somatosensory evoked potentials and transcranial stimulation of motor tracts." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **74**(6): 425-30.
- Di Lazzaro, V., D. Restuccia, et al. (1998). "Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans." J Physiol **508** (Pt 2): 625-33.
- Edgley, S. A., J. A. Eyre, et al. (1990). "Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey." J Physiol **425**: 301-20.
- Elbert, T., V. Candia, et al. (1998). "Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia." Neuroreport **9**(16): 3571-5.
- Factor, S. A., M. F. Lew, et al. (2000). "Current and emerging treatments for cervical dystonia." CNS Spectr **5**(6 Suppl 5): S1-8.
- Fahn, S. (1988). "Concept and classification of dystonia." Adv Neurol **50**: 1-8.
- Fahn, S., S. B. Bressman, et al. (1998). "Classification of dystonia." Adv Neurol **78**: 1-10.
- Feinsod, M., B. Kreinin, et al. (1998). "Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia." Depress Anxiety **7**(2): 65-8.
- Ferbert, A., A. Priori, et al. (1992). "Interhemispheric inhibition of the human motor cortex." J Physiol **453**: 525-46.
- Garraux, G., A. Bauer, et al. (2004). "Changes in brain anatomy in focal hand dystonia." Ann Neurol **55**(5): 736-9.
- Geddes, L. A. (1999). "Retrospectroscope. d'Arsonval, physician and inventor." IEEE Eng Med Biol Mag **18**(4): 118-22.
- Grunewald, R. A., Y. Yoneda, et al. (1997). "Idiopathic focal dystonia: a disorder of muscle spindle afferent processing?" Brain **120** (Pt 12): 2179-85.
- Hallett, M. (1998). "The neurophysiology of dystonia." Arch Neurol **55**(5): 601-3.
- Hess, C. W. and H. P. Ludin (1988). "[Transcranial cortex stimulation with magnetic field pulses: methodologic and physiologic principles]." EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb **19**(4): 209-15.
- Houlden, D. A., M. L. Schwartz, et al. (1999). "Spinal cord-evoked potentials and muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation in 10 awake human subjects." J Neurosci **19**(5): 1855-62.
- Huang, Y. Z., M. J. Edwards, et al. (2005). "Theta burst stimulation of the human motor cortex." Neuron **45**(2): 201-6.
- Jahanshahi, M. (2000). "Factors that ameliorate or aggravate spasmodic torticollis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **68**(2): 227-9.
- Jahanshahi, M., M. H. Marion, et al. (1990). "Natural history of adult-onset idiopathic torticollis." Arch Neurol **47**(5): 548-52.
- Jankovic, J. (2006). "Treatment of dystonia." Lancet Neurol **5**(10): 864-72.
- Jankovic, J., S. Leder, et al. (1991). "Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders." Neurology **41**(7): 1088-91.
- Kessler, K. R., D. Ruge, et al. (2005). "Short latency afferent inhibition and facilitation in patients with writer's cramp." Mov Disord **20**(2): 238-42.

- Krauss, J. K. (2007). "Deep brain stimulation for treatment of cervical dystonia." Acta Neurochir Suppl **97**(Pt 2): 201-5.
- Kwast-Rabben, O., R. Libelius, et al. (2002). "Somatosensory evoked potentials following stimulation of digital nerves." Muscle Nerve **26**(4): 533-8.
- Maeda, F., J. P. Keenan, et al. (2000). "Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability." Exp Brain Res **133**(4): 425-30.
- Marsden, C. D., P. A. Merton, et al. (1983). "Direct electrical stimulation of corticospinal pathways through the intact scalp in human subjects." Adv Neurol **39**: 387-91.
- Marsden, C. D., J. A. Obeso, et al. (1985). "The anatomical basis of symptomatic hemidystonia." Brain **108** (Pt 2): 463-83.
- McDonnell, M. N., P. D. Thompson, et al. (2007). "The effect of cutaneous input on intracortical inhibition in focal task-specific dystonia." Mov Disord **22**(9): 1286-92.
- Meunier, S., L. Garnero, et al. (2001). "Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization." Ann Neurol **50**(4): 521-7.
- Meyer, B. U., T. C. Britton, et al. (1992). "Motor responses evoked by magnetic brain stimulation in psychogenic limb weakness: diagnostic value and limitations." J Neurol **239**(5): 251-5.
- Meyer, B. U., K. Werhahn, et al. (1994). "Functional organisation of corticonuclear pathways to motoneurons of lower facial muscles in man." Exp Brain Res **101**(3): 465-72.
- Modugno, N., A. Curra, et al. (2003). "Depressed intracortical inhibition after long trains of subthreshold repetitive magnetic stimuli at low frequency." Clin Neurophysiol **114**(12): 2416-22.
- Molloy, F. M., T. D. Carr, et al. (2003). "Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia." Brain **126**(Pt 10): 2175-82.
- Murase, N., J. C. Rothwell, et al. (2005). "Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp." Brain **128**(Pt 1): 104-15.
- Nutt, J. G., M. D. Muentner, et al. (1988). "Epidemiology of dystonia in Rochester, Minnesota." Adv Neurol **50**: 361-5.
- Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." Neuropsychologia **9**(1): 97-113.
- Ostrem, J. L. and P. A. Starr (2008). "Treatment of dystonia with deep brain stimulation." Neurotherapeutics **5**(2): 320-30.
- Patton, H. D. and V. E. Amassian (1954). "Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation." J Neurophysiol **17**(4): 345-63.
- Priori, A., A. Pesenti, et al. (2001). "Limb immobilization for the treatment of focal occupational dystonia." Neurology **57**(3): 405-9.
- Quartarone, A., S. Bagnato, et al. (2003). "Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp." Brain **126**(Pt 12): 2586-96.
- Quartarone, A., F. Morgante, et al. (2007). "Abnormal plasticity of sensorimotor circuits extends beyond the affected body part in focal dystonia." J Neurol Neurosurg Psychiatry.
- Romero, J. R., D. Ansel, et al. (2002). "Subthreshold low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation selectively decreases facilitation in the motor cortex." Clin Neurophysiol **113**(1): 101-7.
- Rossini, P. M., A. T. Barker, et al. (1994). "Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **91**(2): 79-92.
- Rossini, P. M., M. D. Caramia, et al. (1995). "Magnetic transcranial stimulation in healthy humans: influence on the behavior of upper limb motor units." Brain Res **676**(2): 314-24.

- Rothwell, J., D. Burke, et al. (1994). "Transcranial electrical stimulation of the motor cortex in man: further evidence for the site of activation." J Physiol **481** (Pt 1): 243-50.
- Rothwell, J. C. (1997). "Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex." J Neurosci Methods **74**(2): 113-22.
- Rothwell, J. C., P. D. Thompson, et al. (1991). "Stimulation of the human motor cortex through the scalp." Exp Physiol **76**(2): 159-200.
- Siebner, H. R., S. R. Filipovic, et al. (2003). "Patients with focal arm dystonia have increased sensitivity to slow-frequency repetitive TMS of the dorsal premotor cortex." Brain **126**(Pt 12): 2710-25.
- 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): 529-37.
- Siebner, H. R., F. Willeoch, et al. (1998). "Imaging brain activation induced by long trains of repetitive transcranial magnetic stimulation." Neuroreport **9**(5): 943-8.
- Siggelkow, S., A. Kossev, et al. (2002). "Impaired sensorimotor integration in cervical dystonia: a study using transcranial magnetic stimulation and muscle vibration." J Clin Neurophysiol **19**(3): 232-9.
- Simpson, D. M., A. Blitzer, et al. (2008). "Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology." Neurology **70**(19): 1699-706.
- Tamburin, S., A. Fiaschi, et al. (2003). "Abnormal cutaneomotor integration in patients with cerebellar syndromes: a transcranial magnetic stimulation study." Clin Neurophysiol **114**(4): 643-51.
- Tamburin, S., A. Fiaschi, et al. (2005). "Sensorimotor integration to cutaneous afferents in humans: the effect of the size of the receptive field." Exp Brain Res **167**(3): 362-9.
- Tamburin, S., A. Fiaschi, et al. (2003). "Abnormal sensorimotor integration is related to disease severity in Parkinson's disease: a TMS study." Mov Disord **18**(11): 1316-24.
- Tamburin, S., P. Manganotti, et al. (2002). "Abnormal somatotopic arrangement of sensorimotor interactions in dystonic patients." Brain **125**(Pt 12): 2719-30.
- Tamburin, S., P. Manganotti, et al. (2001). "Cutaneomotor integration in human hand motor areas: somatotopic effect and interaction of afferents." Exp Brain Res **141**(2): 232-41.
- Thomson, A. M. and J. Deuchars (1994). "Temporal and spatial properties of local circuits in neocortex." Trends Neurosci **17**(3): 119-26.
- Tinazzi, M., A. Priori, et al. (2000). "Abnormal central integration of a dual somatosensory input in dystonia. Evidence for sensory overflow." Brain **123** (Pt 1): 42-50.
- Tokimura, H., V. Di Lazzaro, et al. (2000). "Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand." J Physiol **523**(Pt 2): 503-513.
- Tokimura, H., V. Di Lazzaro, et al. (2000). "Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand." J Physiol **523** Pt 2: 503-13.
- Touge, T., W. Gerschlagel, et al. (2001). "Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses?" Clin Neurophysiol **112**(11): 2138-45.
- Toyoda, H., M. G. Zhao, et al. (2006). "NMDA receptor-dependent long-term depression in the anterior cingulate cortex." Rev Neurosci **17**(4): 403-13.
- Velickovic, M., R. Benabou, et al. (2001). "Cervical dystonia pathophysiology and treatment options." Drugs **61**(13): 1921-43.
- Vitek, J. L., V. Chockkan, et al. (1999). "Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus." Ann Neurol **46**(1): 22-35.
- Walker, F. O. (2003). "Botulinum toxin therapy for cervical dystonia." Phys Med Rehabil Clin N Am **14**(4): 749-66, vi.
- Wassermann, E. M. (1998). "Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on

-
- the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **108**(1): 1-16.
- Wassermann, E. M., J. Grafman, et al. (1996). "Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **101**(5): 412-7.
- Weise, D., A. Schramm, et al. (2006). "The two sides of associative plasticity in writer's cramp." Brain **129**(Pt 10): 2709-21.
- Werhahn, K. J., J. K. Fong, et al. (1994). "The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **93**(2): 138-46.
- Zeuner, K. E. and M. Hallett (2003). "Sensory training as treatment for focal hand dystonia: a 1-year follow-up." Mov Disord **18**(9): 1044-7.
- Zeuner, K. E. and F. M. Molloy (2008). "Abnormal reorganization in focal hand dystonia--sensory and motor training programs to retrain cortical function." NeuroRehabilitation **23**(1): 43-53.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

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.

Anna-Lena Heidrich (geb. Janzen)

DANKSAGUNG

Ich danke Prof. Dr. A. Münchau und Dr. T. Bäumer für die freundliche Überlassung des Themas. Mein besonderer Dank gilt Dr. T. Bäumer für die stetige sachkundige und freundliche Betreuung bei auftauchenden Fragen und Problemen.

Für die Anleitung im Umgang mit den Messgeräten und Unterstützung bei den Messungen danke ich außerdem Dr. J. Kröger.

Weiterhin danke ich den Patienten und Probanden, die sich freiwillig für die Messungen zur Verfügung stellten und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.